UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

Corso di Laurea Magistrale in
Psicologia clinica dello sviluppo

Tesi di Laurea Magistrale

L'IMITAZIONE NEONATALE NELLE POPOLAZIONI ATIPICHE: POSSIBILI IMPLICAZIONI SULLO SVILUPPO SOCIALE E COMUNICATIVO

NEONATAL IMITATION IN ATYPICAL POPULATIONS: POSSIBLE IMPLICATIONS FOR SOCIAL AND COMMUNICATIVE DEVELOPMENT

Relatore: Prof.ssa Paola Sessa

Correlatrice: Dott.ssa Arianna Schiano Lomoriello

Correlatrice: Dott.ssa Sara Costa

Laureanda: Giorgia Chiriacò

Matricola: 2115031

INDICE

Abstract……... 5

Introduzione…… 6

Capitolo 1 L'imitazione neonatale, teorie psicologiche e componenti principali……...8

1.1 L'imitazione neonatale: definizione teorica……8

1.2 Teorie psicologiche sull'imitazione neonatale: studio di Oostembroek……10

1.3 Componenti dell'imitazione neonatale: basi neurobiologiche …… 14

1.3.1 Sistema specchio: definizione, correlati neurobiologici, studi correlati……...19

1.4 Fattori che influenzano l'imitazione neonatale: fattori ambientali come interazioni sociali, differenze culturali e dinamiche familiari e l'esposizione a modelli di comportamento…… 23

Capitolo 2 Sindromi genetiche e disturbi del neurosviluppo……...……..26

2.1 Sindrome di down…….. 27

2.1.1 Eziopatogenesi…… 28

2.1.2 Caratteristiche principali……30

2.1.3 Alterazioni neurobiologiche…….. 34

2.2 Disturbo dello Spettro dell'Autismo……..39

2.2.1 Eziopatogenesi……43

2.2.2 Caratteristiche principali…… 45

2.2.3 Alterazioni neurobiologiche……. 50

Capitolo 3 L'imitazione neonatale nelle popolazioni atipiche: scoping review….…….. 53

3.1 Metodi di ricerca…….....55

3.1.1 Criteri di eleggibilità……...57

3.2 Estrazione dei dati……..…….. 58

3.3 Risultati ottenuti……...…….59
3.3.1 Overview……...……59
3.3.2 Descrizione dei risultati ottenuti……..….61
3.3.3 Sintesi dei risultati ottenuti……....66
3.4 Limiti dello studio…….…… 73

Capitolo 4 Imitazione neonatale e abilità sociali……..…….……..75
4.1 Abilità sociali nel Disturbo dello Spettro dell'Autismo……...……76
4.2 Abilità sociali nella Sindrome di Down……...……..77
4.3 Discussione finale……..79

Conclusioni……..……...82
Prospettive future…….....84
BIBLIOGRAFIA……...….86

Abstract

L'imitazione neonatale rappresenta una delle prime manifestazioni di interazione sociale e apprendimento osservazionale nei neonati. Fin dai primi giorni di vita, i bambini sono in grado di riprodurre gesti e movimenti osservati negli altri, come protrudere la lingua o aprire la bocca, mostrando una sorprendente capacità di collegare percezione e azione.

Dal punto di vista neurobiologico è strettamente legata al sistema dei neuroni specchio, situati principalmente nella corteccia premotoria e nel lobo parietale inferiore. Questi neuroni si attivano sia quando un'azione viene compiuta sia quando viene osservata, creando una mappatura sensomotoria tra sé e gli altri.

La presente scoping review si occupa di indagare se queste capacità risultano compromesse nei soggetti con Sindrome di Down e con Disturbo dello Spettro dell'Autismo; la prima, una una condizione genetica caratterizzata da un ritardo nello sviluppo fisico e cognitivo e tratti somatici distintivi, la seconda,una condizione neuroevolutiva, caratterizzata da una difficoltà nella comunicazione e nelle interazioni sociali, insieme a comportamenti, interessi e attività ristretti o ripetitivi. A tal fine, la ricerca ha riguardato articoli scientifici riguardanti l'oggetto del lavoro e che sono stati pubblicati in un intervallo di tempo che va dagli anni 2000 ad oggi che avevano un campioni di bambini e/o adolescenti con Sindrome di Down e Disturbo dello Spettro dell'Autismo spesso confrontati con soggetti a sviluppo tipico.
In particolare, sono risultati idonei 12 articoli; dai risultati è emerso come gli individui affetti da Sindrome di Down, nonostante abbiano diverse anomalie volumetriche nella sostanza grigia, a livello frontale e temporale, questo non intacca il circuito legato all'imitazione, che infatti resta intatta e al al pari dei soggetti normotipici. Al contrario, nei bambini affetti da Disturbo dello Spettro dell'Autismo sono emersi dei deficit nelle abilità imitative di gesti ed espressioni facciali, fin dai primi mesi di vita, a causa delle evidenti alterazioni a carico dei circuiti di mirroring, legati all'imitazione. Questo dato è da considerarsi rilevante, in quanto potrebbe rappresentare un fattore che compromette il successivo sviluppo sociale e comunicativo, in effetti fortemente compromesso nei bambini con Disturbo dello Spettro dell'Autismo.

Introduzione

L'imitazione neonatale è un fenomeno che presentano i bambini piccoli, fin dalla nascita ed è un fattore legato alla cognizione sociale. Comprende tutta una serie di fenomeni quali: riproduzione, sia intenzionale che involontaria, immediata o successiva, di azioni nuove o già presenti nel nostro repertorio motorio, eseguite da un dimostratore. È uno strumento fondamentale per l'adattamento, favorisce l'apprendimento e lo sviluppo di un'adeguata comunicazione con il mondo esterno. La presente tesi si occupa di indagare l'imitazione neonatale all'interno delle popolazioni atipiche, mediante una revisione sistematica della letteratura vigente fino ad oggi, in riferimento al tema. In particolare, come popolazioni atipiche, sono stati presi in considerazione bambini in un range di età che va dal primo mese fino all'adolescenza, con diagnosi di sindrome di down o Disturbo dello Spettro dell'Autismo; dal momento che la diagnosi di ASD si completa all'età di 4 anni, sono stati presi come campione anche soggetti ad alto rischio di ASD con fratelli già con diagnosi. Il presente progetto di tesi si propone non solo di indagare l'eventuale presenza di una modificazione nelle capacità imitative precoci, rispetto a quanto osservato nelle popolazioni a sviluppo tipico — considerandola come un possibile fattore che contribuisce a compromettere le abilità comunicative e sociali — ma anche di esplorare l'ipotesi dell'esistenza di un marcatore precoce per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico, già osservabile tra i 12 e i 24 mesi di età.

Nel primo capitolo della presente tesi viene chiarita la definizione di imitazione neonatale, le varie tipologie, le basi neurobiologiche che sostengono tale funzione e gli studi presenti in letteratura su questo strumento. In particolare, si farà riferimento allo studio longitudinale condotto da Ostembrook, che ne chiarisce la scoperta e il funzionamento nelle popolazioni tipiche. L'imitazione neonatale, infatti, può essere influenzata da vari fattori ambientali, come le interazioni sociali, soprattutto nei primi anni di vita tra bambino e caregiver, dalle dinamiche familiari e l'esposizione a diversi modelli di comportamento. È inoltre strettamente legata al riconoscimento emotivo, in quanto rappresenta lo strumento mediante il quale il bambino acquisisce l'abilità di comprendere le intenzioni e gli stati interni dell'altro.

Nel secondo capitolo verranno presentate le popolazioni atipiche reclutate per l'indagine del fenomeno oggetto di studio. In particolare, si delineeranno le caratteristiche del Disturbo dello Spettro dell'Autismo e della Sindrome di Down, con un focus sull'eziopatologia, sulle principali manifestazioni cliniche e sulle difficoltà in ambito comunicativo e sociale. Verranno inoltre analizzati gli studi che hanno indagato le cause di tali difficoltà, con particolare attenzione alle differenze riscontrate rispetto alla popolazione a sviluppo tipico.

Nel terzo capitolo si espongono i metodi e le strategie di ricerca della revisione sistematica, in cui verrà esposta una sintesi dei vari articoli presi in considerazione per la ricerca, con particolare riferimento a come le atipie presenti nei soggetti con Sindrome di down e Disturbo dello Spettro dell'Autismo potrebbero intaccare nella capacità di imitare i gesti facciali.

Infine, nell'ultimo capitolo si analizza come l'imitazione neonatale possa influenzare il successivo sviluppo sociale e comunicativo, osservando le eventuali differenze tra popolazioni tipiche e popolazioni atipiche.

Capitolo 1 L'imitazione neonatale, teorie psicologiche e componenti principali

Nel primo capitolo della presente tesi si espone in primo luogo la definizione teorica di Imitazione neonatale, citando i primi autori che hanno individuato tale fenomeno e i principali esponenti che hanno effettuato le prime ricerche sperimentali sui neonati. Successivamente si farà riferimento alle teorie psicologiche a supporto delle capacità imitative confrontando visioni contrastanti che la definiscono o come abilità innata, o che si sviluppa in seguito alla nascita. In seguito alla parte teorica si esporranno le basi neurobiologiche dell'imitazione neonatale, evidenti grazie ai numerosi studi condotti mediante tecniche di neuroimaging. Infine verranno enfatizzate eventuali differenze culturali e ambientali e se queste possono influenzare le capacità imitative.

1.1 L'imitazione neonatale: definizione teorica

L'imitazione neonatale è un processo articolato in cui gli obiettivi, le intenzioni e le emozioni della persona imitata, giocano un ruolo determinante nel plasmare il comportamento imitativo. Questa ha un ruolo importante nello sviluppo del bambino, poiché è alla base dello sviluppo cognitivo e sociale ed è lo strumento principale attraverso il quale i bambini imparano nuove abilità. In particolare, l'imitazione neonatale è un fenomeno presente fin dalle prime ore di vita del bambino e rappresenta uno strumento fondamentale di comunicazione.

La sua definizione deriva dal latino e può essere tradotta in "fare con l'altro". L'imitazione neonatale è stata studiata inizialmente attraverso osservazioni aneddotiche o incontrollate. Le prime scoperte vennero fatte da *Marotas*, il quale si accorse che i bambini alla nascita erano in grado di imitare spontaneamente la protrusione della lingua e l'apertura della bocca. Esistono diverse tipologie di imitazione, identificate per la prima volta dallo psicologo e pedagogista francese Henry Wollon; egli distinse l'imitazione autentica dal mimetismo. L'imitazione viene da lui descritta come la "Riproduzione esatta della sequenza di gesti che costituiscono un'azione", mentre il mimetismo è definito come "Una forma di riproduzione che implica un contagio emotivo e suscita empatia, senza però riprodurre nulla di nuovo". (Nadel, 2016).

Successivamente un autore che si occupò di imitazione neonatale fu Piaget, che la differenzia in due fenomeni: l'imitazione sensorimotoria, intesa come la riproduzione di un modello esterno e l'imitazione rappresentativa, definita come la costruzione di un'immagine che "sta per" il modello esteriore. Quest'ultimo tipo di imitazione segna il passaggio del bambino dallo stadio sensorimotorio a quello preoperatorio. Per Piaget, quindi i due fenomeni sono uno in relazione con l'altro. Il fenomeno dell'imitazione quasi perfetta delle azioni degli altri, in particolare del caregiver, è considerato un elemento cruciale per lo sviluppo del bambino. Questa capacità è fondamentale non solo per favorire una relazione positiva con il genitore, ma anche per l'apprendimento della cultura dell'ambiente, in cui il bambino cresce e per la conservazione nel tempo di comportamenti culturali tradizionali. Nel 1945, Zazzo fu tra i primi a sollevare obiezioni alla teoria di Jean Piaget, osservando che il proprio figlio, all'età di 25 giorni, era in grado di protrudere la lingua, in risposta alla medesima azione eseguita dal padre. Tale evidenza sperimentale lo portò a mettere in discussione l'assunto piagetiano, secondo cui determinati movimenti non rientrerebbero nel repertorio motorio del neonato e pertanto, non sarebbero da questi riproducibili. Nonostante ciò, fu necessario attendere circa trent'anni, affinché studi successivi fornissero conferme empiriche in grado di smentire, in modo definitivo, la teoria proposta da Piaget (Nadel, 2016). Meltzoff e Moore diedero una dimostrazione sperimentale dell'esistenza dell'imitazione neonatale e la definirono come qualsiasi comportamento del bambino, che si origina dalla percezione di comportamenti modello, risultando strutturalmente simile all'azione, che lo ha stimolato e non derivante da una mera coincidenza tra il comportamento modello e la risposta. (Meltzoff & Moore, 1977). Per evitare le possibili interferenze delle prime esperienze di apprendimento con processi di imitazione innati, Meltzoff e Moore hanno condotto ulteriori indagini subito dopo la nascita e hanno dimostrato che i neonati possono anche imitare i gesti facciali degli adulti. Hanno sostenuto che la specificità della risposta imitativa indica una capacità di abbinare accuratamente le parti del corpo coinvolte. Poiché i neonati non possono vedere il proprio volto, ma possono percepirlo solo attraverso la propriocezione, l'abbinamento dei propri atti a quelli osservati, dovrebbe richiedere una rappresentazione sovramodale del gesto osservato, chiamata corrispondenza intermodale attiva (Meltzoff & Moore, 1977, Meltzoff & Moore, 1983; Meltzoff & Moore 1997). Diversi studi hanno inoltre evidenziato che già a partire dai due mesi di vita, i bambini sono capaci di riconoscere le espressioni facciali, di imitarle e di

modulare le proprie risposte emotive in base ai segnali espressivi trasmessi dalle figure di riferimento. L'imitazione dei gesti permette di comprendere i desideri altrui, facilitando la comunicazione e l'interazione sociale. I bambini fin da piccolissimi sono in grado di imitare una vasta gamma di comportamenti, che veicolano la formazione di un legame significativo e che gettano le basi per la costruzione di uno scambio interattivo, su un piano emotivo e relazionale. L'imitazione infantile non è la manifestazione di un impulso incontrollabile: i bambini non imitano ogni atto che vedono, non importa quanto sia familiare il modello motorio o interessante l'effetto (Williamson, Meltzoff, Markman, 2008). L'imitazione è regolata da fattori dall'alto verso il basso, tra cui l'anticipazione dei bambini delle reazioni emotive di altre persone alle azioni imminenti dei bambini (Repacholi, Meltzoff, 2007). I neonati e bambini imitano selettivamente regolando chi e cosa imitare e quando eseguire l'atto imitativo, e sono portati anche a correggere le loro risposte imitative. Per poter comprendere tutti i meccanismi, che stanno alla base dell'imitazione infantile, non è sufficiente una semplice nozione di risonanza diretta tra osservazione ed esecuzione, abilità di mirroring, ma sono necessari altri meccanismi cognitivi, motivazionali e sociali, per spiegare l'intero sistema imitativo e le scoperte comportamentali.

1.2 Teorie psicologiche sull'imitazione neonatale: studio di Oostembroek

Le prime teorie relative allo sviluppo dell'imitazione nell'infanzia, erano fondate sull'assunto di un neonato dotato di competenze limitate e privo della capacità di rappresentarsi mentalmente le azioni.

Piaget, il principale esponente di questa prospettiva teorica, sostenne che fino ai sei mesi di vita, il neonato si trovi nello stadio sensomotorio e manifesti soltanto "preparativi riflessi all'imitazione", risultando dunque privo di una reale capacità imitativa. La sua concezione fu condivisa da diversi studiosi: tra questi, Uzgiris e Hunt, i quali nel 1975 elaborarono una scala dello sviluppo imitativo, che rifletteva la progressione delineata da Piaget, dalla totale assenza dell'imitazione alla nascita, fino alla capacità di imitare gesti non visibili e successivamente, azioni nuove. La prima evidenza sperimentale vera e propria, a

sostegno dell'esistenza dell'imitazione neonatale, è stata fornita da Meltzoff e Moore nel 1977.

I due ricercatori sottoposero un gruppo di sei neonati, di circa due settimane di vita, alla visione di differenti espressioni facciali, tra cui la protrusione della lingua, l'apertura della bocca e l'esposizione dei denti, registrandone le risposte comportamentali. I risultati mostrarono che i neonati erano in grado di riprodurre con maggiore frequenza il gesto della protrusione della lingua, quando questo veniva eseguito dal modello, rispetto a quando venivano presentati altri movimenti facciali, suggerendo così una precoce capacità imitativa.

Ma solo grazie al ruolo attribuito all'aspetto sociale dell'imitazione riconosciuto da Trevarthen e Stern nel 1977, è stato possibile dare un nuovo valore all'imitazione neonatale. Trevarthen, in particolare, mise in luce la valenza sociale dell'imitazione neonatale, integrandola nel suo innovativo concetto di *protoconversazione*, ovvero una forma precoce di scambio comunicativo tra madre e neonato. La principale teoria che espone questo concetto è la "Teoria dell'intersoggettività innata", formulata da egli stesso nel 1979, sostiene che "Il bambino nasce con le motivazioni e le capacità di comprendere e usare gli intenti delle altre persone in negoziazioni "conversazionali" di intenzioni, emozioni, esperienze e significato" (Lavelli, 2007). Secondo Trevarthen i bambini appena nati, hanno una motivazione e sensibilità innata a percepire ed entrare in contatto con gli interessi e le emozioni espresse dalle altre persone, in primo luogo i caregiver e condividere con loro la propria esperienza, attraverso la protoconversazione. Questo tipo di abilità è funzionale per la ricerca di compagnia e sostegno, che poi consentiranno al bambino di esplorare e fare esperienza di nuovi stimoli. Con lo sviluppo diventa funzionale all'apprendimento culturale, ossia a vivere in una società organizzata con dei significati culturali condivisi.

Uno dei più grandi studi longitudinali, condotti sull'imitazione neonatale è quello condotto da Oostenbroek e colleghi nel 2016, che va contro le teorie piagetiane e di Trevarthen. Lo studio in oggetto mette in discussione l'ipotesi dell'esistenza dell'imitazione neonatale immediatamente dopo la nascita e, più in generale, l'idea che i lattanti siano in grado di riprodurre con elevata fedeltà le azioni degli adulti a supporto di un precoce apprendimento culturale. A tale scopo, è stato condotto un esperimento longitudinale su un campione di 106 neonati sani (51 femmine e 55 maschi), esaminati a diversi intervalli temporali 1, 3, 6 e 9 settimane di vita). Ai partecipanti sono stati presentati nove stimoli

sociali e due stimoli non sociali, al fine di valutare la specificità e la consistenza delle risposte imitativo-motorie. Gli stimoli sociali comprendevano quattro espressioni facciali (protrusione della lingua, apertura della bocca, espressione gioiosa e espressione triste), due gesti manuali (estensione dell'indice e movimento di presa) e tre vocalizzazioni ("mmm", "eee" e un suono "clic"). Gli stimoli non sociali includevano invece un cucchiaio che emergeva da un tubo e l'apertura di una scatola, entrambi progettati per simulare dinamiche analoghe a quelle dei gesti facciali. Questo studio è stato progettato per tracciare la prevalenza, il tempo e i correlati socio-cognitivi dell'imitazione neonatale, utilizzando un ampio campione e un disegno longitudinale completo. La variabile dipendente era il numero di risposte prodotte dai neonati, in media su quattro periodi di prova di 15s per ogni gesto modellato. Le variabili indipendenti del comportamento infantile includevano il gesto modellato dallo sperimentatore (cioè il gesto di corrispondenza o uno dei dieci gesti di controllo), l'età del bambino al momento del test e l'interazione dei due predittori precedenti (per tenere conto di qualsiasi cambiamento nell'imitazione nel tempo). Le analisi longitudinali non hanno trovato prove di imitazione nei neonati rispetto ai nove gesti sociali studiati. In alcuni casi i bambini producevano i gesti con la stessa frequenza, indipendentemente dal fatto che lo sperimentatore li mostrasse o meno; in altri, la probabilità di emissione variava nel tempo, ma senza che i modelli statistici spiegassero in modo convincente il comportamento.

Nel complesso, i risultati indicano che l'imitazione neonatale non trova conferma, e che le evidenze riportate in studi precedenti potrebbero essere dovute a controlli insufficienti, analisi non adeguate o campioni troppo piccoli e influenzati da valori anomali. Se i neonati non imitano, come suggeriscono i risultati, allora l'età della prima comparsa del fenomeno, può effettivamente essere più vicina ai 6-8 mesi di età (Barr, Dowden & Hayne, 1996), intorno al tempo che Piaget ha classicamente proposto. Tuttavia, grazie a una rivisitazione dello studio di Oostenbroek e colleghi sono stati individuati 11 errori metodologici, che rendono questo studio longitudinale poco attendibile e di conseguenza non valido.Gli studi longitudinali di Oostenbroek e colleghi non hanno trovato prove convincenti di imitazione neonatale nei nove gesti sociali analizzati, suggerendo che i comportamenti osservati in passato potessero derivare da analisi poco rigorose, controlli inadeguati o campioni ridotti.

Tuttavia, secondo Meltzoff e collaboratori, questo studio presenta numerose limitazioni metodologiche tra cui procedure troppo lunghe e complesse, tempi di esposizione

agli stimoli insufficienti, criteri di codifica poco chiari, esclusioni arbitrarie dei partecipanti e mancanza di randomizzazione che potrebbero aver falsato i risultati. Le rianalisi dei dati grezzi mostrano infatti che, almeno per la protrusione della lingua, emergono evidenze diverse. Nel complesso, il dibattito resta aperto: l'imitazione neonatale non è confermata dai dati longitudinali disponibili, ma le critiche metodologiche indicano che le conclusioni attuali potrebbero non essere definitive. Secondo Meltzoff e colleghi l'aver utilizzato un metodo di presentazione degli stimoli non casuale ha reso i risultati nulli, poichè l'aver presentato uno stimolo adiacente all'altro per diverse volte (protusione lingua e apertura bocca) provoca un bias nell' imitazione spontanea, per questo è meglio utilizzare modelli indipendenti e soprattutto in contesti laboratoriali adeguati. Persino la durata della prova di 4 minuti risulta non attendibile, Sebbene l'imitazione possa essere documentata a latenze più brevi, la nostra raccomandazione è di utilizzare da 1,5 a 4 minuti in modo da non tagliare la risposta a causa della lenta organizzazione motoria nei neonati (Meltzoff & Moore 1983; Meltzoff & Moore, 1989).

Dalle successive rianalisi dei dati grezzi è emerso che il comportamento di protrusione della lingua viene effettivamente imitato in tutte e quattro le fasce di età considerate, un risultato che gli studi precedenti non avevano rilevato. Questa revisione sistematica conferma, dunque, la presenza dell'imitazione neonatale anche nelle prime settimane di vita, aprendo nuovi scenari nello studio di tale fenomeno. Un quesito centrale riguarda i processi che mediano questa reazione. In letteratura, infatti, sono state individuate almeno sei domande ancora aperte sull'imitazione precoce, ciascuna delle quali porta con sé importanti implicazioni per le teorie dello sviluppo riguardo a quali meccanismi sottendono l'imitazione precoce; quali funzioni svolga, se si tratta di una risposta sociale o di una risposta automatica ed inconscia; in che modo contribuisce alla crescita della cognizione sociale e se esistono differenze individuali nell'imitazione e nel suo sviluppo. (Ferrari et al., 2012; Marshall & Meltzoff, 2014, 2015; Meltzoff & Moore, 1997) Questi interrogativi mostrano come il fenomeno sia ancora oggi relativamente poco esplorato e sottolineano la necessità di ulteriori ricerche volte a chiarirne la natura e il ruolo nello sviluppo infantile.

1.3 Componenti dell'imitazione neonatale: basi neurobiologiche

L'imitazione neonatale è un meccanismo che sta alla base del sistema specchio, il quale è alla base della nostra capacità di imparare, osservando gli altri e di comprendere le loro azioni e intenzioni. Avvenuta nel 1996 ad opera del gruppo di ricerca guidato da Giacomo Rizzolatti, la scoperta dei neuroni specchio, nella corteccia premotoria dei macachi, ha rappresentato un punto di svolta fondamentale, suscitando un ampio e crescente interesse scientifico, nei confronti dei correlati neurali dei processi imitativi. Studi successivi, condotti mediante tecniche di neuroimaging funzionale, hanno permesso di individuare un circuito analogo nel cervello umano. Tali evidenze hanno portato alla delineazione di un "circuito centrale dell'imitazione", che coinvolge il solco temporale superiore (STS, superior temporal sulcus), implicato nell'elaborazione delle informazioni visive relative al movimento e il sistema dei neuroni specchio umano, costituito dal giro frontale inferiore (IFG, inferior frontal gyrus), dalla corteccia premotoria ventrale adiacente e dal lobo parietale inferiore (IPL, inferior parietal lobule) (Figura 1).

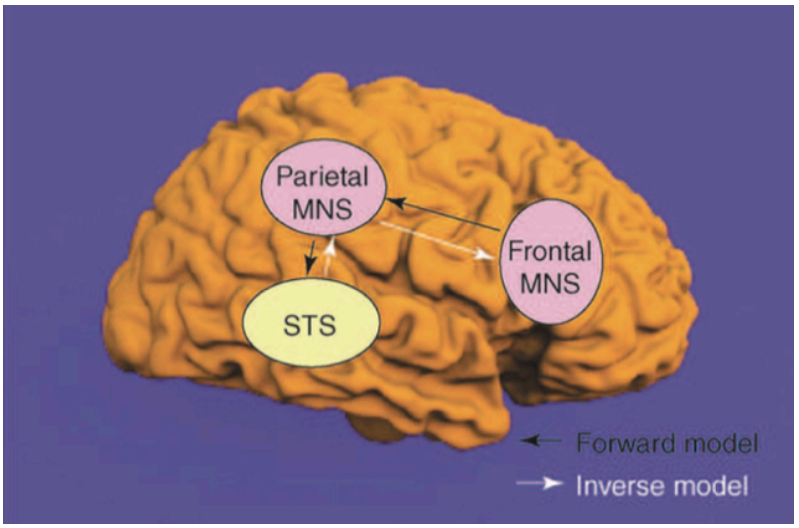

Figura 1. Circuito centrale dell'imitazione

È stato inoltre possibile esaminare il flusso di elaborazione delle informazioni tra le tre principali regioni coinvolte. Il solco temporale superiore elabora una rappresentazione visiva, di ordine superiore dell'azione osservata, la quale viene successivamente integrata all'interno

del sistema dei neuroni specchio frontoparietale, responsabile della codifica dell'intenzione dell'azione e delle specifiche motorie necessarie alla sua realizzazione. In una fase successiva, copie di efferenza del piano motorio imitativo vengono trasmesse dal sistema frontoparietale, in particolare dal settore ventrale della pars opercularis del giro frontale inferiore, la quale si attiva in seguito all'osservazione di un'azione altrui, al fine di riprodurla e successivamente l'informazione viene mandata nuovamente al STS.

Qui ha luogo un processo di confronto, tra le conseguenze sensoriali previste dell'azione pianificata e la rappresentazione visiva dell'azione osservata: qualora emerga una corrispondenza, l'azione viene eseguita; in caso contrario, il piano motorio viene ricalibrato, attraverso meccanismi correttivi. Il circuito centrale dell'imitazione non opera in modo isolato, ma interagisce dinamicamente con altre regioni cerebrali, in funzione del contesto e dello scopo dell'imitazione. Durante l'apprendimento per imitazione, tale circuito si integra funzionalmente con la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC, Dorsolateral Prefrontal Cortex), implicata nella selezione e nella ricombinazione delle rappresentazioni motorie elementari, necessarie alla costruzione di nuove sequenze d'azione, nonché con le aree deputate alla preparazione motoria, quali la corteccia premotoria dorsale (PMd, Dorsal Premotor Cortex), l'area pre-supplementare (pre-SMA, Pre-Supplementary Motor Area) e il lobulo parietale superiore (SPL, Superior Parietal Lobule). In contesti di rispecchiamento sociale, invece, il circuito centrale dell'imitazione mostra interazioni con l'insula e con strutture limbiche, suggerendo che la simulazione delle espressioni facciali altrui attiverebbe circuiti emotivi interni, attraverso l'insula, consentendo al soggetto di esperire in prima persona l'emozione corrispondente. Infine, si evidenzia il ruolo critico della porzione anteriore della parete mediale del lobo frontale, implicata nei meccanismi di inibizione dell'imitazione automatica, funzione essenziale per la selettività imitativa e per la distinzione tra imitazione volontaria e comportamenti automatici, ossia ecoprassia. Prima di esaminare i contributi più recenti della neurobiologia dell'imitazione, è opportuno sottolineare come i livelli di analisi impiegati nelle scienze cognitive e nelle neuroscienze differiscano in modo sostanziale, rendendo complessa una mappatura diretta tra i costrutti teorici delle due discipline. In effetti, le ricerche neuroscientifiche sull'imitazione tendono spesso a trascurare la raffinata classificazione delle diverse forme di comportamento imitativo, proposta dalla scienza cognitiva. La maggior parte degli studi neuroscientifici, discussi in questa sede, si è

concentrata sull'identificazione dei correlati neurali, associati a forme relativamente elementari di imitazione e apprendimento per imitazione.

Le indagini iniziali, in particolare, hanno mirato a individuare i circuiti neurali fondamentali, implicati nei comportamenti imitativi, nonché i possibili meccanismi sottostanti a livello cellulare. Studi successivi hanno affrontato altri aspetti sulle basi neurobiologiche del comportamento imitativo e sono suddivisi in quattro tendenze: lo studio dei sistemi neurali, che fanno parte del sistema "core"; lo studio dei meccanismi di controllo neurale, sia sull'apprendimento imitativo che per l'inibizione della risposta indesiderata; indagini sull'ontogenesi delle basi dell'imitazione e la loro potenziale associazione con lo sviluppo della cognizione sociale; in ultimo gli studi sull'apprendimento vocale imitativo.

I primi studi, che si sono dedicati alla neurobiologia dell'imitazione, hanno suggerito che un circuito principale era costituito da tre sistemi neurali, la parte posteriore del solco temporale superiore, la quale fornisce un'elaborazione visiva di ordine superiore dell'azione osservata, la parte rostrale del lobo parietale inferiore e la parte posteriore del giro frontale inferiore e della corteccia premotoria ventrale adiacente, che forniscono un sistema di mirroring, il quale si attiva sia durante l'esecuzione di un'azione che durante la sua osservazione (Iacoboni et al., 2001). Il solco temporale superiore è quell'area in cui avviene la pianificazione motoria dell'azione. In questo contesto si configura un processo di corrispondenza tra la rappresentazione visiva dell'azione osservata e l'esito atteso dell'azione imitativa pianificata; infatti, in questa area neurale sono presenti neuroni visivi, come affermano diversi studi sui macachi. La corteccia premotoria ventrale e il lobo parietale inferiore, invece contengono neuroni specchio. Come afferma lo studio condotto da Simpson et al., nel 2013, i meccanismi che stanno alla base del riconoscimento delle azioni e dell'imitazione sono circuiti parieto-frontali, che sono alla base delle funzioni di azione e percezione e fanno parte del cosiddetto sistema specchio.

I primi studi sull'imitazione neonatale vennero condotti su modello di primati non umani tra cui scimpanzè e macachi rhesus. Uno degli studi più noti è quello condotto da Ferrari et al., nel 2006, in cui vengono riportate le risposte comportamentali dei macachi neonati ai seguenti gesti umani del viso e delle mani: schiaffo delle labbra, sporgenza della lingua, apertura della bocca, apertura della mano e apertura e chiusura degli occhi. Queste risposte imitative sono presenti in una fase iniziale di sviluppo, ma sono apparentemente

confinate a una stretta finestra temporale. Sebbene occorrano maggiori approfondimenti sembra che l'imitazione neonatale delle scimmie abbia caratteristiche simili a quelle degli umani, sia in termini di tempistiche che in termini di gesto imitato. Per studiare ciò si è condotto un esperimento su dei neonati di macachi rhesus di età compresa tra i 1, 3, 7 e 14 anni, testati una volta al giorno in sei diverse condizioni.

I risultati visualizzati mediante le videoregistrazioni, mostrano che i neonati di macachi erano in grado di imitare con maggiore efficacia i gesti, che erano prodotti dallo sperimentatore, soprattutto durante i primissimi giorni di vita e gli stimoli, risultati maggiormente imitati, erano l'apertura della bocca e la protrusione della lingua, come precedentemente studiato da Meltzoff e Moore (1977), sui neonati umani. Si pensa che questo processo sia presente anche nei primati non umani, per un vantaggio evolutivo, in quanto l'imitazione non conscia, facilita la vita di gruppo e permette di coltivare delle relazioni sociali di successo e ciò acquisisce un valore adattivo significativo (Ferrari et al., 2009).

Studi successivi hanno ipotizzato che l'imitazione neonatale rappresenti un fenomeno automatico e involontario, assimilabile a un riflesso, regolato da meccanismi sottocorticali. Tuttavia, tale ipotesi non ha trovato conferma sperimentale: i neonati, infatti, eseguono gesti non stereotipati, riescono ad associare azioni mai osservate in precedenza, mostrano capacità di correggere i tentativi iniziali e le loro risposte non risultano rigidamente sincronizzate con i comportamenti modello, né possono essere ricondotte unicamente a stati di eccitazione.

Per poter comprendere tutti i meccanismi neurali che stanno alla base dell'imitazione infantile non è sufficiente una semplice nozione di risonanza diretta tra osservazione ed esecuzione, abilità di mirroring, ma altri meccanismi cognitivi, motivazionali e sociali sono necessari per spiegare l'intero sistema imitativo e le scoperte comportamentali. Questo studio di Marshall e Meltzoff condotto sui bambini, con l'utilizzo dell'elettroencefalogramma, permette di far luce sui meccanismi dei neuroni specchio, nello stabilire e sostenere una mappatura prelinguistica tra sé e l'altro a livello di atti corporei (Marshall e Meltzoff, 2014). Una delle motivazioni alla base di questo lavoro nell'ambito delle neuroscienze dello sviluppo è rappresentata dalla teoria, supportata da evidenze comportamentali, secondo cui i bambini acquisiscono un primo orientamento nel mondo sociale, attraverso il riconoscimento del fatto che gli altri individui sono "simili a sé" nella morfologia e nei comportamenti motori (Melztoff, 2007). Un primo studio è stato condotto, utilizzando un compito socialmente interattivo, per esaminare le

risposte EEG dei neonati, sia durante le condizioni di percezione dell'azione che di produzione d'azione. Il compito consisteva nell'osservazione e successiva esecuzione di pressione di un pulsante. I Bambini di 14 mesi si sono alternati di fronte a uno sperimentatore che osservava ed eseguiva un atto diretto all'obiettivo e, secondo studi precedenti, i bambini di quest'età avrebbero dovuto osservare tranquillamente il gesto e imitarlo.

La desincronizzazione del ritmo mu infantile sui siti sensorimotori è stata esaminata sia per l'osservazione che per l'esecuzione dell'atto bersaglio, rispetto alle epoche di base precedenti a ciascun processo, nella seconda parte dell'esperimento. Come previsto, le azioni dei bambini sulla pulsantiera e la loro osservazione degli atti dello sperimentatore sono state associate a una significativa desincronizzazione del ritmo mu. Il ritmo mu secondo diversi studi può essere anche legato ad un ritmo beta (15-30 Hz) e questa considerazione deriva dalle osservazioni qualitative di tale ritmo, che dà la possibilità di pensare che sia correlato all'attività di distinte regioni corticali, in particolare nella corteccia somatosensoriale postcentrale e corteccia motoria precentrale.

Per desincronizzazione del ritmo mu s'intende un'oscillazione caratteristica nella banda 8-13 Hz che si registra nelle regioni sensorimotorie; il ritmo mu aumenta durante uno stato di riposo e tende a diminuire quando si attiva la corteccia sensori-motoria**.**

Successivamente ci si è concentrati sull'individuare i correlati neurali dell'imitazione. Utilizzando l'EEG sono stati esaminati i correlati neurali della corteccia sensorimotoria in bambini di 9 mesi e successivamente 14 mesi e si è notato che, come nell'adulto, è presente una desincronizzazione del ritmo mu, sia quando i bambini osservavano un atto motorio sia quando eseguivano un'azione, in particolare quella di prensione. Si registra inoltre, un riconoscimento sempre più ampio della connessione tra i processi attenzionali e quelli sensorimotori. Tale evidenza è stata riscontrata durante l'esecuzione del compito interattivo. In una prospettiva contemporanea, l'attività neurale associata all'attenzione, viene interpretata come un'intensificata attivazione delle reti corticali coinvolte nell'elaborazione sensomotoria, pertinente al compito svolto (Engel et al., 2013). Delle scoperte successive si rendono necessarie per comprendere in che modo il sistema specchio alla nascita permetta lo sviluppo dell'apprendimento osservazionale e gli scambi sociali con gli altri. Uno studio di risonanza magnetica funzionale (fMRI) sull'imitazione di azioni manuali ha impiegato l'analisi dei componenti indipendenti (ICA), al fine di individuare le reti neurali coinvolte nell'attivazione,

durante il compito imitativo. I risultati hanno evidenziato la presenza di quattro reti neurali distinte: la prima, comprendente aree visive, risulta verosimilmente implicata nell'elaborazione visiva di base delle azioni osservate; la seconda include sia il circuito di imitazione centrale sia strutture motorie, quali la corteccia motoria primaria, l'area motoria supplementare (SMA), il cervelletto e il putamen; le restanti due reti, di natura più articolata, sembrano essere specificamente associate alle richieste funzionali del compito sperimentale adottato. Tale studio, quindi, suggerisce che alla base i processi imitativi sono fortemente orientati da una rappresentazione motoria delle azioni imitate.

1.3.1 Sistema specchio

I neuroni specchio (mirror neuron) sono stati scoperti negli anni '90 da Rizzolatti e dai suoi collaboratori, mentre studiavano il sistema motorio delle scimmie (Rizzolatti et al., 1996).

Negli anni '90, Rizzolatti ed il suo team dell'Università di Parma studiavano i neuroni motori nel lobo frontale inferiore del cervello delle scimmie macaco. Durante l'esperimento i ricercatori notarono che alcuni neuroni nell'area F5 (attuale area di Broca) si attivavano non solo quando la scimmia eseguiva un'azione, ma anche quando osservava un essere umano eseguire la stessa azione (es. afferrare un oggetto). Da questo studio e da successivi condotti quindi Rizzolati e colleghi iniziarono ad ipotizzare che i neuroni specchio fossero alla base di funzioni come l'imitazione, l'apprendimento per osservazione, l'empatia, la comprensione delle intenzioni altrui e lo sviluppo del linguaggio. Questi neuroni quindi si attivano sia quando un individuo compie un'azione, sia quando osserva qualcun altro compiere la stessa azione.

Questa attivazione simultanea suggerisce che i neuroni specchio possano facilitare la comprensione delle azioni altrui e la loro imitazione, creando una connessione tra l'osservazione e l'azione. In altre parole, quando osserviamo qualcuno che esegue un comportamento, i neuroni specchio ci permettono di "simulare" mentalmente quell'azione, rendendo più facile per noi replicarla.

Questo meccanismo è particolarmente importante nell'apprendimento per imitazione, poiché consente agli individui di apprendere non solo abilità pratiche, ma anche comportamenti sociali e norme culturali. Ad esempio, quando un bambino osserva un adulto che compie un gesto affettuoso, come abbracciare o sorridere, i neuroni specchio si attivano, permettendo al bambino di comprendere l'azione e di imitarla. Questo processo non solo facilita l'acquisizione di competenze, ma contribuisce anche alla costruzione di legami sociali e della comunicazione non verbale.

Inoltre, l'apprendimento per imitazione attraverso i neuroni specchio ha un'importante influenza culturale. Gli esseri umani sono animali altamente sociali e la nostra capacità di apprendere dagli altri è fondamentale per la trasmissione di conoscenze, abilità e valori all'interno di una comunità. Attraverso l'imitazione, le nuove generazioni possono apprendere pratiche culturali, linguaggio e comportamenti appropriati. Questo processo di apprendimento è alla base della socializzazione e contribuisce a formare l'identità individuale e collettiva.

I neuroni specchio giocano un ruolo cruciale nell'apprendimento di nuove competenze, facilitando la connessione tra l'osservazione e l'azione. Questa interazione non solo arricchisce le nostre capacità cognitive e sociali, ma sottolinea anche l'importanza delle relazioni interpersonali e della cultura nel nostro sviluppo. Questi neuroni si attivano sia quando un individuo compie un'azione, sia quando osserva qualcun altro compiere la stessa azione. I neuroni specchio sono alla base della nostra capacità di imparare, osservando gli altri e di comprendere le loro azioni e intenzioni. Ci permettono di facilitare l'empatia e la socializzazione. Essi sono localizzati essenzialmente nelle aree 40 e 44 di Brodmann, ossia il giro frontale inferiore e la corteccia premotoria dorsale. Sono stati originariamente descritti come neuroni visuomotori, che si attivano sia quando viene eseguita un'azione, sia quando si osserva passivamente un'azione simile o identica (Rizzolatti e Craighero, 2004). Sono stati scoperti per la prima volta, utilizzando registrazioni monocellulari nell'area dei macachi F5 e successivamente nel complesso PF/PFG (inferior parietal lobule areas) all'interno della corteccia parietale inferiore (Gallese et al., 2002). Sono neuroni molto studiati data la loro importanza, soprattutto in funzioni come l'imitazione, comprensione di un'azione e cognizione sociale. Sono implicati in una serie di disturbi neurologici e del neurosviluppo come, ad esempio, nel disturbo dello spettro autistico (Cattaneo et al., 2007, Dapretto et al., 2006, Iacoboni e Dapretto, 2006, Williams, 2008). Sulla base dei primi studi di imaging

cerebrale umano, in cui hanno confrontato l'attività neurale durante le azioni percepite ed eseguite (Rizzolatti et al., 1996b, Decety et al., 1997, Iacoboni et al., 1999), è stato ampiamente ipotizzato che la corteccia premotoria ventrale e il pars opercolare del giro frontale inferiore posteriore (area Brodmann 44) siano omologhi umani dell'area specchio del macaco F5; mentre il lobulo parietale inferiore rostrale (IPL) sia l'equivalente umano dell'area specchio PF/PFG (Rizzolatti et al., 2001, Rizzolatti, 2005, Rizzolatti e Craighero, 2004). Sono state condotte diverse indagini anche utilizzando altri strumenti di neuroimaging quali TMS, EEG, fMRI, e registrazioni umane a singola cellula. Numerosi studi hanno impiegato compiti sperimentali, che prevedono la presentazione di stimoli attraverso diverse modalità sensoriali, tra cui l'udito (ad es., Gazzola et al., 2006; Lewis et al., 2005; Tettamanti et al., 2005), la somatosensazione (ad es., Keysers et al., 2004; Schaefer et al., 2009) e la sola visione (ad es., Molnar-Szakacs et al., 2006; Newman-Norlund et al., 2010). Altri lavori hanno invece utilizzato stimoli con contenuti emotivi o affettivi (ad es., Carr et al., 2003; Leslie et al., 2004). L'adozione di questa ampia gamma di paradigmi sperimentali, nell'ambito della ricerca sugli esseri umani, ha condotto all'identificazione progressiva di un numero sempre maggiore di regioni cerebrali coinvolte nel funzionamento del sistema dei neuroni specchio.

Studi che utilizzano la fMRI, per identificare le regioni di attivazione coerente, hanno eseguito un'analisi di verosomiglianza di attivazione (ALE, activation likehood estimation) (Eickhoff et al., 2009), ossia una tecnica che permette di visualizzare quali aree cerebrali vengono attivate in particolari task confrontando vari studi, i quali forniscono le coordinate spaziali (foci) in cui è stata rilevata attività cerebrale .

La metanalisi di verosomiglianza di attivazione di tutti i 125 studi inclusi ha rivelato 14 gruppi significativi in totale, che si estende su 9 diverse aree Brodmann e il cervello. Dati fMRI mostrano un'attivazione coerente nel giro frontale inferiore sinistro e destro, nella corteccia premotoria ventrale e nel lobo parietale inferiore. L'analisi ALE ha anche rivelato un'attivazione statisticamente affidabile in altre regioni, tra cui il lobo parietale superiore, la corteccia premotoria dorsale, l'insula e il giro temporale inferiore, medio e superiore. La revisione basata sull'etichetta delle aree di Brodmann ha rilevato che l'attività speculare era associata a 34 diverse aree di Brodmann. Le aree di Brodmann (BA) in cui è stata segnalata un'attività significativa dalla maggior percentuale di studi includevano BA 44 (21% degli studi), BA 7 (27% degli studi), BA 9 (38% degli studi), BA 6 (40% degli studi) e BA 40 (48%

degli studi). Secondo alcuni ricercatori i neuroni specchio non si attivano semplicemente su stimoli motori e sensoriali visivi, ma anche in altre modalità e su compiti e stimoli che hanno un significato affettivo (Keysers & Gazzola, 2009). Nel macaco, ad esempio, i neuroni premotori ventrali rispondono ai suoni delle azioni, come l'apertura di una nocciolina (Kohler et al., 2002, Keysers et al., 2003).

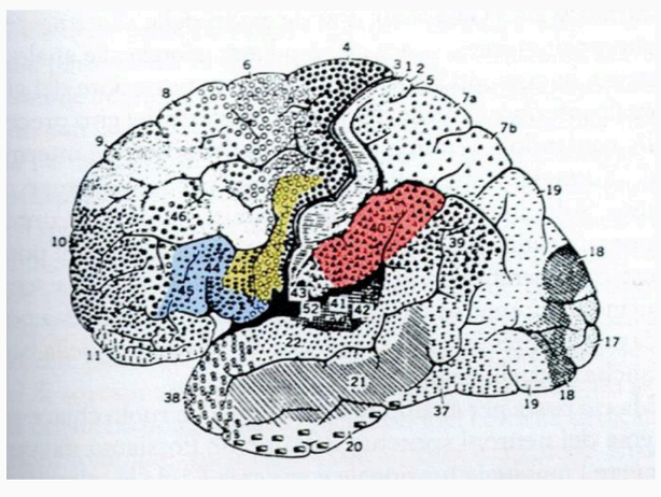

Figura 2. Rizzolati, G., & Sinigaglia, C. (2006)

Gli studi fMRI umani hanno anche trovato prove di attività simile a uno specchio in associazione con stimoli somatosensoriali e affettivi (Carr et al., 2003, Keysers et al., 2004).

Bangert e colleghi hanno esaminato le attivazioni delle aree neurali associate a suoni d'azione senza che ci fosse l'esecuzione dell'azione stessa e nella metanalisi sono stati individuati 9 gruppi significativi.

Oltre alle regioni specchio classiche, indicate precedentemente, si sono mostrate delle attivazioni della corteccia uditiva primaria. Si sono anche esaminate le attivazioni di una piccola serie di studi ($n = 4$), in cui i partecipanti hanno visto un attore ricevere una stimolazione somatosensoriale (ad esempio, guardando video clip di una gamba di una persona che viene toccata (Keysers et al., 2004)), con o senza una condizione in cui i partecipanti stessi hanno ricevuto stimoli somatosensoriali corrispondenti. La meta-analisi ALE ha rivelato due gruppi significativi, uno situato nella parte ventrale del giro postcentrale (BA2) e l'altro nella parte dorsale del giro postcentrale (BA5). Infine, sono stati analizzati i pattern di attivazione riportati in un insieme di 21 studi focalizzati sull'esecuzione e/o sull'osservazione di espressioni emotive (ad es., felicità, paura, disgusto; Van der Gaag et al.,

2007). I risultati della metanalisi ALE hanno identificato dodici cluster di attivazione statisticamente significativi.

Oltre alle regioni tradizionalmente associate al sistema dei neuroni specchio, come il giro frontale inferiore posteriore e la corteccia premotoria ventrale adiacente, l'analisi ha evidenziato attivazioni consistenti anche in strutture limbiche, quali l'amigdala, l'insula e il giro cingolato.

Nel loro complesso, tali risultati suggeriscono che gli studi fMRI condotti sull'essere umano, coinvolgono un'ampia rete di regioni cerebrali, la cui attivazione è presumibilmente associata a differenti componenti del funzionamento del sistema specchio.

1.4 Fattori che influenzano l'imitazione neonatale: fattori ambientali come interazioni sociali, differenze culturali e dinamiche familiari e l'esposizione a modelli di comportamento.

L'imitazione neonatale è un fenomeno che non dipende solo dall'attivazione di particolari circuiti appartenenti al sistema specchio, ma può essere anche influenzato da diversi fattori esterni. Le interazioni madre-bambino, comprese le caratteristiche specifiche della cultura, sono state ritenute predittive dello sviluppo socio-emotivo del bambino (ad esempio, comunicazione sociale e regolazione delle emozioni). Studi longitudinali evidenziano che la qualità delle interazioni caregiver-neonato, ha un impatto determinante sull'emergere dell'imitazione. Ad esempio, madri che imitano attivamente il bambino a 14 mesi promuovono la capacità imitativa a 18 mesi; la sensibilità materna, già a 6 mesi, predice indirettamente l'abilità imitativa tramite il meccanismo dell'imitazione materna. Inoltre, condizioni naturali di "contingency" – ovvero imitazione e rispecchiamento emotivo da parte della madre tra le 5 e 13 settimane – incrementano l'attenzione, il sorriso e vocalizzazioni positive nel neonato (Essler et al., 2023). Pertanto, più le madri erano sensibili a 6 mesi, più imitavano il loro bambino a 14 mesi, portando a maggiori capacità di imitazione del bambino a 18 mesi.

Tali evidenze supportano la teoria secondo la quale l'imitazione emergerebbe come fenomeno emergente, facilitato dalla co-attivazione visivo-motoria e da uno scambio di rispecchiamento all'interno di interazioni interpersonali sensibili.

L'influenza di osservare modelli adulti o nel contesto familiare è fondamentale per il processo imitativo. In particolare, studi su bambini che osservano interazioni positive tra madre e padre, mostrano un'associazione con migliori marcatori neurali a livello frontale, correlati a una regolazione emotiva più efficace. Ciò evidenzia che non solo l'interazione diretta, ma anche l'osservazione di rapporti intrafamiliari positivi plasmano la preparazione neurologica per successive capacità sociali, inclusa l'imitazione. Le interazioni madre-bambino, comprese le caratteristiche specifiche della cultura, sono state ritenute predittive dello sviluppo socio-emotivo del bambino (ad esempio, comunicazione sociale e regolazione delle emozioni), (Feldman, 2006).

Uno studio longitudinale condotto da Bozicevic e colleghi nel 2020 su madri appartenenti a paesi differenti (Regno Unito e Italia) ha indagato come diverse culture condividano caratteristiche fondamentali nelle relazioni genitore-figlio e differiscono nei valori attribuiti all'espressività emotiva, mediante le osservazioni di interazioni faccia a faccia tra madre e bambino in due tempi differenti a due mesi (T1) e successivamente a due anni (T2). I risultati dello studio hanno evidenziato sia caratteristiche comuni delle interazioni a due mesi (T1) come espressioni socio-emotive dei neonati e risposte materne positive, ma anche variazioni culturali nella frequenza dei segnali infantili messi in atto poi a due anni (T2) come più vocalizzi nei neonati inglesi, più sorrisi negli italiani. Ciò si traduce nel fatto che i bambini inglesi utilizzano più strategie comunicative anche per fare delle richieste, come ad esempio, l'uso di un giocattolo, mentre i bambini italiani utilizzano più strategie autonome, come il sorriso o la distrazione e hanno più frequenti tentativi diretti per ottenere i giocattoli. Le differenze culturali, nella reattività precoce a specifici comportamenti infantili hanno predetto differenze di gruppo successive, nell'uso di particolari strategie di regolazione delle emozioni, con i bambini britannici che usavano più strategie comunicative, pre-discorso ed un tasso più basso di sorrisi, mentre i bambini italiani presentavano un tasso di segnali socio-emotivi positivi infantili più alto, espresso in maggior presenza di sorrisi. Allo stesso modo è stata osservata una differenza nelle madri, in cui le madri inglesi presentavano un tasso più elevato di risposte legate al pre-discorso infantile rispetto alle madri italiane.

L’emergere dell’imitazione è significativamente modulato dai contesti culturali. In comunità indigene (ad esempio, Maya e Quechua), l’apprendimento osservativo è pervasivo: i bambini sono incorporati nelle attività degli adulti sin dalla tenera età e sviluppano una “attenzione intenzionale” che va oltre l’osservazione passiva. Questo contesto favorisce un apprendimento imitativo precoce e motivato. Inoltre, esperimenti mostrano che con modelli simili (coetanei) l’imitazione è più frequente, suggerendo che la somiglianza percepita e l’appartenenza al gruppo, giocano un ruolo decisivo nella scelta del modello. Nel contesto dell’apprendimento culturale, la capacità unica degli esseri umani di imitare gli altri costituisce un fattore importante per il successo evolutivo degli esseri umani. Si pensa che la capacità di imitare gli altri costituisca una pietra angolare dell'apprendimento culturale, delle interazioni collaborative e degli scambi comunicativi.

Capitolo 2 Sindromi genetiche e disturbi del neurosviluppo

In questo capitolo si esporranno le principali caratteristiche dal punto di vista eziologico, neurologico e sintomatologico delle popolazioni atipiche prese come campione per la presente scoping review.

Con il termine sindrome genetica si fa riferimento a una condizione patologica determinata da un'alterazione permanente del materiale genetico, tecnicamente definita *mutazione*.

Le mutazioni possono essere causate da errori nella duplicazione del DNA, o dall'esposizione delle cellule ad agenti fisici o chimici; se la mutazione avviene durante la sintesi proteica si ha un'alterazione della proteina corrispondente e quindi della sua funzione. Tali possono essere somatiche e quindi non ereditabili dalla progenie oppure germinali, e quindi ereditabili.

Le malattie genetiche possono essere classificate in tre categorie principali, a seconda della natura e della localizzazione delle mutazioni coinvolte. Sono definite malattie monogenetiche quelle che sono causate da mutazioni che interessano un singolo gene. Gli individui che presentano un solo gene sono considerati portatori della malattia. Le malattie cromosomiche invece derivano da alterazioni numeriche o strutturali dei cromosomi e sono causate da errori nella divisione delle cellule sessuali al momento della riproduzione. Possono essere trasmesse dal genitore o insorgere in seguito a cause poco conosciute. Infine, le malattie multifattoriali sono determinate dall'interazione tra mutazioni in più geni e fattori ambientali.

Le anomalie nel numero dei cromosomi sono chiamate aneuploidie e consistono nella presenza di più o meno cromosomi. Le anomalie in questione hanno origine da un errore nella segregazione cromosomica, noto come non disgiunzione, che si verifica durante la gametogenesi. Nella maggior parte dei casi, tale evento interessa i cromosomi autosomici.

I disturbi del neurosviluppo rappresentano delle condizioni, che insorgono nel periodo dello sviluppo, le quali compromettono il funzionamento cerebrale, alterandone il funzionamento e determinando difficoltà a livello cognitivo, sociale ed emotivo nel soggetto. I disturbi dello spettro autistico e il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) rappresentano le manifestazioni più frequenti all'interno della categoria dei disturbi del neurosviluppo. Questi disturbi esordiscono

tipicamente nelle fasi precoci dello sviluppo, il che ha storicamente portato alla convinzione che essi interessassero esclusivamente l'infanzia e l'adolescenza, manifestandosi in forme differenti nell'età adulta. La diagnosi di disturbi del neurosviluppo comprende un'ampia gamma di condizioni cliniche, caratterizzate da un esordio precoce, generalmente entro i primi cinque anni di vita. All'interno della classificazione diagnostica proposta dal *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edizione (DSM-5), rientrano le seguenti entità nosografiche: disabilità intellettive, disturbi della comunicazione, Disturbo dello Spettro dell'Autismo, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, disturbi specifici dell'apprendimento (DSA) e disturbi del movimento; spesso nella pratica clinica si osserva una comorbidità tra queste diverse condizioni del neurosviluppo.
Le cause che determinano questi disturbi sono molteplici e non del tutto note; esse coinvolgono molteplici fattori, che interagiscono e si influenzano tra loro. Tra i principali fattori che vengono riconosciuti vi sono: fattori genetici in quanto un disturbo del neurosviluppo è spesso dato da una significativa componente genetica, legata a mutazioni e variazioni genetiche, che danno maggiore vulnerabilità nell'insorgenza di una deviazione dalla traiettoria tipica. Poi vi è il contributo dei fattori ambientali in cui l'individuo cresce. Essi interagendo con fattori genetici possono contribuire allo sviluppo di alcune condizioni cliniche, tra cui eventi stressanti, traumatici o altre anomalie del sistema nervoso centrale.

2.1 Sindrome di down

La sindrome di Down (DS, down syndrome) come afferma l'articolo pubblicato da Antonarakis nel 2020 rappresenta la più frequente anomalia genomica associata a disabilità intellettiva, ed è determinata dalla presenza di una trisomia del cromosoma 21. Il termine eponimo deriva da John Langdon Down, il primo a descriverne le caratteristiche cliniche nel 1866 (London Hospital reports, 1866). Il fenotipo della DS è caratterizzato da un coinvolgimento multisistemico, con manifestazioni cliniche predominanti a carico dei sistemi muscoloscheletrico, neurologico e cardiovascolare. Tra i tratti fenotipici più comuni si annoverano bassa statura, ipotonia muscolare, instabilità atlanto-assiale, ridotta densità neuronale, ipoplasia cerebellare, disabilità intellettiva e malformazioni cardiache congenite, in

particolare i difetti del setto atrioventricolare. Inoltre, le persone affette da DS presentano una maggiore predisposizione a sviluppare una serie di condizioni patologiche, quali ipotiroidismo, malattie autoimmuni, apnea ostruttiva del sonno, epilessia, disturbi dell'udito e della vista, alterazioni ematologiche (inclusa la leucemia), infezioni ricorrenti, disturbi d'ansia e malattia di Alzheimer ad esordio precoce). Al contrario, l'incidenza della maggior parte dei tumori solidi risulta significativamente ridotta in questa popolazione, suggerendo un potenziale effetto protettivo associato alla trisomia 21.

È caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni fenotipiche, che interessano molteplici sistemi corporei, con un grado variabile di espressività clinica tra gli individui affetti. Gli individui con DS presentano frequentemente una bassa statura, dita corte, ipotonia muscolare e instabilità atlanto-assiale. Il quadro dismorfico facciale tipico comprende pieghe epicantiche, appiattimento del ponte nasale e dell'occipite, oltre a bocca e padiglioni auricolari di dimensioni ridotte e fessure palpebrali oblique.

Tra le anomalie congenite, i difetti cardiaci rappresentano una delle comorbidità più comuni, con particolare prevalenza del difetto del setto atrioventricolare. Rispetto alla popolazione generale, gli individui con DS mostrano una maggiore suscettibilità allo sviluppo di diverse condizioni patologiche, tra cui ipotiroidismo, apnea ostruttiva del sonno, epilessia, deficit uditivi e visivi, disordini ematologici (inclusa la leucemia), infezioni ricorrenti, disturbi d'ansia e una forma di malattia di Alzheimer a esordio precoce.

2.1.1 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi è principalmente di natura genetica e si basa sull'alterazione del numero di cromosomi, in particolare del cromosoma 21, la presenza di un cromosoma in più rispetto alla popolazione normotipica. Tale alterazione può derivare da tre principali meccanismi genetici: la trisomia libera del cromosoma 21, che rappresenta la causa più comune che determina il disturbo; essa si verifica per una non disgiunzione meiotica, un errore durante la formazione dei gameti (ovociti), che porta alla presenza di tre copie del cromosoma 21 in tutte le cellule dell'organismo. Può insorgere ex novo oppure essere ereditaria, se uno dei due genitori è ereditario di una traslocazione bilanciata. Infine, la terza

causa è il mosaicismo, nell' 1-2 % dei casi, in cui alcune cellule presentano la trisomia 21 e altre no.

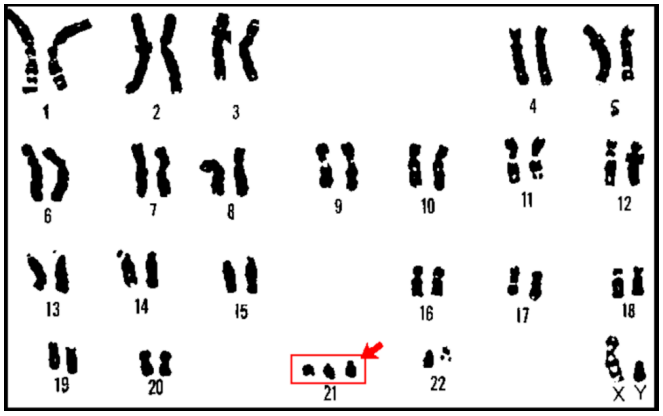

Figura 3. Cariotipi della trisomia 21

A partire dal 1990 (Hattori et al., 2000), sono stati introdotti modelli murini specifici per lo studio della fisiopatologia della DS, contribuendo significativamente alla ricerca preclinica.

Nel corso dei due decenni successivi, sono stati compiuti notevoli avanzamenti nella comprensione dei meccanismi molecolari alla base delle molteplici manifestazioni fenotipiche della sindrome. La DS è oggi considerata un disordine complesso di **disregolazione dell'espressione genica**, conseguente al sovradosaggio di oltre 200 geni codificanti presenti sul cromosoma 21, oltre a numerosi elementi non codificanti. Tali alterazioni determinano effetti diretti e indiretti su numerosi pathway molecolari e processi biologici. Anche la gestione clinica multidisciplinare ha contribuito a migliorare la prognosi e la qualità della vita delle persone con DS, permettendo ai bambini di migliorare non solo la loro qualità di vita, ma anche sviluppare una capacità di adattamento e inclusione al contesto per avere una maggiore autonomia; si cerca di potenziare le competenze motorie linguistiche e sociali precocemente quando il cervello è più plastico e recettivo. È inoltre importante supportare la famiglia, poiché ricevere una diagnosi precoce permette ai genitori di prepararsi accedendo anche a gruppi di supporto e percorsi psicologici ed educativi. Infine, la ricerca basata su modelli animali affronta notevoli sfide metodologiche, soprattutto nel tentativo di decifrare gli effetti della triplicazione genica, che coinvolge non solo geni codificanti, ma anche elementi

regolatori non codificanti, con conseguenti alterazioni complesse e sistemiche dei network molecolari cellulari (Stylianos & Antonarakis, 2017).

Dal punto di vista epidemiologico la DS si presenta in misura sempre maggiore man mano che la popolazione generale cresce. A partire dal 2015, sono state riportate stime della prevalenza della popolazione DS per l'Europa (4,9 per 10.000 individui) (Gaaf, et al., 2018) ed è stato notato come sia aumentata l'età di sopravvivenza degli individui, da una media di 26 anni a 53/58 anni; oltre al principale fattore genetico che caratterizza questa sindrome evidenze emergenti suggeriscono un possibile ruolo anche di fattori ambientali. Tuttavia, l'identificazione di tali fattori risulta particolarmente complessa, a causa delle difficoltà metodologiche intrinseche nel definire con precisione l'esposizione, la dose e il momento dell'interazione con il processo meiotico o mitotico.

Tra i fattori ambientali indagati in relazione al rischio di non disgiunzione si annoverano il consumo di tabacco, l'integrazione di acido folico, l'uso di contraccettivi orali, oltre ad altri potenziali agenti esogeni.

2.1.2 Caratteristiche principali

Due principali ipotesi sono state avanzate per interpretare le alterazioni biologiche alla base delle manifestazioni fenotipiche osservate nella DS.

La prima ipotesi si basa su un effetto specifico di dosaggio genicoassociato alla trisomia del cromosoma 21 (HSA21), secondo cui la sovraespressione dei geni localizzati su questo cromosoma, insieme agli effetti molecolari a valle, determinerebbe direttamente il fenotipo clinico.

La seconda ipotesi propone un modello di instabilità dello sviluppo, in cui l'alterazione globale e aspecifica dell'espressione genica, indotta dalla copia extra di HSA21, comprometterebbe l'omeostasi biologica generale, conducendo a disfunzioni multisistemiche (Shapiro, 1983, Pritchard et al., 1999).

È verosimile che entrambe le ipotesi contribuiscano, in misura variabile e in interazione tra loro, all'eziologia dei diversi aspetti fenotipici della DS. A supporto di ciò, studi recenti basati su analisi del trascrittoma a singola cellula, condotti su campioni affetti da

trisomia 21 (e da altre trisomie), hanno evidenziato che l'aumento dell'espressione genica, osservato nei geni localizzati su HSA21, in particolare quelli con livelli di espressione basale da bassa a intermedia, è attribuibile principalmente alla maggiore proporzione di cellule trisomiche che li esprimono. La trisomia 21 altera anche i modelli di metilazione regionali e/o globali, sebbene i cambiamenti di metilazione siano uniformemente distribuiti su tutti i cromosomi e non siano specificamente arricchiti su HSA21.

I modelli animali della DS, in particolare i modelli murini, hanno rappresentato strumenti essenziali per l'avanzamento della ricerca preclinica, su questa condizione genetica. Rimangono tuttavia questioni cruciali riguardanti la validità traslazionale di tali modelli. In particolare, è necessario determinare quali tipologie di studi siano effettivamente informative nel modello murino, se i risultati ottenuti siano pertinenti e applicabili alla fisiopatologia umana della trisomia 21 e in che misura i modelli murini possano essere impiegati, come piattaforme precliniche per la sperimentazione farmacologica. (Vacca et al. 2019)

L'introduzione di modelli caratterizzati da sovraespressione simultanea di decine o centinaia di geni, ha consentito di riprodurre in modo più realistico le alterazioni molecolari e fenotipiche osservate nella DS umana. Inoltre, l'impiego di fenotipi terminali meglio definiti ha permesso una più accurata interpretazione dei dati relativi allo sviluppo, alla funzione e alla perturbazione dei network genici su scala genomica.

Dal punto di vista delle complicanze a livello clinico, gli individui con DS possono mostrare un fenotipo molto eterogeneo; alcuni individui richiederanno alti livelli di input medici dalla nascita, mentre altri possono avere poche complicazioni di salute. Diversi problemi di salute sono più comuni negli individui con DS, che nella popolazione generale, tra cui apnea ostruttiva del sonno con prevalenza del 54-90% (159, 165), malattie della tiroide, demenza, epilessia, malattie gastrointestinali, problemi di udito e vista, disabilità intellettiva e disturbi dello sviluppo, malattie mentali, disfunzione immunologica, disturbi ematologici e problemi muscoloscheletrici (Roizen & Patterson, 2003). Tra le più frequenti troviamo dei difetti cardiaci congeniti, in particolare del setto ventricolare (22%) e del setto atriale (16%) (Roizen & Patterson, 2003).

Durante il periodo di gravidanza la madre con un figlio che presenta trisomia 21, deve essere costantemente monitorata in quanto aumenta il rischio di aborto spontaneo con un tasso di morte fetale spontanea dopo 12 settimane del 30%, che aumenta all'aumentare dell'età

materna. Ciò che colpisce maggiormente è il fatto che presentano una prevalenza significativamente maggiore di disturbi comportamentali e psicopatologici, rispetto alla popolazione generale, con una particolare incidenza di disturbi depressivi e d'ansia. Un sottoinsieme ristretto di adolescenti e giovani adulti con DS, può andare incontro a una regressione acuta, nota anche come disturbo disintegrativo associato alla DS, caratterizzata da un deterioramento improvviso e marcato delle competenze acquisite e del livello di autonomia funzionale precedentemente raggiunto. L'eziologia di tale condizione rimane ad oggi non chiarita, sebbene sia frequentemente preceduta da eventi stressanti di natura emotiva. (Mantry et al., 2008 & Tassé et al., 2016).

La diagnosi di disturbi psichiatrici in questa popolazione è resa complessa dalla coesistenza di disabilità intellettiva, limitazioni comunicative e presentazioni cliniche atipiche. Risulta pertanto essenziale considerare attentamente l'impatto dei fattori di stress psicosociale, quali cambiamenti ambientali (es. transizioni abitative o scolastiche) e lutti, nella valutazione clinica.

L'approccio terapeutico ai disturbi mentali negli individui con DS, dovrebbe basarsi sulle linee guida cliniche validate, con i necessari adattamenti alle caratteristiche cognitive e comportamentali del paziente. Le evidenze disponibili suggeriscono che tali individui possono rispondere positivamente a interventi comportamentali strutturati, all'impiego di farmaci psicotropi e a trattamenti psicoterapici adattati, con potenziali benefici in termini di stabilizzazione clinica e miglioramento della qualità della vita. La DS rappresenta la causa genetica più frequente di disabilità intellettiva. La maggior parte degli individui affetti presenta un grado di compromissione intellettiva, classificabile come lieve o moderato. Il profilo cognitivo caratteristico della DS è eterogeneo, ma tipicamente mostra competenze relativamente preservate nell'elaborazione visuo-spaziale e nell'apprendimento visivo, a fronte di significative difficoltà nel linguaggio espressivo, nella memoria di lavoro verbale e nella memoria episodica.

Sebbene esistano tratti cognitivi comuni, la variabilità interindividuale è ampia, con differenze sostanziali nei livelli di quoziente intellettivo (QI), nelle abilità linguistiche, nell'attenzione, nella memoria e nelle capacità funzionali. Tale eterogeneità richiede un approccio valutativo e terapeutico personalizzato.

Inoltre, una proporzione rilevante di individui con DS soddisfa i criteri diagnostici per comorbidità neuroevolutive, in particolare il Disturbo dello Spettro dell'Autismo (presente in circa il 10–15% dei casi) e il disturbo da deficit di attenzione/iperattività, con una prevalenza stimata intorno al 6%. Alla luce di ciò, è fortemente raccomandato l'utilizzo di strumenti di screening validati, per l'identificazione precoce di tali condizioni, tenendo conto delle possibili atipie nella presentazione clinica, rispetto alla popolazione generale.
La valutazione diagnostica dovrebbe coinvolgere figure specialistiche con esperienza nella disabilità intellettiva, al fine di garantire un inquadramento accurato. Per quanto riguarda il trattamento dell'ADHD, si raccomanda l'adozione di protocolli terapeutici standard. Tuttavia, è opportuno considerare che l'efficacia dei farmaci stimolanti può risultare attenuata negli individui con disabilità intellettiva rispetto a quelli con sviluppo tipico, rendendo necessaria un'attenta personalizzazione della strategia terapeutica. (Aman , et al., 2003). Infine, la ricerca sulla qualità della vita delle persone con DS è limitata; se sono adeguatamente supportati durante la vita quotidiana, essi riescono a vivere in modo abbastanza indipendente. I bambini con DS sono regolarmente educati all'interno delle scuole tradizionali, con un supporto individuale e dei bisogni educativi speciali.

In età adulta, molte persone con DS accedono al mondo del lavoro e riferiscono livelli soddisfacenti di qualità della vita e di autorealizzazione professionale. Alcuni individui raggiungono traguardi di rilievo in ambiti artistici, comunicativi e culturali, come relatori, attori o altri ruoli pubblici. Ciononostante, permane una discrepanza significativa tra il numero di persone con DS, che esprimono il desiderio di lavorare e coloro che riescono effettivamente a ottenere un'occupazione retribuita.

Fattori culturali, riduzioni nei finanziamenti per il sostegno sociale e l'insufficienza di adattamenti ragionevoli nei luoghi di lavoro, costituiscono barriere significative all'inclusione occupazionale. Tali ostacoli strutturali possono limitare l'accesso equo all'impiego e compromettere la piena partecipazione sociale. (Kumin & Schoenbrodt, 2015 & Mihaila et al., 2017).

La qualità della vita degli individui con DS è fortemente influenzata dallo stato di salute fisica. Programmi di screening sistematico e interventi precoci, si sono dimostrati efficaci nel mitigare gli effetti negativi di patologie croniche, ricoveri prolungati e condizioni sanitarie trascurate. In particolare, il riconoscimento tempestivo e la gestione di deficit

sensoriali, come ipoacusia e disturbi visivi, risultano cruciali per favorire una comunicazione efficace e uno sviluppo armonico. (Xanthopoulos et al., 2017)

Condizioni quali l'obesità, le anomalie della colonna cervicale e l'ipotonia muscolare possono rappresentare ulteriori ostacoli alla partecipazione ad attività fisiche. Negli Stati Uniti, ad esempio, i bambini con DS mostrano livelli di attività fisica inferiori rispetto ai coetanei con sviluppo tipico. Tuttavia, la maggior parte di essi potrebbe trarre beneficio dalla partecipazione a programmi strutturati di esercizio fisico, i quali sono associati a miglioramenti nello stato di salute generale e nel benessere psicofisico. (Diaz, 2020)

Infine, a causa della maggiore vulnerabilità al declino cognitivo precoce, gli adulti con DS richiedono livelli crescenti di supporto con l'avanzare dell'età. Un'assistenza proattiva, caratterizzata da una rivalutazione periodica dei bisogni e da servizi capaci di anticipare e rispondere tempestivamente alla perdita di funzionalità, è fondamentale per garantire una buona qualità della vita nel corso dell'invecchiamento. (Hardee & Fetters, 2017).

2.1.3 Alterazioni neurobiologiche

La DS è ampiamente riconosciuta come la principale condizione genetica associata ad anomalie nello sviluppo neurologico, con implicazioni significative sull'acquisizione delle abilità motorie, del linguaggio e della lettura, oltre a un marcato deterioramento della memoria a breve termine e a difficoltà nell'apprendimento (Roizen e Patterson, 2003; Sherman et al., 2007). La DS è caratterizzata da alterazioni neuropatologiche, che si manifestano già durante la vita fetale e neonatale, compromettendo lo sviluppo cerebrale. I tratti fenotipici più evidenti includono deficit nello sviluppo encefalico e disabilità intellettiva, spesso accompagnati da anomalie craniofacciali (Kazemi et al., 2016).

Numerose evidenze indicano che il cervello degli individui affetti da DS presenta anomalie sia strutturali sia funzionali, tra cui alterazioni nella morfogenesi e nella istogenesi cerebrale. Tali alterazioni comprendono la riduzione del volume totale cerebrale (inclusi materia grigia, materia bianca e cervelletto), disgenesi corticale, mielinizzazione ritardata, minore densità neuronale e anomala plasticità sinaptica (Rachidi e Lopes, 2011). È stato inoltre, osservato che quasi tutti gli individui con DS sviluppano, in età adulta, segni neuropatologici compatibili con un invecchiamento precoce e con la comparsa di demenza

senile, incluse alterazioni neurologiche tipiche della malattia di Alzheimer , quali placche extracellulari di beta-amiloide e grovigli neurofibrillari intracellulari (Head et al., 2016; Zis e Strydom, 2018).

Per tali ragioni, la DS è frequentemente considerata anche una patologia a carattere neurodegenerativo.

Tra gli aspetti più invalidanti della DS vi è la disabilità intellettiva, che rappresenta una sfida significativa sia per i caregiver familiari sia per gli operatori sociosanitari. I livelli di compromissione cognitiva possono variare da lievi a profondi. Ad esempio, in uno studio condotto da Maatta e colleghi nel 2006 su 129 individui con DS (53 donne, età media 35 anni; 76 uomini, età media 29 anni), è emerso che il 19% presentava una disabilità intellettiva lieve, il 30% moderata, il 33% grave e il 18% profonda; inoltre, le femmine mostravano migliori performance cognitive e linguistiche rispetto ai maschi (Määttä et al., 2006). Interventi basati su ambienti arricchiti e metodologie educative mirate, si sono dimostrati efficaci nel migliorare le funzioni cognitive, i punteggi relativi alla disabilità intellettiva e le risposte biologiche, come evidenziato da studi comportamentali condotti sia su modelli murini di DS sia su bambini affetti dalla sindrome (Engevik et al., 2016; Martínez-Cué et al., 2005).

Numerose ipotesi sono state avanzate per spiegare le anomalie osservate nel sistema nervoso centrale (SNC) nella DS, tra cui l'effetto del dosaggio genico, l'instabilità evolutiva amplificata e l'ipotesi della regione critica (Krinsky-McHale e Silverman, 2013). Tra i meccanismi patogenetici emergenti, un ruolo centrale è attribuito alla disfunzione mitocondriale, con particolare riferimento all'alterazione di processi regolatori chiave, che determinano una ridotta produzione di ATP (adenosina trifosfato) e un deficit energetico cerebrale complessivo, associati a un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (Valenti et al., 2017, 2016, 2011, 2010). I mitocondri disfunzionali generano radicali liberi, che causano danni ossidativi cumulativi al DNA mitocondriale; inoltre, i sistemi endogeni di difesa contro lo stress ossidativo risultano compromessi nella DS (Druzhyna et al., 1998). Questi meccanismi contribuiscono al precoce invecchiamento cellulare e alla neurodegenerazione. È ben documentato che la bioenergetica mitocondriale e la sua dinamica sono fattori fondamentali nei processi neurobiologici che regolano lo sviluppo cognitivo (Khacho e Slack, 2018; Valenti et al., 2014).

La neuropatogenesi della DS è il risultato di un'interazione complessa tra molteplici fattori molecolari e cellulari, che determinano alterazioni significative nei processi neuronali fondamentali, quali la neurogenesi, la neurotrasmissione e la neuroplasticità. Tra i principali meccanismi implicati figurano la disfunzione mitocondriale, lo stress ossidativo, la neuroinfiammazione, le anomalie nel metabolismo del glucosio, l'alterato metabolismo dell'omocisteina, la compromissione della proteostasi e le disfunzioni nei percorsi di segnalazione dei messaggeri secondari. Tali elementi concorrono sia alla formazione che alla progressiva degenerazione del sistema nervoso centrale (Butterfield & Perluigi, 2018). Nel corso dello sviluppo fetale, le cellule staminali neurali proliferano e si differenziano in neuroni attraverso un processo noto come neurogenesi (Kitamura et al., 2009). Tale processo, sebbene particolarmente attivo durante la fase embrionale, prosegue anche dopo la nascita, in modo significativo a livello dell'ippocampo, dove continua per tutta la vita sotto forma di neurogenesi adulta. Quest'ultima rappresenta una risposta adattativa cruciale, per la modulazione della plasticità sinaptica e per il mantenimento delle funzioni mnemoniche (Spalding et al., 2013).

Nella DS, una riduzione della neurogenesi è considerata uno dei principali difetti dello sviluppo neurologico, contribuendo in modo sostanziale alla compromissione delle funzioni cognitive. L'interazione dinamica tra neurotrasmettitori eccitatori e inibitori riveste un ruolo cruciale nei processi cognitivi e nello sviluppo neurologico (Cohen Kadosh et al., 2015).

Tra le numerose alterazioni neurologiche osservate negli individui affetti da DS , un elemento centrale riguarda la compromissione della neuroplasticità, definita come la capacità adattiva intrinseca del sistema nervoso centrale di riorganizzarsi in risposta a stimoli ambientali, attività neuronale prolungata, esperienze sensoriali e processi di apprendimento (Demarin e Morović, 2014). Questo adattamento può manifestarsi attraverso modificazioni funzionali – tra cui alterazioni nella trasmissione neurochimica, modulazione dell'attività dendritica e potenziamento a lungo termine – nonché attraverso cambiamenti strutturali come la sinaptogenesi e la neurogenesi (Demarin e Morović, 2014; Ruge et al., 2012; Fuchs e Flügge, 2014). Tali processi includono anche la riformazione delle sinapsi esistenti e la riorganizzazione delle reti di segnalazione neurale (Mundkur, 2005). La neuroplasticità rappresenta, in tal senso, la base biologica dell'apprendimento e della memoria, nonché un

meccanismo essenziale per il recupero delle funzioni perse, a seguito di danni al sistema nervoso, attraverso processi di riabilitazione strutturale e funzionale (Kleim & Jones, 2008).

Tuttavia, negli individui con DS, questa capacità risulta significativamente compromessa, ed è correlata a deficit cognitivi, nonché a diverse anomalie strutturali e funzionali a livello neuronale (Cramer & Galdzicki, 2012). Tra queste si annoverano la maturazione dendritica incompleta e la riduzione della lunghezza dendritica (Takashima et al., 1994), alterazioni morfologiche e ridotto numero di spine dendritiche (Marin-Padilla, 1976; Purpura, 1975; Suetsugu e Mehraein, 1980; Weitzdoerfer et al., 2001), così come una diminuzione dei contatti sinaptici (Rueda et al., 2012).

Alla luce di tali evidenze, l'incremento della neuroplasticità emerge come un potenziale approccio terapeutico, volto alla mitigazione dei disturbi cognitivi associati alla DS.

L'induzione della plasticità potrebbe infatti promuovere la ristrutturazione e la rigenerazione delle connessioni neuronali, contribuendo al ripristino delle reti funzionali compromesse (García-Vallejo et al., 2018; Kays et al., 2012). Inoltre, recenti ricerche hanno evidenziato un coinvolgimento patologico degli astrociti nella disfunzione sinaptica, sottolineando il loro ruolo fondamentale nella regolazione della plasticità sinaptica e nella formazione della memoria (Adamsky e Goshen, 2018; Chung et al., 2015).

Lo studio condotto da Hamner e colleghi nel 2018 espone una revisione sistematica della letteratura, in cui si osservano i vari studi di neuroimmagine, che hanno indagato le aree e i circuiti anatomici, che risultano essere maggiormente compromessi nella DS e che risvolti hanno a livello cognitivo e comportamentale. Sono stati utilizzati degli studi di neuroimmagine, che hanno confrontato gruppi con DS e gruppi di controllo con un'età media ≤ 30 anni. Grazie all'utilizzo di queste tecniche di neuroimmagine si è andato a studiare il volume di materia bianca e materia grigia. Nei bambini e negli adolescenti con DS sono state descritte diverse riduzioni della sostanza bianca e della sostanza grigia.

La maggior parte degli studi hanno esaminato i lobi corticali di bambini con DS, che includono piccoli campioni, che potrebbero aver portato a una potenza insufficiente per rilevare risultati statisticamente significativi. I risultati hanno rilevato dei volumi frontali più piccoli negli individui con DS rispetto al campione di controllo. (Carter et al., 2008; Kates et al., 2002; Lee et al., 2016; Pinter, Eliez, et al., 2001) Tuttavia, la significatività statistica varia

tra gli studi: alcuni studi riportano diminuzioni statisticamente significative dei volumi frontali (Smigielska-Kuzia et al., 2011; Lee et al., 2016). Durante l'analisi del volume totale cerebrale, vengono riportati volumi WM frontali statisticamente più piccoli (Lee et al., 2016). Al contrario, i risultati non significativi sono notati per il GM frontale (Lee et al., 2016) e il volume frontale totale (Pinter, Eliez, et al., 2001).

Diversi studi hanno esaminato il volume cerebrale a livello parietale, dando risultati contrastanti, secondo cui alcuni autori ritengono che vi siano dei volumi più grandi negli individui con DS, in contrasto con evidenze che non considerano il volume cerebrale come un dato significativamente rilevante. (Kates et al., 2002; Smigielska-Kuzia et al., 2011) In particolare, i volumi temporali totali e i volumi temporali GM e WM sono più piccoli in quelli con DS. (Kates et al., 2002; Lee et al., 2016) In aggiunta alle analisi volumetriche, le indagini morfometriche basate su voxel- based morphometry (VBM), hanno evidenziato una riduzione significativa della sostanza grigia (GM) e della sostanza bianca (WM), normalizzata rispetto al volume cerebrale totale (TBV, Total Blood Volume), in diverse aree della corteccia frontale, con particolare coinvolgimento delle regioni mediali (Carducci et al., 2013). Una diminuzione della GM è stata altresì osservata nelle porzioni inferiori e mediali dei lobi temporali (Menghini et al., 2011). Analogamente, riduzioni della WM sono state documentate a livello dell'insula, nonché nelle regioni frontali e parietali (Carducci et al., 2013). Al contempo, alcune analisi hanno riportato aumenti relativi della GM nelle regioni dell'insula e in specifiche aree dei lobi frontali (Menghini et al., 2011), temporali (Carducci et al., 2013; Menghini et al., 2011) e parietali (Carducci et al., 2013).

In merito alla microstruttura della sostanza bianca, i risultati di uno studio Diffusion Tensor Imaging (DTI) , condotto su un campione pediatrico (Gunbey et al., 2017), hanno messo in luce una riduzione dell'anisotropia frazionaria (FA, Fractional Anisotropy) nei tratti fronto-temporo-occipitali, con un coinvolgimento prevalente dei circuiti frontali nei bambini con DS .

Per quanto riguarda i volumi ippocampali, la letteratura sull'età pediatrica precoce risulta ancora limitata; tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato una tendenza a volumi ippocampali inferiori, con l'aumentare dell'età nei bambini con DS (Smigielska-Kuzia et al., 2011; Pinter, Brown, et al., 2001).

Sono state inoltre, condotte numerose indagini sullo sviluppo del cervelletto. Nella popolazione a sviluppo tipico, il cervelletto segue una traiettoria di crescita a forma di U invertita, raggiungendo il volume massimo durante l'adolescenza (Tiemeier et al., 2010). Negli individui con DS, invece, evidenze empiriche indicano un volume cerebellare significativamente ridotto, già durante l'infanzia, anche dopo la correzione per il TBV (Pinter, Eliez, et al., 2001) e tale riduzione persiste anche in adolescenza (Jernigan & Bellugi, 1990; Jernigan et al., 1993). In particolare, sono state riscontrate riduzioni specifiche sia della WM sia della GM cerebellare totale nella prima infanzia (Gunbey et al.), le quali sembrano progredire durante lo sviluppo (Pinter, Eliez, et al., 2001). Coerentemente, le analisi morfometriche voxel-based hanno evidenziato riduzioni relative, in specifiche sottoregioni cerebellari (Carducci et al., 2013; Menghini et al., 2011), accompagnate da aumenti regionali in alcuni casi (Menghini et al., 2011).

2.2 Disturbo dello Spettro dell'Autismo

Il termine Disturbo dello Spettro Autistico (ASD, Autism Spectrum Disorder) fa riferimento a una condizione neuroevolutiva, caratterizzata da un esordio precoce e da un ampio spettro di manifestazioni cliniche, che si distinguono per la loro marcata eterogeneità e variabilità nel corso dello sviluppo. Venne per la prima volta riconosciuto dallo psichiatra infantile Leo Kanner, il quale descrisse otto maschi e tre femmine come esempi di "disturbo autistico del contatto affettivo". Successivamente nel 1944, il pediatra Hans Asperger, descrisse dei ragazzi come esempi della "psicopatia autistica nell'infanzia".

La comprensione dell'ASD si è evoluta notevolmente negli ultimi settant'anni, con una crescita esponenziale della ricerca a partire dalla metà degli anni Novanta del secolo scorso; sono stati pubblicati più di 39.822 articoli scientifici sul tema. La prima definizione operativa di ASD, come disturbo pervasivo dello sviluppo è apparsa nel DSM III del 1980.

L'ultima revisione del DSM, il DSM-5 ha proposto la dicitura di *Disturbo dello Spettro dell'Autismo* sottolineando un tipo di classificazione di tipo dimensionale. Le caratteristiche del disturbo possono variare significativamente in relazione a fattori quali il genere, il livello cognitivo e le competenze linguistiche dell'individuo. Nell'attuale edizione

del *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali* (DSM-5), l'ASD è classificato all'interno dei Disturbi del Neurosviluppo.

In tale contesto, vengono delineati specifici criteri diagnostici, che devono essere soddisfatti per l'attribuzione formale della diagnosi (Pecini, Brizzolara,, 2020). Il criterio A in cui si identificano deficit persistenti della comunicazione sociale e nell'interazione sociale in molteplici contesti come:

1. deficit della reciprocità socio-emotiva;
2. deficit dei comportamenti comunicativi non verbali utilizzati per l'interazione sociale;
3. deficit dello sviluppo, della gestione e della comprensione delle relazioni.

Il criterio B affronta i pattern di comportamento, interessi o attività ristretti, ripetitivi che si manifestano nei seguenti modi.

1. Movimenti ed uso di oggetti in modo inappropriato o eloquio stereotipati e ripetitivi;
2. eccessiva aderenza alla routine e comportamenti verbali e non verbali ritualizzanti;
3. fissazione in interessi molto limitati e anomali, sia per intensità che per tematica. Forte attaccamento per oggetti atipici.
4. Iper- o iporeattività in risposta a stimoli sensoriali o interessi inusuali verso caratteristiche sensoriali dell'ambiente.

Il criterio C si riferisce al fatto che i sintomi devono insorgere nel periodo precoce dello sviluppo, ma possono non manifestarsi completamente, finché le richieste sociali non superano le capacità limitate possedute dal soggetto. Il criterio D afferma che i sintomi devono causare una compromissione clinicamente significativa del funzionamento in vari contesti. Infine, il criterio E specifica che la sintomatologia autistica non deve essere meglio spiegata da disabilità intellettiva o da ritardo globale dello sviluppo.

Storicamente, l'ASD era suddiviso in diverse sottocategorie diagnostiche, tra cui ASD classico, sindrome di Asperger, disturbo disintegrativo dell'infanzia e disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato. Tuttavia, l'elevato grado di sovrapposizione sintomatologica tra queste condizioni rendeva difficoltosa una distinzione clinica chiara e affidabile. In ragione di ciò, l'attuale classificazione diagnostica ha abbandonato tali sottotipi, integrandoli all'interno di un'unica categoria diagnostica di Disturbo dello Spettro Autistico, con l'eccezione della sindrome di Rett, considerata un'entità clinica distinta di origine genetica.

Sebbene alcuni individui con ASD possano presentare caratteristiche che si sovrappongono a quelle della sindrome di Rett, le due condizioni differiscono per eziologia e quadro clinico. L'approccio diagnostico contemporaneo sottolinea la natura dimensionale dello spettro autistico, riconoscendo che ogni individuo può presentare un profilo unico, con variazioni nell'intensità e nella combinazione delle caratteristiche sintomatologiche.

In accordo con i dati dell'*Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei disturbi dello spettro autistico*, in Italia 1 bambino su 77, nella fascia di età 7-9 anni, presenta una diagnosi di ASD, con il riscontro di una prevalenza maggiore nel sesso maschile rispetto al femminile (sitografia: www.salute.gov.it).

Dal punto di vista medico per poter diagnosticare questo tipo di disturbo, occorre primariamente una valutazione medica, che escluda altre cause a livello neurologico e la somministrazione di tutta una serie di test standardizzati per lo screening dell'ASD; dev'essere primariamente segnalato dai genitori e altre persone, che si prendono cura del bambino.

La diagnosi di ASD si basa su una valutazione clinica multidisciplinare, che include l'osservazione sistematica del comportamento del bambino in contesti strutturati e semi-strutturati, spesso in situazioni di gioco, nonché una raccolta dettagliata di informazioni attraverso colloqui clinici con genitori, insegnanti e altri caregiver significativi. Nel processo di identificazione precoce, rivestono un ruolo rilevante alcuni strumenti di screening standardizzati, quali il *Social Communication Questionnaire* (SCQ), impiegato principalmente per bambini in età prescolare e scolare, e la *Modified Checklist for Autism in Toddlers – Revised* (M-CHAT-R), destinata alla popolazione infantile di età inferiore ai 3 anni. Tali strumenti consentono di individuare individui a rischio, che richiedono una valutazione diagnostica più approfondita.

Tra gli strumenti diagnostici più utilizzati nella pratica clinica specialistica si annovera l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), considerato uno degli strumenti gold standard per l'osservazione diretta dei comportamenti rilevanti ai fini diagnostici. L'ADOS può essere integrato con altri strumenti validati, al fine di garantire una valutazione esaustiva e fondata su criteri evidence-based. Per quanto riguarda il trattamento di questo disturbo, vengono proposti diversi approcci. L'Analisi Comportamentale Applicata

(Applied Behavior Analysis, ABA) rappresenta un approccio terapeutico evidence-based ampiamente utilizzato, nell'intervento precoce per i bambini con ASD.
Essa si fonda sull'applicazione sistematica dei principi dell'apprendimento comportamentale, con l'obiettivo di promuovere, modellare e consolidare abilità specifiche in ambiti cognitivi, sociali, comunicativi e funzionali, attraverso un insegnamento graduale e rinforzi positivi.

Il programma terapeutico mira a sviluppare competenze quali le abilità sociali, il linguaggio e la comunicazione, la lettura, le abilità accademiche, nonché competenze pratiche legate alla cura di sé (ad esempio l'igiene personale), alle attività della vita quotidiana, alla gestione del tempo e alle abilità prelavorative. Oltre a promuovere l'acquisizione di comportamenti adattivi, l'ABA viene anche impiegata per ridurre condotte disfunzionali (quali comportamenti aggressivi o autolesionistici), che possono interferire con il funzionamento globale del bambino. Gli interventi ABA sono altamente individualizzati e vengono progettati e supervisionati da professionisti con formazione certificata in analisi comportamentale, come i Board-Certified Behavior Analysts (BCBA). Negli Stati Uniti, l'ABA può essere integrata all'interno del Piano Educativo Individualizzato (Individualized Educational Plan, IEP) a livello scolastico, e in numerosi Stati è inoltre coperta da assicurazione sanitaria.

Un ulteriore modello di intervento comportamentale intensivo è rappresentato dall'approccio DIR/Floortime, che si basa sul modello Developmental, Individual-differences, Relationship-based. Tale intervento mira a facilitare lo sviluppo delle competenze socio-relazionali e comunicative, attraverso l'interazione con il bambino a partire dai suoi interessi e attività preferite. Sebbene le evidenze empiriche a sostegno del modello DIR siano attualmente inferiori rispetto a quelle disponibili per l'ABA, entrambi gli approcci possono risultare efficaci, se applicati in modo appropriato e individualizzato.

Nel contesto scolastico, i programmi educativi per alunni con ASD dovrebbero prevedere interventi mirati al potenziamento delle abilità sociali, al trattamento dei ritardi nell'acquisizione del linguaggio e dell'eloquio, e alla preparazione per l'inserimento nella formazione post-secondaria o nel mondo del lavoro, promuovendo così una maggiore autonomia e inclusione nella vita adulta. Sebbene la terapia farmacologica non sia in grado di modificare il disturbo neurobiologico di base, alcuni farmaci possono risultare efficaci nel trattamento dei sintomi associati ai Disturbi dello Spettro Autistico .

In particolare, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), quali fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina, si sono dimostrati utili nella riduzione dei comportamenti ritualistici. Gli antipsicotici atipici, come il risperidone, possono essere impiegati per attenuare i comportamenti autolesionistici, pur richiedendo un'attenta valutazione del profilo degli effetti collaterali, tra cui l'aumento ponderale e i disturbi extrapiramidali. Inoltre, l'utilizzo di farmaci psicostimolanti e stabilizzatori dell'umore, può rivelarsi vantaggioso nei individui che presentano marcata disattenzione, impulsività o iperattività.

2.2.1 Eziopatogenesi

Le eziologie specifiche dell'ASD non sono ancora pienamente comprese, sebbene un numero crescente di evidenze indichi un ruolo predominante dei fattori genetici. In particolare, è stato stimato che il rischio di ricorrenza dell'ASD in famiglie con un figlio già affetto, si attesti tra il 3% e il 10%. L'ASD può inoltre essere associato a una serie di anomalie genetiche note, tra cui la sindrome dell'X fragile, il complesso della sclerosi tuberosa e la DS, suggerendo una possibile predisposizione genetica condivisa.

Oltre alla componente genetica, sono stati identificati fattori ambientali e perinatali, che possono aumentare la vulnerabilità allo sviluppo di un disturbo dello spettro autistico. Tra questi, le infezioni prenatali, in particolare infezioni virali come la rosolia o il citomegalovirus, sono state indicate come potenziali fattori di rischio. Anche la nascita pretermine rappresenta una condizione associata a un rischio aumentato, con una correlazione positiva tra il grado di prematurità e la probabilità di insorgenza dell'ASD.

Dal punto di vista neurobiologico, in alcuni individui con ASD sono state osservate alterazioni morfologiche e funzionali a carico del sistema nervoso centrale, sebbene tali differenze non siano uniformemente presenti né specifiche al disturbo. È oggi ampiamente riconosciuto, sulla base di una solida evidenza scientifica, che l'ASD non è attribuibile a fattori legati all'ambiente familiare, come carenze affettive genitoriali o esperienze traumatiche durante l'infanzia, né vi è alcun riscontro empirico a sostegno di un'associazione causale tra vaccinazioni pediatriche, inclusa quella contro morbillo, parotite e rosolia e

l'insorgenza del disturbo. Con il riconoscimento dell'origine biologica dell'ASD, caratterizzata da una rilevante componente ereditaria, l'interesse della ricerca scientifica si è progressivamente orientato verso l'identificazione delle specifiche basi genetiche, alla radice dei disturbi dello spettro autistico . Le analisi genomiche su larga scala, unitamente agli studi di citogenetica, condotti su nuclei familiari con almeno due individui affetti, hanno permesso di individuare un insieme di geni maggiormente associati all'ASD, distribuiti su diversi cromosomi, tra cui il 15, il 16, il 22 e il cromosoma X. Tuttavia, le conoscenze attualmente disponibili sono in continua evoluzione e non è possibile escludere il contributo di loci genetici, situati su altri cromosomi. Nel complesso, l'evidenza scientifica finora raccolta non supporta l'ipotesi di un singolo gene responsabile dell'ASD ma piuttosto suggerisce un'eziologia genetica complessa e multifattoriale, che coinvolge numerosi geni. Una parte significativa di questi geni codifica per proteine e molecole fondamentali per lo sviluppo e il funzionamento delle reti neuronali.

L'eziopatogenesi dell'ASD sembrerebbe implicare l'interazione di una combinazione specifica di varianti genetiche sfavorevoli, la cui compresenza potrebbe aumentare significativamente la probabilità di insorgenza del disturbo. Tuttavia, la presenza di tale assetto genetico, sebbene potenzialmente necessaria, non appare di per sé sufficiente a determinare la manifestazione clinica della sindrome.

Numerose evidenze suggeriscono, infatti, che l'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali svolga un ruolo cruciale nel processo patogenetico. In tal senso, l'esposizione prenatale a determinati agenti esogeni quali infezioni materne, disfunzioni del sistema immunitario materno-fetale, farmaci, sostanze tossiche o contaminanti ambientali, presenti anche nella dieta potrebbe agire da fattore scatenante nei individui geneticamente vulnerabili. Il contributo genetico viene dunque sempre più frequentemente considerato come un elemento di vulnerabilità, che in presenza di specifiche condizioni ambientali, può concorrere all'espressione del fenotipo autistico.

Un ambito di ricerca particolarmente attivo è quello che indaga l'influenza di eventi perinatali e fetali, (come le complicazioni gestazionali, le infezioni contratte durante la gravidanza e le condizioni del parto) sullo sviluppo del disturbo.

Parallelamente, è oggetto di crescente attenzione il potenziale ruolo neurotossico dell'esposizione precoce a sostanze inquinanti, quali il mercurio, i pesticidi organofosfati e organoclorurati, così come l'assunzione di farmaci durante la gestazione.

Dal punto di vista epidemiologico i dati indicano come una persona su 100 presenta una forma di ASD; una prevalenza dell'1% è stata riscontrata negli adulti. I maschi sono colpiti 4-5 volte più delle femmine.

2.2.2 Caratteristiche principali

L'ASD presenta dei sintomi che possono comparire già durante i primi anni di vita, tuttavia le forme più lievi possono non essere individuate fino all'età scolare. I sintomi principali riguardano due ambiti principali: la comunicazione e le interazioni sociali. Ciò che li caratterizza inoltre, sono degli schemi comportamentali limitati o ripetitivi. Il disturbo viene definito "spettro" proprio perché i sintomi possono avere diversi livelli di gravità; inoltre è incredibilmente eterogeneo, poiché presenta molte differenze interindividuali.

Oltre alle difficoltà in ambito comunicativo e sociale le persone con ASD potrebbero elaborare le informazioni sensoriali, come suoni e odori, in modo diverso rispetto agli individui a sviluppo tipico. Nell'individuazione precoce dei segnali riconducibili ai disturbi dello spettro autistico, risulta fondamentale il monitoraggio del raggiungimento delle tappe evolutive tipiche dello sviluppo infantile. Tra questi indicatori, si annoverano l'emergere della lallazione, entro i primi quattro mesi di vita e la produzione di frasi semplici entro il secondo anno. Il mancato conseguimento di tali competenze nei tempi attesi o la loro assenza, può rappresentare un potenziale indicatore di atipie nello sviluppo neuroevolutivo, suggerendo la necessità di un approfondimento diagnostico per disturbi come l'ASD. Il fatto che alcuni bambini non riescano a raggiungere le tappe fondamentali di sviluppo previste a due mesi, quattro mesi e sei mesi, può dare un segnale della presenza di un disturbo del neurosviluppo. Ovviamente non tutti i bambini raggiungono gli stessi traguardi di sviluppo allo stesso tempo, ci sono diverse variazioni nello sviluppo. Dei sintomi che si possono presentare nei neonati che non hanno ancora raggiunto l'anno di età e che possono predire un possibile sviluppo atipico sono:

- la mancanza di lallazione a 4 mesi
- assenza di sorriso a 5 mesi
- mancanza di risata a 6 mesi
- nessun interesse per giochi sociali a 8 mesi
- nessuna risposta quando si viene chiamati entro i 12 mesi
- non indica gli oggetti entro i 12 mesi
- disturbo da rumori forti
- mancanza di ricerca di conforto dai genitori in nuove situazioni
- contentezza nel giocare da solo per lunghi periodi di tempo
- mancanza di contatto visivo.

Possono essere visibili dei segnali, di seguito indicati, anche nel bambino a 1-2 anni di età.

- Assenza di sviluppo linguistico come dire "mamma" o "papà" a 1 anno.
- Utilizzare frasi semplici a 2 anni.
- Ripetizione delle parole in modo persistente.
- Assenza di interesse per giochi sociali.
- Assenza di interesse per l'interazione con altri bambini.
- Mancanza di contatto visivo.
- Assenza di imitazione degli altri.
- Coinvolgimento in comportamenti ripetitivi come sbattere le mani, dondolarsi o roteare.
- Perdita di abilità linguistiche una volta acquisite.

Alcuni di essi potrebbero essere direttamente legati anche a difficoltà nell'imitazione e nel successivo sviluppo sociale.

In genere la diagnosi si può avere già a partire da due o tre anni di età, ma molti bambini non ricevono diagnosi fino a quando non sono più grandi, nel caso in cui i sintomi risultino più lievi. Tali sintomi potrebbero non essere riconosciuti fino all'età scolare o addirittura fino all'età adulta. Nell'individuazione precoce dei segnali riconducibili ai disturbi dello spettro autistico, risulta fondamentale il monitoraggio del raggiungimento delle tappe evolutive tipiche dello sviluppo infantile. Tra questi indicatori, si annoverano l'emergere della lallazione, entro i primi quattro mesi di vita e la produzione di frasi semplici, entro il secondo

anno. Il mancato conseguimento di tali competenze nei tempi attesi, o la loro assenza, può rappresentare un potenziale indicatore di atipie nello sviluppo neuroevolutivo, suggerendo la necessità di un approfondimento diagnostico per disturbi come l'ASD. Nello specifico le caratteristiche diagnostiche proposte nel manuale e che meglio definiscono la sintomatologia del soggetto con ASD sono:

- deficit persistenti nella comunicazione sociale e nell'interazione sociale, in differenti contesti che non siano conseguenza di un ritardo dello sviluppo e si manifestano con i criteri di seguito indicati.
    1. Deficit nella reciprocità socioemozionale, come ad esempio approcci sociali atipici o fallimenti nella normale comunicazione bidirezionale. Riduzione nella condivisione degli interessi, fino ad avere una totale mancanza di iniziativa nell'interazione sociale reciproca.
    2. Deficit nella comunicazione non verbale; varia da una comunicazione con scarsa interazione degli aspetti verbali e non-verbali, ad anomalie nel contatto oculare e nel linguaggio corporeo; deficit nella comprensione e nell'uso della comunicazione non verbale e totale assenza di gesti espressioni facciali.
    3. Deficit nello sviluppare e nel mantenere delle relazioni sociali appropriate al livello di sviluppo. Presenta difficoltà nel modulare il comportamento in diversi contesti sociali, si hanno difficoltà nel gioco simbolico oltre alla difficoltà ad avere amicizie, fino al completo disinteresse nell'avere delle relazioni sociali.
- Un pattern ristretto e ripetitivo di comportamenti interessi o attività che si manifesta attraverso diversi criteri di seguito indicati.
    1. Eloquio, movimenti motori o uso di oggetti in modo stereotipato e ripetitivo, quali stereotipie motorie, ecolalia, uso ripetitivo di oggetti o frasi idiosincratiche.
    2. Eccessiva aderenza alla routine, pattern ritualizzati di comportamenti verbali o non verbali, oppure eccessiva resistenza al cambiamento. Domande ripetitive o estremo disagio per piccoli cambiamenti.
    3. Interessi altamente ristretti e fissi, atipici per intensità o per focalizzazione, come forte attaccamento per oggetti insoliti.

4. Iper o iposensibilità a input sensoriali o interessi atipici per aspetti sensoriali dell'ambiente.

Degli specificatori che possono essere presenti, ma che non sono presenti sempre in tutti i soggetti sono la presenza di una disabilità cognitiva, presente nel circa 45% dei soggetti, oppure altri disturbi associati, come l'epilessia, la sindrome dell'X fragile, la sclerosi tuberosa, disturbi psichiatrici come ansia e depressione e disturbi da tic. Possono essere presenti anche dei problemi comportamentali come aggressività, autolesionismo e picacismo. Altre condizioni che possono essere frequenti sono atipie e ritardi nello sviluppo motorio con ipotonia, deficit della coordinazione e pianificazione del movimento, disprassie e catatonia.
Nell'ASD riconosciamo anche dei persistenti deficit neuropsicologici di base, i quali non risultano però una conseguenza dello sviluppo sociale compromesso. Si distinguono differenti modelli neuropsicologici e si possono individuare due differenti metodologie di ricerca; la prima è definita "dominio-specifica" e ipotizza che i deficit cognitivi di base, siano altamente specifici e interessino il funzionamento socio cognitivo, come la teoria della mente.

La seconda prospettiva invece è di tipo dominio-generale e focalizza lo studio su deficit meno specifici, che interessano sia il funzionamento sociale che le funzioni esecutive. L'ipotesi del deficit della teoria della mente nei soggetti con disturbo dello spettro autistico è stata teorizzata negli anni '80 da Simon Baron-Cohen, Uta Frith e Alan Leslie.

Attraverso una serie di studi sperimentali, questi autori hanno evidenziato come i bambini con ASD mostrino difficoltà sistematiche nel superare compiti classici, progettati per valutare la capacità di attribuire stati mentali ad altri individui, ma anche a loro stessi, una competenza comunemente definita come *teoria della mente*. Uno dei paradigmi sperimentali più utilizzati in questo ambito è il test della falsa credenza, in particolare nella sua versione nota come compito di Sally-Anne. In tale prova, che consente nel raccontare una storia in cui si deve intuire lo stato mentale di Anne, i bambini autistici tendono a non riconoscere che un altro individuo, possa avere una credenza falsa su una situazione, suggerendo una compromissione nella capacità di rappresentare pensieri, intenzioni e convinzioni altrui. Questo tipo di risultato fornisce una dimostrazione concreta seppur semplificata del concetto di teoria della mente e delle sue atipiche manifestazioni nei soggetti con ASD.

La teoria della mente (Theory of Mind, ToM) si riferisce alla capacità cognitiva di attribuire stati mentali, quali credenze, desideri, intenzioni ed emozioni – a sé stessi e agli

altri, riconoscendo che tali stati possono essere differenti dai propri e non necessariamente corrispondere alla realtà oggettiva. Questa facoltà rappresenta un aspetto cruciale dello sviluppo socio-cognitivo ed è ritenuta essenziale per la comunicazione efficace, la regolazione dei comportamenti sociali e la comprensione delle dinamiche relazionali complesse. Questa competenza risulta particolarmente evidente nel paradigma sperimentale della "falsa credenza", descritto in precedenza, il quale richiede ai bambini di inferire che un altro individuo possa possedere una credenza errata rispetto allo stato reale del mondo, a causa di una limitazione percettiva o informativa. La capacità di inferire le intenzioni altrui costituisce un elemento fondamentale per l'interpretazione e la previsione del comportamento degli altri. Tale competenza consente di distinguere tra azioni intenzionali e accidentali, contribuendo in modo significativo alla regolazione efficace delle dinamiche interpersonali e alla comprensione delle azioni nel contesto sociale. Permette inoltre, di leggere e interpretare le emozioni degli altri, attraverso dei segnali non verbali, come espressioni facciali o il tono della voce.

La seconda ipotesi espressa è quella dominio-generale in cui sono stati proposti due modelli differenti: la "debole coerenza centrale" e la "disfunzione esecutiva". La debolezza di coerenza centrale significa che i soggetti con ASD sono portati ad essere maggiormente concentrati sugli aspetti locali, piuttosto che avere una visione globale e questo potrebbe rappresentare per certi versi un vantaggio rispetto ai soggetti neurotipici.

L'elaborazione locale di tipo bottom-up, coinvolge input sensoriali e percettivi e permette di avere un'eccellente attenzione per il dettaglio, mentre l'elaborazione globale di tipo top-down, coinvolge il controllo corticale di livello superiore.
Questo stile percettivo peculiare potrebbe spiegare l'iperreattività o iporeattività a input sensoriali o l'insolito interesse nelle caratteristiche sensoriali dell'ambiente, frequentemente descritte nell'ASD.

Le basi neurobiologiche di questo stile percettivo, fondato sul dettaglio convergono su una rete caratterizzata dall'aumentato reclutamento delle cortecce associative e frontali, coinvolte nel controllo top-down e dall'accentuata sincronizzazione dei circuiti parietoccipitali.

Alcuni ricercatori ipotizzano che l'ASD sia caratterizzato da difficoltà nella pianificazione del comportamento, ossia un deficit nelle funzioni esecutive. Una prima

evidenza a favore di questa ipotesi è stato il lavoro di Damasio e Maurer del 1978, in cui hanno osservato come le caratteristiche dell'ASD si assomigliavano a quelle trovate nei pazienti con lesione frontale. Le funzioni esecutive comprendono sottodomini come l'inibizione, la memoria di lavoro, la flessibilità cognitiva o set-shifting, pianificazione, generazione di nuove idee e monitoraggio dell'azione. Tuttavia, non è stata confermata una correlazione tra deficit nelle funzioni esecutive e disabilità sociale, le basi neurobiologiche di tali funzioni risiedono sia a livello corticale che sottocorticale, principalmente in aree frontali e prefrontali.

2.2.3 Alterazioni neurobiologiche

Grazie ai numerosi studi di neuroimmagine, la conoscenza dei meccanismi neurobiologici sottostanti i sintomi degli ASD ha avuto un notevole incremento e miglioramento. Sul piano anatomico, nei soggetti con disturbo dello spettro autistico sono state riscontrate alterazioni significative a livello del tronco encefalico, una regione deputata al controllo di funzioni fisiologiche fondamentali, quali la respirazione, l'equilibrio e la coordinazione motoria. Tali anomalie strutturali sono state associate all'iperattività sensoriale, frequentemente osservata in questi individui (Hashimoto et al., 1995).

Una delle evidenze anatomo-funzionali più documentate nella letteratura riguarda l'ipercrescita cerebrale, che si manifesta precocemente durante lo sviluppo, un fenomeno già osservato da Kanner e successivamente approfondito da Courchesne, Redcay e Kennedy (2001). Nei bambini con ASD, questa crescita accelerata si verifica tipicamente tra i 2 e i 6–14 mesi di vita, coinvolgendo diverse aree cerebrali, tra cui il lobo frontale, il cervelletto e le strutture limbiche, raggiungendo un picco tra i 2 e i 4 anni, seguito da un rapido arresto (Amaral et al., 2008).

Studi di neuroimmagine hanno confermato che l'aumento volumetrico cerebrale, in questi soggetti, è in larga parte attribuibile a un'espansione della materia bianca subcorticale nella regione frontale, accompagnata da uno sviluppo atipico dell'amigdala e della formazione ippocampale. Inoltre, sono state evidenziate anomalie nelle connessioni cerebrali, che risultano significativamente più numerose sia a livello intraemisferico che interemisferico

(Herbert et al., 2005). Tra le strutture coinvolte, l'amigdala appare di particolare rilevanza, data la sua funzione centrale nell'elaborazione delle emozioni. L'ipoattivazione di questa regione, osservata nei soggetti con ASD, durante compiti che richiedono il riconoscimento delle espressioni facciali e l'elaborazione della ToM, supporta l'ipotesi di un deficit nella motivazione sociale (Baron-Cohen et al., 1999; Castelli et al., 2002). L'amigdala, insieme ad altre strutture limbiche, ospita inoltre neuroni sensibili alla direzione dello sguardo, suggerendo che disfunzioni in tale area possano rappresentare un correlato neurobiologico delle difficoltà nell'elaborazione delle informazioni sociali veicolate dallo sguardo, comunemente riscontrate nei bambini con ASD (Baron-Cohen et al., 1997).

Ulteriori indagini di neuroimmagine hanno posto l'attenzione su disfunzioni di altre aree corticali coinvolte nei processi sociali. In particolare, il giro fusiforme, noto per il suo ruolo nel riconoscimento dei volti, il solco temporale superiore, implicato nella percezione dei segnali sociali e la corteccia prefrontale dorsomediale, associata all'elaborazione della ToM, risultano compromessi in individui con ASD (Schultz et al., 2003; Castelli et al., 2002).

Altri studi, che indagano il funzionamento globale fanno ipotizzare che nell'ASD sia presente uno squilibrio tra processi eccitatori e inibitori neuronali e questo potrebbe creare una alterata comunicazione a livello cerebrale. È presente una iperconnettività locale associata a una ridotta connettività a distanza tra differenti regioni funzionali del cervello (Deisseroth, 2011).

L'ASD è associato a numerose alterazioni neurobiologiche, che coinvolgono strutture cerebrali, circuiti neurali e neurotrasmettitori. Tra le principali anomalie osservate vi è un alterato sviluppo delle connessioni cerebrali: secondo Courchesne et al. (2007), si osserva un pattern di iperconnettività locale e ipoconnettività a lunga distanza, che compromette l'integrazione tra le diverse aree del cervello, influenzando le capacità comunicative e sociali. In termini strutturali, l'amigdala e la corteccia prefrontale mostrano anomalie morfologiche e funzionali. Amaral, Schumann e Nordahl (2008) hanno evidenziato un aumento del volume cerebrale e del numero di neuroni in queste aree nei bambini con ASD, che può contribuire alla disorganizzazione delle funzioni esecutive e della regolazione emotiva.

A livello neurochimico, alterazioni nei livelli di serotonina sono state frequentemente documentate. Anderson et al. (1987) hanno riscontrato livelli elevati di serotonina nel sangue

periferico (iperserotoninemia) in un sottogruppo significativo di soggetti con ASD, suggerendo un coinvolgimento del sistema serotoninergico nella patogenesi del disturbo.

Dal punto di vista genetico, vari studi hanno identificato mutazioni in geni cruciali per la formazione e la funzione delle sinapsi, come *SHANK3*, *NRXN1* e *CNTNAP2* (Geschwind & State, 2015), i cui malfunzionamenti influenzano la connettività neuronale e la plasticità cerebrale.

Infine, recenti ricerche hanno evidenziato la presenza di neuroinfiammazione cronica, Vargas et al. (2005) hanno rilevato una iperattivazione della microglia e un aumento delle citochine infiammatorie nel sistema nervoso centrale, suggerendo un possibile contributo del sistema immunitario allo sviluppo dell'ASD

Capitolo 3 L'imitazione neonatale nelle popolazioni atipiche: la scoping review

L'ASD , così come la DS , sono caratterizzati da un'ampia gamma di alterazioni neurobiologiche e neurocognitive, che si manifestano in forme eterogenee, determinando una serie di manifestazioni comportamentali. Queste influiscono sullo sviluppo comunicativo e sociale. Diversi studi evidenziano come nel bambino con la DS, lo sviluppo comunicativo risulta ritardato o incompleto, con una marcata preferenza per la modalità gestuale rispetto a quella verbale, che compenserebbe il ritardo nella produzione linguistica.(Chapman & Hesketh, 2000; Tsao & Kindelberger, 2009) A livello comportamentale emergono deficit di attenzione ed iperattività. Studi di neuroimmagine dimostrano che i soggetti con DS hanno evidente riduzione del volume cerebrale totale (Marin-Padilla, 1976; Purpura, 1975; Suetsugu e Mehraein, 1980; Weitzdoerfer et al., 2001; Rachidi e Lopes, 2011; Butterfield & Perluigi, 2018). Tra le regioni anatomiche compromesse troviamo la regione frontale, parietale e temporale; tali regioni risultano essere cruciali per abilità cognitive quali memoria, funzioni esecutive e linguaggio, oltre che pensiero astratto, pianificazione e comportamento sociale. È stato dimostrato che, gli individui con trisomia 21 presentano disturbi del linguaggio e della comunicazione (Chapman & Hesketh, 2000), con maggiori difficoltà nel linguaggio espressivo rispetto al ricettivo e deficit nell'elaborazione verbale (Tsao & Kindelberger, 2009). Tuttavia, vi è una significativa variabilità tra gli individui, con alcuni che mostrano competenze più sviluppate in determinate aree. Gli studi condotti sull'imitazione neonatale, al momento sono esigui, dimostrando che nonostante ci possano essere delle alterazioni sia a livello neurobiologico che, a livello comportamentale, i neonati con DS non sembrano avere delle atipie nell'imitazione neonatale.

Per quanto riguarda i bambini con ASD, i dati evidenziano dei segni precoci di ritardi o atipie nello sviluppo motorio e nelle capacità attentive e di linguaggio verbale e non verbale. A partire dal secondo anno di vita, emerge una ridotta risposta agli stimoli sociali, come mancanza di contatto oculare, riduzione del pointing richiestivo e dichiarativo, il primo è un gesto finalizzato ad ottenere l'oggetto desiderato, mentre il secondo è un gesto comunicativo che indica l'interesse per qualcosa o qualcuno, seguita da una mancanza di giochi di finzione e di imitazione. È presente, inoltre, una compromissione sia nel riconoscimento sia nella comprensione delle emozioni altrui e una ridotta frequenza nell'uso dell'imitazione. Tali

mancanze possono essere dettate da alterazioni a livello neurobiologico, in particolare nei processi di sinaptogenesi e migrazione neuronale. A livello anatomico questi individui hanno delle alterazioni a livello cerebrale, più precisamente a livello del lobo frontale, del cervelletto, dell'ippocampo, nel corpo calloso e a livello del solco temporale superiore, infine, delle alterazioni a livello sottocorticale si presentano nell'amigdala e sistema limbico (circuiti ippocampali e amigdala). (Amaral et al., 2008; Courchesne et al. 2007)

I vari studi, che hanno approfondito le alterazioni a livello neurobiologico e comportamentale di questi disturbi, presentano però dei pareri contrastanti e non indagano in maniera approfondita le probabili atipicità, nella capacità di imitazione spontanea dei gesti nei primi anni di vita. Molti studi affermano che nell'ASD è presente un'alterazione nel sistema dei neuroni specchio (Iacoboni et al., 2001, Simpson et al.,2013) Tuttavia, le anomalie riscontrate nel sistema dei neuroni specchio in alcuni studi non si sono tradotte in differenze significative nelle prestazioni imitative tra i bambini con disturbo dello spettro autistico e i coetanei a sviluppo tipico (Southgate & Hamilton, 2008). In particolare, uno studio ha evidenziato un livello di performance comparabile tra i due gruppi in compiti volti a valutare l'imitazione finalizzata, ossia orientata ad un obiettivo, come quello di imparare un nuovo gesto, l'imitazione speculare, in cui il bambino imita ciò che vede in modo immediato, senza comprenderne il significato e senza che vi sia uno scopo preciso e la pianificazione motoria, ossia la capacità di organizzare mentalmente un movimento prima di eseguirlo. Tali abilità sono state selezionate in quanto implicano l'attivazione di circuiti neurali complessi, riconducibili al sistema dei neuroni specchio (Vivanti, 2021). Rispetto alle teorie che definiscono il sistema specchio come l'imputato principale, ci sono studi che hanno mostrato come le difficoltà di imitazione dei bambini con ASD possono essere meglio spiegate da anomalie strutturali e/o funzionali. Le anomalie strutturali si possono trovare in aree come il solco temporale superiore e l'amigdala, che non hanno funzione di "rispecchiamento", ma che possiedono delle connessioni con il sistema mirror e che risultano fondamentali nei processi di imitazione (Vivanti, 2021).

Le precedenti scoping review non hanno indagato quali specifiche abilità imitative risultassero alterate e quali invece rimanessero preservate, nei soggetti con ASD e non hanno approfondito se le alterazioni, nelle capacità di imitazione possano essere una causa delle alterazioni nella cognizione sociale e nella comunicazione. Numerosi autori hanno

evidenziato come i soggetti con disturbo dello spettro autistico, presentino difficoltà nell'imitazione, suggerendo una compromissione generalizzata in tale dominio (Curcio, 1978; DeMeyer et al., 1972; Receveur et al., 2005; Rogers, Hepburn, Stackhouse, & Wehner, 2003; Rogers & Pennington, 1991; Smith & Bryson, 1994; Stone, Ousley, & Littleford, 1997; per alcune evidenze contrastanti, si vedano Charman & Baron-Cohen, 1994; Hobson & Lee, 1999).

Tuttavia, una metanalisi condotta da Williams, Whiten e Singh (2004) ha delineato un quadro più articolato, evidenziando che gli individui con ASD non risultano compromessi nell'imitazione di schemi motori familiari, mentre manifestano difficoltà significative nell'imitazione di sequenze motorie nuove o non apprese precedentemente. Secondo gli autori, ciò indicherebbe una compromissione selettiva dell'imitazione "nuova" (ovvero, l'apprendimento e la riproduzione di regole motorie non familiari), a fronte di una preservazione dell'imitazione "familiare", ossia gesti precedentemente appresi.

Tale pattern di prestazione si discosta in modo sostanziale da quanto osservato nei bambini con sviluppo tipico, i quali dimostrano una precoce capacità di imitare sia azioni familiari sia azioni nuove, già a partire dai primi anni di vita (Bauer, 1992; Bekkering, Wohlschlager, & Gattis, 2000; Carpenter, Akhtar, & Tomasello, 1998; Fontaine, 1984; Meltzoff, 1988; Meltzoff & Moore, 1977; Piaget, 1962; Whiten, Flynn, Brown, & Lee, 2006; Williamson & Markman, 2006).

Va tuttavia sottolineato che la maggior parte degli studi condotti sull'imitazione negli individui con ASD si è concentrata esclusivamente su compiti di natura motoria, trascurando il fatto che tali soggetti possono presentare deficit nella pianificazione, nella coordinazione e nel controllo motorio. Questa limitazione metodologica impedisce di stabilire se anche la componente propriamente cognitiva dell'imitazione, risulti compromessa nel disturbo.

3.1 Metodi di ricerca

Questa scoping review, iniziata a Marzo 2025, è stata condotta mediante una ricerca sistematica di articoli scientifici utilizzando tre database bibliometrici (PubMed, Google

Scholar e Scopus). Per la selezione degli studi sono state utilizzate diverse stringhe di ricerca inserendo alcune keyword combinate con gli operatori Booleani tra cui:

Stringa 1:

(("infant imitation"[tiab] OR "neonatal imitation"[tiab] OR "early imitation"[tiab] OR "mimicry"[tiab] OR "facial expression"[tiab] OR "sensorimotor*"[tiab] OR "mirror*"[tiab]) AND ("Down syndrome"[tiab] OR "autism spectrum disorder"[tiab]) AND ("social development"[tiab] OR "cognitive development"[tiab] OR "social cognition"[tiab] OR "early social skills"[tiab])) AND (("EEG"[tiab] OR "fMRI"[tiab] OR "fNIRS"[tiab] OR "neuroimaging"[tiab] OR "brain activity"[tiab] OR "neural correlates"[tiab] OR "cortical processing"[tiab]) OR ("infant"[tiab] OR "neonate"[tiab] OR "early childhood"[tiab])*

Stringa 2:

(("infant imitation"[tiab] OR "neonatal imitation"[tiab] OR "early imitation"[tiab] OR "mimicry"[tiab] OR "facial expression"[tiab] OR "sensorimotor*"[tiab] OR "mirror neuron*"[tiab] OR "mirror system" [tiab]) AND ("social development"[tiab] OR "cognitive development"[tiab] OR "social cognition"[tiab] OR "early social skills"[tiab])) AND (("EEG"[tiab] OR "fMRI"[tiab] OR "fNIRS"[tiab] OR "neuroimaging"[tiab] OR "brain activity"[tiab] OR "neural correlates"[tiab] OR "cortical processing"[tiab]) OR ("infant"[tiab] OR "neonate"[tiab] OR "early childhood"[tiab])) NOT "adolescent"[tiab].*

La prima stringa ha prodotto 17 risultati e la seconda 67.

Tra le parole chiave utilizzate, troviamo le seguenti: neonatal imitation or infant imitation, sensorimotor mechanism, sensorimotor*, attachment, facial expression*, mirror system, neurobiological basis, newborn, EEG, fMRI, TMS, fNIRS.

L'estrazione e la prima fase di selezione degli studi è stata eseguita dalla sottoscritta, sotto la supervisione di una collega e della correlatrice, concentrandosi sull'analisi degli abstract, valutando ogni studio sulla base della sua eleggibilità e rimuovendo i duplicati. La ricerca bibliografica è stata effettuata applicando filtri specifici all'interno delle principali banche dati scientifiche. Sono stati inclusi gli articoli pubblicati tra il 2000 e il 2025, a

condizione che le parole chiave fossero presenti all'interno dell'abstract, così da garantire la pertinenza rispetto agli obiettivi della revisione. Le tipologie di studi considerate comprendevano: *case reports*, *classical articles*, *clinical studies*, *clinical trials*, *comparative studies*, *meta-analyses*, *reviews*, *scoping reviews* e *systematic reviews*.

Nella seconda fase di selezione è stato analizzato l'intero testo degli studi valutando se soddisfacessero i criteri di inclusione (si/forse/no) e motivandone l'inclusione o l'esclusione coerentemente ai criteri di eleggibilità. Nel caso di dubbio è stata coinvolta in un doppio cieco una collega come giudice indipendente e un terzo autore (dott.ssa Schiano Lomoriello) è stata coinvolta per dirimere i casi dubbi. I risultati della procedura di selezione, unitamente alla sintesi degli studi inclusi, sono riportati nei paragrafi successivi.

3.1.1 Criteri di eleggibilità

Secondo le linee guida proposte da Peters nel 2020, abbiamo distinto i criteri di eleggibilità in base a partecipanti, concetti di ricerca e contesto.

- **Partecipanti -** Sono stati reclutati bambini in età evolutiva con diagnosi di ASD e DS. Per definire le caratteristiche cliniche e neurobiologiche di questa popolazione, sono stati selezionati degli studi, che comprendevano anche popolazioni adulte, che presentavano una chiara evidenza dei sintomi e delle alterazioni neurobiologiche. Sono stati esclusi tutti quegli studi, che comprendevano popolazioni con tratti autistici, ma senza diagnosi definita. Non veniva tenuto conto del differente contesto culturale, etnico e livello d'istruzione, in quanto ci si è soffermato sulle prime fasi di vita del bambino.
- **Concetti di ricerca -** Sono stati selezionati studi che comprendevano paradigmi comportamentali validi e attendibili e che studiassero l'imitazione neonatale, sia in popolazioni tipiche sia atipiche. Sono stati inoltre, presi in considerazione studi che indagavano, attraverso diverse metodiche strumentali come fMRI, DTI ed eye tracker, i circuiti cerebrali e le aree anatomiche che risultavano compromesse, oltre che osservare i correlati neurobiologici dei disturbi presi in causa.

- **Contesto -** Sono stati analizzati esclusivamente studi in lingua inglese, pubblicati a partire dagli anni 2000 fino ad oggi. Tra le fonti abbiamo case reports, classical article, clinical study, clinical trial, comparative study, meta- analysis, review, scoping review e systematic review.

3.2 Estrazione dei dati

Per quanto riguarda la selezione degli articoli su soggetti che presentavano diagnosi di ASD, sono stati estratti dati che, in primo luogo, facevano riferimento alle caratteristiche neurobiologiche alla base del disturbo; le informazioni estrapolate dai vari articoli sono: gli autori, l'anno di pubblicazione, quali tecniche di neuroimmagine sono state utilizzate, la tipologia di compito sperimentale adottato, il campione selezionato, le caratteristiche degli stimoli impiegati durante i compiti sperimentali; le regioni cerebrali di interesse, le caratteristiche del campione (i.e., età, genere, lateralità manuale), le abilità sociali testate ed infine i risultati ottenuti dalla fase di sperimentazione, se fossero quindi presenti dati statisticamente significativi. Successivamente sono stati estrapolati i dati dagli studi che, invece, indagavano le caratteristiche comportamentali strettamente legate alla capacità di imitazione, comunicativa e di cognizione sociale.

Di questi studi, sono stati raccolti i seguenti dati: gli autori, le tecniche di analisi, come l'utilizzo di questionari somministrati ai caregiver, analisi retrospettive o metanalisi, il compito sperimentale utilizzato per studiare l'abilità interessata, il campione reclutato, le caratteristiche degli stimoli proposti ai soggetti (ad esempio volti con espressioni facciali, le caratteristiche del campione e le abilità sociali testate in ogni studio ed infine i risultati che si ottenevano dalla manipolazione di diverse variabili per osservare se fosse presente un effetto significativo.

Anche se la provenienza geografica dello studio spesso è considerato un dato importante, non è stata presa in considerazione in quanto non era utile ai fini dei nostri obiettivi. Per quanto riguarda i criteri di esclusione, sono stati scartati tutti quegli studi la cui pubblicazione non riguardava uno studio di imitazione (ad esempio, mancata imitazione dovuta ad altre condizioni mediche), se studiava una popolazione non umana

(ad esempio, roditori) o includeva partecipanti più anziani delle popolazioni oggetti di interesse del presente lavoro.

3.3 Risultati ottenuti

3.3.1 Overview

Dall'applicazione ai tre motori di ricerca delle stringhe indicate nel paragrafo precedente, sono stati reperiti 130 risultati da Pubmed, 5 risultati da Google Scholar e 17 risultati da Scopus, per un totale di 152 studi. La selezione è stata prodotta in seguito all'inserimento di 10 filtri. Il processo di selezione è stato messo in atto seguendo le linee guida dello schema a PRISMA, ossia una linea guida metodologica, che illustra il processo di selezione degli articoli in una revisione sistematica (Peter et al., 2020; Figura 4), al fine di garantire un rigore metodologico e trasparenza nella selezione delle fonti. Diversi studi sono stati esclusi in quanto non era accessibile la versione completa dell'articolo, o perché il campione presente non era adatto alla ricerca o perché non indagavano nello specifico l'imitazione neonatale.

Sulla base dei criteri di eleggibilità, basata sulla letteratura del titolo e dell'abstract, sono stati individuati 30 studi. Infine, per gli studi che presentavano dubbi di inclusione, è stato consultato il terzo esaminatore la cui valutazione ha permesso di definire la decisione finale. Alla luce di questo processo, sono stati considerati eleggibili 12 studi, sottoposti a una lettura approfondita di tutto il testo.

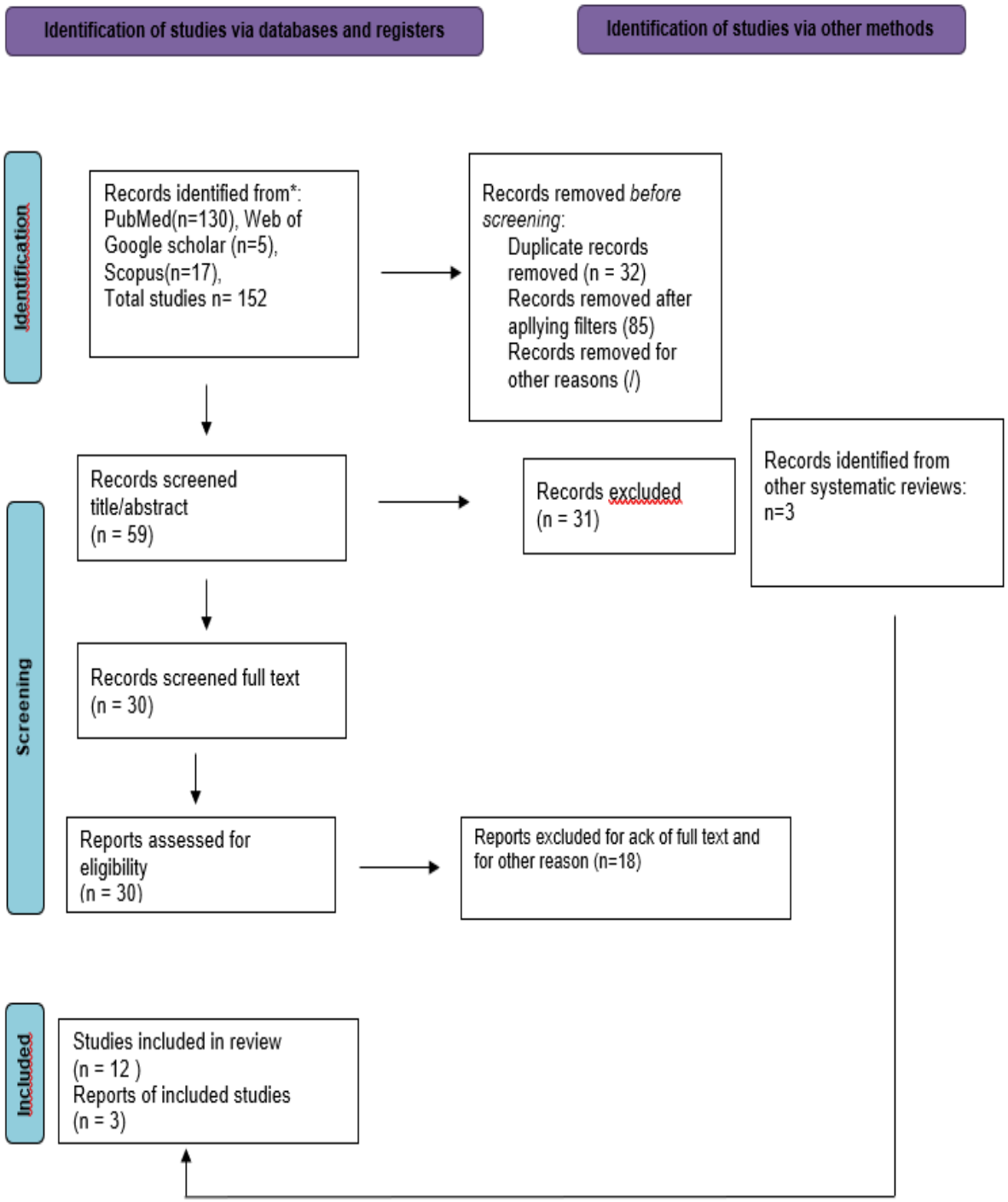

Figura 4. Diagramma di flusso PRISMA-ScR che illustra il processo di selezione degli studi, al netto della conclusione della ricerca. Adattato da Peters et al. (2020).

3.3.2 Descrizione dei risultati ottenuti

Gli studi inclusi nella revisione sistematica hanno mostrato, attraverso l'utilizzo di varie tecniche di neuroimmagine, come individui con una diagnosi di sindrome dello spettro autistico, mostrano alterazioni nei due circuiti che sembrano essere coinvolti nell'imitazione neonatale, il sistema dei neuroni specchioe un circuito fronto-parietale. In particolare, lo studio condotto da Anima de Melo et al., nel 2015, mediante l'utilizzo della DTI, mostra come gli individui con ASD abbiano delle alterazioni a livello cerebrale nelle aree che modulano la cognizione sociale. Un danno a questo livello può causare difficoltà nella comunicazione sociale e favorire l'emergere di comportamenti ripetitivi e stereotipati. Le persone nello spettro autistico, infatti, tendono a non percepire gli stimoli sociali come gratificanti: mentre per gli individui a sviluppo tipicoi volti e le espressioni facciali risultano coinvolgenti e stimolano una mimica spontanea, nelle persone con ASD ciò non avviene. Di conseguenza, esse mostrano scarso interesse per le relazioni sociali e possono risultare maggiormente attratte da oggetti inanimati. Questa difficoltà può essere legata a una minore capacità di decodificare i segnali comunicativi dell'altro, come gesti ed espressioni facciali, e quindi a una ridotta tendenza a rispondere con una mimica spontanea.In particolare, l'associazione tra ricompensa e mimetismo risulta attenuata nelle persone con elevati tratti autistici, infatti questi individui hanno una minore attivazione del sistema di ricompensa in risposta a stimoli sociali come volti ed espressioni facciali, rispetto agli individui a sviluppo tipico, suggerendo che un'elaborazione alterata dei meccanismi di ricompensa possa contribuire ai deficit di mimica facciale spontanea osservati negli individui con ASD.

Una metanalisi di studi di neuroimmagine funzionale sull'osservazione di un'azione e sugli esperimenti di imitazione negli esseri umani, che coinvolgono sia movimenti delle mani che espressioni facciali, ha rivelato una rete in gran parte bilaterale di aree premotorie, somatosensoriali primarie, parietali e temporo-occipitali, che risultavano atipiche. In particolare, gli esperimenti di laboratorio di Mathersul e colleghi indicano che le persone che imitano più spontaneamente tendono a riconoscere meglio le emozioni. Le persone con ASDin genere, imitano meno spontaneamente (Mathersul, et al., 2013), il che potrebbe contribuire ai loro deficit nella cognizione sociale e nell'interazione sociale. Il modello di modulazione di risposta sociale dall'alto verso il basso definito da Wang e colleghi come

modello STORM, suggerisce che le persone sono portate a imitare più spontaneamente movimenti animati, come espressioni facciali e che tale fenomeno non è guidato da processi generali di dominio di basso livello, ma da processi socialmente specifici di alto livello. (Wang et al., 2011). Sulla base di questa teoria Wang ha proposto che piuttosto che essere compromesse nel mimetismo di per sé, le persone con ASD, a differenza dei controlli, non riescono a modulare la loro mimetica in base alle informazioni sul contesto sociale (Wang et Hamilton, 2012). Le persone con tratti autistici non rispondevano con un mimetismo facciale più spontaneo davanti a volti associati ad un'alta ricompensa, come notato in individui a sviluppo tipico. Le regioni cerebrali d'interesse legate al mimetismo spontaneo e all'espressività facciale sono il giro frontale destro e sinistro, rilevati mediante l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale .

Uno degli studi più significativi è stato quello di Kim et al. del 2015, in cui si sono indagate, tramite fMRI, le reti cerebrali in bambini con ASD, confrontati con bambini a sviluppo tipico. Diverse aree del cervello sociale, rilevanti per la cognizione sociale, hanno mostrato un'attivazione ridotta. In particolare, i bambini con ASD hanno mostrato meno attivazione nell'amigdala destra, nel solco temporale superiore destro e nel giro frontale inferiore destro, rispetto al gruppo di controllo, quando sono stati mostrati volti spaventosi.

Il deficit di cognizione sociale nell'ASD, potrebbe essere spiegato dalla difficoltà nella codifica di volti con espressioni facciali che esprimono emozioni , dalla ridotta attività dei neuroni del sistema specchio e dalla conseguente ridotta connessione con il sistema limbico che permette di elaborare l'emozione trasmessa.

Molti studi, basati sui dati fMRI allo stato di riposo, hanno riportato una connettività funzionale atipica (FC), tra le regioni cerebrali in individui con ASD. Yerys et al. hanno riportato una riduzione della FC tra la corteccia prefrontale mediale e il precuneo, corteccia cingolata posteriore, oltre che una ridotta funzionalità dell'amigdala, regione chiave del "cervello sociale". ià dall'età di 9 mesi è possibile notare delle alterazioni nelle reti cerebro-cerebellari, implicate nelle funzioni linguistiche sociali. Per quanto riguarda le ricerche condotte su bambini con DS , si può affermare che la letteratura presente fino ad oggi non ha approfondito a dovere tale argomento. La DS è un'aberrazione cromosomica, solitamente diagnosticata alla nascita o poco dopo e quasi tutti i bambini con questa sindrome, finiscono per avere una disabilità intellettiva da lieve a moderata. Poiché la diagnosi viene

fatta precocemente, ci si sarebbe aspettati che sarebbero stati condotti alcuni studi sull'imitazione alla nascita o poco dopo, in questo gruppo, ma questo non sembra essere il caso.

Uno dei pochi studi completi e longitudinali dello sviluppo psicologico precoce incentrato sui bambini con DS è lo studio di Dunst (1990), che descrive lo sviluppo sensomotorio nei primi 3 anni di vita. L'età media dei nove bambini con DS, che costituivano il gruppo più giovane nel campione di Dunst era di 2,9 mesi e mostravano un livello quasi tipico di imitazione, secondo la scala Uzgiris-Hunt. Dunst utilizzando le teorie di Piaget ha notato che per quanto riguarda le capacità imitative, i bambini con DS, non differivano rispetto ai bambini con sviluppo tipico, anche se non ha tenuto conto dell'imitazione di gesti come protrusione della lingua e l'apertura della bocca. Tale caratteristica può essere considerata una limitazione dello studio, che non permette di affermare la mancanza di atipicità nelle popolazioni con questa sindrome genetica.

I pochi studi con paradigmi comportamentali condotti da Berger nel 1990 , c affermano che i bambini con DS hanno un'imitazione nelle prime fasi di vita, che risulta nella norma, nonostante abbiano un tempo di risposta più lungo, soprattutto nei gesti come sorridere, avere un contatto visivo con il caregiver e sulle prime vocalizzazioni, nonostante ciò sono in grado di entrare in interazione reciproca con i caregiver allo stesso modo dei bambini a sviluppo tipico. Sulla base di questa osservazione sperimentale si può ipotizzare che i bambini con DS nascano con una mente che ha la capacità di interagire con l'altro, una forma quindi di intersoggettività primaria, che consente loro di entrare in interazione con il caregiver, purché con una traiettoria di sviluppo ritardata. (Reddy, 2008)

Altra evidenza in linea con i risultati precedenti è quella presentata da Heimann e colleghi (1998), in cui sono stati sottoposti a visione sperimentale 8 bambini con DS a 1- 3- 4 e 7 mesi, di gesti imitativi, tra cui protrusione della lingua, oltre le labbra (TP) e apertura della bocca (MO). Tutti e cinque i bambini, che hanno osservato ad 1 mese di età, hanno imitato il TP, una scoperta che è stata anche statisticamente significativa. Molta meno imitazione di TP è stata notata in età avanzata. Solo un bambino ha imitato a 3 mesi e solo tre bambini su sette hanno imitato a 4 mesi. La novità presente in questo studio consiste nel fatto che sono stati utilizzati periodi di presentazione ripetuti, mentre negli studi precedenti sono stati utilizzati solamente unici periodi di presentazione. In generale, si può ritenere che i bambini con DS,

manifestino precocemente competenze imitative, paragonabili a quelle osservate nei neonati a sviluppo tipico, durante le prime settimane di vita, con particolare riferimento al gesto di protrusione della lingua (TP). Tuttavia, un'analisi dettagliata delle prestazioni individuali evidenzia alcune atipicità, le quali, nel loro insieme, non risultano essere statisticamente significative. Inoltre, Berger (1990) ha evidenziato come la maggior parte dei neonati con DS, sia in grado di instaurare fin da subito interazioni reciproche con i genitori, sebbene si possa riscontrare un ritardo nell'emergere di comportamenti sociocomunicativi precoci, quali il sorriso, la vocalizzazione e il contatto visivo.

Dalla ricerca condotta sono emersi anche diversi studi, che indagavano il fenomeno dell'imitazione neonatale, attraverso paradigmi comportamentali in soggetti con ASD; lo studio di Bolton e colleghi nel 2012 indaga se l'imitazione neonatale può essere considerato un possibile precursore dell'ASD e dei tratti autistici, utilizzando un campione di bambini fino a 30 mesi di vita. I risultati indicano differenze nello sviluppo sociale e anche motorio già a 6 mesi, con difficoltà nella comunicazione, le quali persistevano anche a 15 mesi.

A 18 mesi erano evidenti differenze nei comportamenti sociali di ascolto, di comunicazione e di gioco, con il caregiver. Tuttavia, queste anomalie nello sviluppo comunicativo e sociale, come nel gioco, non possono essere considerate come dei predittori dell'ASD, poiché nello studio non sono state fatte questo tipo di analisi; nonostante ciò, i primi segni e i precursori molto simili, facevano presagire lo sviluppo di tratti autistici più sottili.

Secondo uno studio di eye tracking di Kemming e colleghi (2021), persino i fratelli di bambini con ASD, presentano delle atipie, che sono riconducibili a marker precoci del disturbo. In particolare, la ricerca ha evidenziato come in tutte le fasce di età, tutti i bambini presi come campione hanno imitato la felicità in misura significativamente maggiore rispetto alle altre espressioni facciali. Gli autori mostrato che i fratelli di bambini con ASD hanno imitato meno dei bambini del gruppo di controllo controllo. I bambini con fratelli ASD hanno mostrato meno sorrisi, rispetto ai bambini del gruppo di controllo. Nelle analisi delle prove comportamentali sono stati misurati i punteggi z, che hanno mostrato come 8 dei 31 bambini di fratelli con ASD, hanno prodotto tassi di reattività insolitamente bassi, rispetto a solo 12 dei 122 bambini del gruppo di controllo. Per quanto riguarda l'imitazione, i punteggi z hanno rivelato che 19 bambini con ASD su 31, non hanno mostrato alcuna prova di imitazione

rispetto a 43 su 122 bambini del gruppo di controllo; 17 bambini su 31 non hanno mostrato alcun sorriso. Un numero crescente di studiosi sostiene che gli individui con ASD non siano in grado di imitare. (Curcio, 1978; DeMeyer et al., 1972; Receveur et al., 2005; Rogers, Hepburn, Stackhouse, & Wehner, 2003; Rogers & Pennington, 1991; Smith & Bryson, 1994, Stone, Ousley, & Littleford, 1997, per eccezioni vedi: Charman & Baron-Cohen, 1994; Hobson & Lee, 1999).

Tuttavia, una metanalisi dettagliata delle prestazioni degli individui con ASD, su una varietà di compiti di imitazione, ha rivelato che le persone con ASD non sono compromesse quando copiano regole motorie/d'azione familiari, ossia gesti che hanno già imparato ed automatizzato precedentemente, ma sono significativamente compromesse quando copiano nuove azioni e sequenze di gesti (Williams, Whiten, & Singh, 2004). Questa metanalisi indica che gli individui con ASD possono avere una compromissione globale nella nuova imitazione (cioè, quando devono imitarenuovi gesti), ma non nell'imitazione familiare (cioè, quando devono imitare gesti familiari). Tuttavia, questo modello di performance è in contrasto con quello dei bambini in via di sviluppo, che possono copiare una vasta gamma di gesti nuovi (così come familiari) da un'età molto precoce. (Bauer, 1992; Bekkering, Wohlschlager, & Gattis, 2000; Carpenter, Akhtar, & Tomasello, 1998; Fontaine, 1984; Meltzoff, 1988; Meltzoff & Moore, 1977; Piaget, 1962; Whiten, Flynn, Brown, & Lee, 2006; Williamson & Markman, 2006). Lo studio condotto da Francys Sabiaul e colleghi nel 2007, descrive un esempio di imitazione cognitiva, in cui i soggetti devono copiare nuove sequenze di gesti, o tramite una strategia di apprendimento che viene fornita dallo sperimentare o tramite l'apprendimento per tentativi ed errori. I risultati mostrano che i partecipanti con ASD, che hanno osservato nel presente studio, possono copiare nuovi gesti sia per apprendimento tramite tentativi ed errori, sia tramite un apprendimento sociale, quindi attraverso feedback sociali forniti dallo sperimentatore., Gli individui con ASD hanno appreso nuovi gesti per imitazione cognitiva e le loro prestazioni non differiscono da quelle dei soggetti di controllo a sviluppo tipico. In contrasto quindi con gli studi che definivano negli ASD un deficit globale nell'imitazione (Rogers & Pennington, 1991), la presente metanalisi dettagliata ha evidenziato come emerga un deficit solo quando devono imitare nuove sequenze di gesti, o ogesti familiari a livello motorio e corporeo (Williams et al., 2004).

3.3.3 Sintesi dei risultati ottenuti

Dato il precedente paragrafo, in cui sono stati esposti i risultati ottenuti nelle varie ricerche, si può quindi, in sintesi, affermare che per quanto riguarda gli individui con DS, le ricerche condotte, in merito alle loro capacità imitative durante le prime fasi di vita, risultano essere al pari di quelle dei soggetti sani, nonostante siano presenti delle alterazioni nel tempo impegnato nello svolgere il gesto imitativo, che non risulta essere un dato statisticamente significativo. Anche a livello neurobiologico, nonostante siano presenti varie compromissioni, nel volume della sostanza bianca e della materia grigia, soprattutto a livello frontale, temporale e nella working memory, queste compromissioni non influenzano le reti cerebrali, che fungono da substrato delle capacità imitative.

Una sintesi dei risultati esposti è presente nella seguente tabella:

Down syndrome and neonatal imitation

Studi	Compito sperimentale	Caratteristiche stimoli	Campione	Caratteristiche del campione	Abilità sociale testata	Risultati
Heimann et al., 1998	repeated presentation and response periods	TP, MO using VHS-C	8 children DS	Gestational age: 39 wk	Neonatal imitation	1mo: 5 children imitated TP and MO
						3mo: only one imitated TP, no imitation of MO.
						4mo: 3 children imitated TP. No imitation of MO.

Legenda: **TP**: tongue protrusion; **MO**: mouth opening; **DS**: down syndrome; **VHS-C**: light-weight portable video equipment; **mo**: month.

Down syndrome and neurobiological basis

Studi	Tecniche di neuroimmagine	Campione	Regioni di interesse (ROI)	Caratteristiche del campione	Abilità sociale testata	Risultati
Smigielska-Kuzia[1] et al., 2011	MRI	Children with DS and HC group	Right and left hippocampus, amygdala, temporal and frontal lobes	23 DS and 26 HC Gender DS: 9 F and 14 M Gender HC: 11 F and 15 B Age DS: 3-6 years Age HC: 2-8 years	Deficit in language and memory	There are differences associated with significantly lower volume of the frontal and temporal lobes. DS group had a significantly smaller right and left hippocampus volume and amygdala than did the control group.
Shiohama[1], et al., 2019	MRI	Children with DS, and NC	Right WM, right rostral ACC, right STC and MFC	20 DS: 13 M and 7 F 60 NC: 39 M and 21 F Age: under 3 years	Learning, memory, and speech/ language problems	There are differences observed in bilateral cerebellar GM volumes in rWM, rACC, STD and MFC between DS and NC partecipants.

DS: down syndrome; **NC**: neurotypical controls; **MRI**: structural brain magnetic resonance imaging; **WM**: working memory; **ACC**: anteorior cingulate cortex; **STC**: superior temporal cortex; **MFC**: middle frontal cortex; **M**: male; **F**: female; **HC**: healthy children.

Per quanto riguarda i disturbi dello Spettro dell'ASD, diversi studi di neuroimaging affermano la presenza di diverse compromissioni, nell'amigdala destra, nel solco temporale superiore destro e nel giro frontale inferiore destro, rispetto al gruppo di controllo. Studi basati sui dati di risonanza magnetica funzionale allo stato di riposo, hanno riportato una connettività funzionale atipica tra la corteccia prefrontale mediale e il precuneo, corteccia cingolata posteriore, oltre che una ridotta funzionalità dell'amigdala regione chiave del "cervello sociale" e come dimostrano ricerche nell'ambito della neurobiologia dell'imitazione, hanno individuato un circuito neurale centrale, composto da tre sistemi distinti: la porzione posteriore del solco temporale superiore, implicata nell'elaborazione visiva di ordine superiore delle azioni osservate; la regione rostrale del lobo parietale inferiore e la parte posteriore del giro frontale inferiore, insieme alla corteccia premotoria ventrale adiacente. Queste ultime due strutture costituiscono il cosiddetto sistema specchio, che risulta attivo sia durante l'esecuzione di un'azione sia durante la sua osservazione. La sintesi di queste evidenze è mostrata nella tabella 1 che segue.

I paradigmi comportamentali, che studiano il fenomeno dell'imitazione neonatale nelle popolazioni con ASD, sostengono la presenza di compromissioni nelle capacità di imitazione e comunicazione sociale con il caregiver già a partire dai 6 mesi. Tuttavia, non approfondiscono se vi sia un legame tra difficoltà comunicative e sociali e alterazioni delle capacità imitative. I risultati di alcuni studi indicano differenze nello sviluppo sociale e anche motorio già a 6 mesi, con difficoltà nella comunicazione, le quali persistono anche a 15 mesi. A 18 mesi erano evidenti differenze nei comportamenti sociali di ascolto, di comunicazione e di gioco, con il caregiver. I pochi studi che hanno indagato nello specifico le abilità di imitazione, in particolare protrusione della lingua e apertura della bocca, sostengono che non siano presenti delle risposte differenti rispetto ai bambini normotipici. Al contrario uno studio di eye tracking, afferma che i fratelli di bambini con ASD, mostrano livelli di imitazione inferiori rispetto ai coetanei del gruppo di controllo e presentano tassi di reattività insolitamente bassi rispetto a questi ultimi. Tali evidenze sono mostrate nella tabella 2 di seguito indicata.

TABELLA 1 - Studi	Tecniche di neuroimmagine	Compito sperimentale	Campione	Caratteristiche stimoli	Regioni di interesse (ROI)	Caratteristiche del campione	Abilità sociale testata	Risultati
AnilaM D'Mello [1], et al., 2015.	DTI	Resting state, motor tasks, language processing tasks, mentalizing tasks, face -memry task	Young ASD	Finger tapping, Fluency, grammar, verbal WM, language learning, imitation	FA, MD connection	Under 5 years	Sensorimotor, language, social interaction	Different pathways in FA and MD in ASD.
Neufeld [1,2]et al., 2019.	fMRI	Evalueting condition task (Sims, et al., 2012)	52 (26 ASD vs 26 NT)	CP: static images of neutral facial espression TP: video clips with dynamic happy facial expression	Left and right inferior frontal gyrus	Age ASD: 34.35 years Age NT: 32.31 years Gender (M: F ASD: 16:10 Gender (M: F) NT: 17:9 QI NT: 46.46 AQ: 37.19	Spontaneous facial mimicry	fMRI results: significant interaction between ASD and NT in LIFG, no significant interaction in RIFG. results: NT great IFG response with hi vs lo faces; ASD no significant response with hi vs lo faces.
Sun-Young Kim [1], et al., 2014	fMRI	Presentation of faces	41 (17 ASD vs 24 TDC)	Emotional faces; happy fearful and neutral	Right AMY, right STS, right IFG. Left IC, left MFG, left PCG, left SIG.	Age ASD: 10.89 Age TDC: 10.18 Gender ASD (M: F): 16:1 Gender TDC (M: F): 16:7 QI ASD: 112.67 QI TDC: 112.54	Social brain activation	Fearful faces: the ASD lower activation of RAMY, RSTS, and RIGF areas than TDC. Happy faces: the ASD lower activation of LIC, LMFG and RIFG than TDC. Neutral faces: the ASD lower activation LPCG, LSIG and right insular than TDC.
Heng Chen, et al., 2018	fMRI		58 (29 ASD vs 29 HC)		DMN, temporal regions, hippocampus	Age ASD: 4.98 Age HC: 4.99	Social function, language	Cluster 1: ASD lower functional connectivity ROI

						Handness ASD (R/L): 23/6 Handness (R/L): 26/3	processing, WM function	associated with social function.
								Cluster 2: ASD higher functional connectivity ROI associated to restrictive and repetitive behaviors.
Okada et al, 2022.	fMRI		119 Children		Reti cerebro-cerebellari	HR ASD:	social communication	Reduction in gray matter levels compared to controls.

TABELLA 2 - Studi	Tecniche di analisi	Compito sperimentale	Campione	Caratteristiche stimoli	Caratteristiche del campione	Abilità sociale testata	Risultati
Bolton et al, 2012	Parent questionaire		14.541 children diagnosed with autism at 11 years	Facial expression, pointing	Followed from the age of 6 months	Communication, social and motor ability, pointing and imitation	There are differences in social, motor and communication development already at 6 months and the difficulties persist even at 15 and 18 months.
Keemink[1] et al, 2021	Eye tracker	Gaze-contingen t task	122 children	18 colour videos of 18 neutral looking adults, and facial expression	TD M: 64 TD F:58 Siblings M: 17 Siblings F: 14 Age: 6, 9, and 12 months	Early socio-communicative development	Behavioral data show that siblings of children with ASD imitated less than control children, had unusually low rates of reactivity compared to control children
Roche et al., 2018	Retrospective Video Analysis	Sistematic review	Children with ASD		Age: 10-12 and 16-18 months	Early vocal development	Atypias in frequency and reduced rates of vocal production, even imitative, are evident in newborns with later ASD, with less probability of progressing to more complex forms of vocalizations.
Subiaul, et al, 2007	Metanalisys	simultaneous chaining paradigm	9 ASD vs 36 TDC	Four Condition: Baseline CS, SO, CO	Age ASD: ranged from 8 to 20 Age TDC: 3-4 years Gender ASD: 9 male Gender TDC: 17 male and 19 female	Cognitive imitation	Results show that the participants with autism we observed in the present study can copy novel cognitive rules.

Legenda: **DTI**: diffusion tensor imaging; **ASD**: autism spectrum disorder; **WM**: Working memory; **FA**: fractional anisotropy; **MD**: mean diffusivity; **fMRI:** functional magnetic resonance imaging **NT**: neurotypical**; M:** male; **F**: female: **QI**: intelligence quotient; **AQ:** autism spectrum quotient; hi: high reward; lo; low reward: **RIFG**: right inferior frontal gyrus: **LIFG**; left inferior frontal gyrus: **CP**; conditioning phase; **TP**: test phase; **TDC**: typical developing children; **AMY**: Amygdala**; STS:** superior temporal sulcus; **IFG**: inferior frontal gyrus; **LIC**: left insular cortex; **MFG**: middle frontal gyrus; **PCG**: post central gyrus: **SIG**: superior insular gyrus; **HC**: healthy controls; **DMN:** default mode network: **ROI**: regions of interest; **HR**: hight risk; **LR**: low risk; **CS**: social plus computer cues; **CO**: computer cues; **SO**: social cues; **L**: left; **R**: righ.

3.4 Limiti dello studio

Nell'analisi dei vari studi sperimentali, che presentavano evidenze sull'imitazione neonatale, nelle popolazioni atipiche di individui in età evolutiva con DS e ASD, si è evidenziato come questa review presenti diversi limiti metodologici e legati alla numerosità campionaria.

In primo luogo il ristretto numero di ricerche, presenti in letteratura sull'argomento e le valutazioni condotte sui diversi aspetti del fenomeno. In studi recenti il tema dell'imitazione neonatale ha ricevuto un'attenzione limitata da parte della ricerca scientifica; ciò potrebbe essere dettato anche dal fatto che non sono stati inclusi nella presente revisione sistematica molti studi più datati che potevano risultare centrali, sia per criteri metodologici più stringenti, sia per l'obiettivo di concentrarsi su evidenze attuali e verificabili. Inoltre, l'imitazione nei neonati non è sempre identificata con chiarezza: spesso viene confusa con riflessi automatici o risposte motorie spontanee, il che rende difficile distinguere i comportamenti realmente imitativi da quelli di origine puramente riflessa.

Anche dal punto di vista neurobiologico, la questione resta complessa. Sono stati individuati due sistemi principali coinvolti nei processi imitativi, tra cui il sistema dei neuroni specchio. Tuttavia, quest'ultimo non è direttamente ed esclusivamente legato all'imitazione: la sua attivazione si verifica anche semplicemente in presenza dell'osservazione di un'azione compiuta da un altro individuo, indipendentemente dal fatto che vi sia l'intenzione o la capacità di riprodurla.

Gli studi che in passato hanno impiegato paradigmi prevalentemente comportamentali confrontando soggetti a sviluppo tipico con soggetti con ASD o con DS hanno spesso mostrato limiti metodologici significativi. In primo luogo, i campioni erano numericamente ridotti, rendendo difficile generalizzare i risultati. In secondo luogo, le ricerche si concentravano quasi esclusivamente sull'imitazione motoria, trascurando altre forme, come l'imitazione cognitiva o quella legata alla comprensione dell'intenzionalità altrui. Questo ha portato in alcuni casi a conclusioni parziali o distorte, secondo cui i soggetti con sviluppo atipico mostrerebbero un deficit globale nell'imitazione. Pertanto, i risultati sono da considerarsi preliminari.

Un altro limite riguarda il fatto che spesso i risultati davano pareri contrastanti, sulla possibilità di atipie nelle capacità imitative delle persone con ASD, sostenendo in un caso delle lievi differenze, rispetto alla popolazione tipica, ma che non risultavano statisticamente

significative. Tutto ciò non permetteva di fare delle inferenze chiare, sulle compromissioni che potevano presentarsi in seguito.

Un altro limite può essere presentato dal fatto che le ricerche presenti spesso indagano nello stesso studio diversi fenomeni, che possono essere connessi all'imitazione neonatale, perdendo il focus primario, che poi porta a risultati che non possono essere considerati validi. Tale criticità si riflette dunque, nella difficoltà ad analizzare statisticamente le variabili e le loro interazioni nella popolazione d'interesse.

Infine, non con meno importanza, si ritiene un limite importante il fatto che gli studi legati a questo tema, presentino un numero ristretto di campioni. Un numero ridotto di partecipanti rappresenta uno dei limiti più rilevanti nelle ricerche scientifiche, perché incide direttamente sulla solidità e sulla generalizzabilità dei risultati, spesso porta a risultati poco validi, per cui si rende necessaria una replicazione dello studio stesso.

Inoltre, con un campione ristretto diventa difficile generalizzare i risultati alla popolazione più ampia, poiché il gruppo studiato può non essere rappresentativo per età, genere, condizioni cliniche o altre variabili rilevanti. Questo porta a conclusioni potenzialmente distorte o non trasferibili ad altri contesti.

I limiti metodologici e concettuali riscontrati nelle ricerche esistenti non rappresentano soltanto una criticità interpretativa, ma costituiscono anche un punto di partenza per l'elaborazione di nuovi protocolli sperimentali. L'individuazione di tali vincoli permette infatti di delineare nuove direzioni di approfondimento, orientando studi futuri verso disegni più rigorosi, campioni più rappresentativi e strumenti di misurazione maggiormente sensibili.

Capitolo 4 Imitazione neonatale ed abilità sociali

Negli esseri umani, sia l'imitazione neonatale sia la preferenza per il contatto visivo, sono state associate allo sviluppo successivo di abilità sociali e comunicative; tuttavia, la relazione specifica tra queste due competenze rimane ancora poco indagata. Le prime indagini empiriche su tale associazione, sono state condotte nei macachi rhesus neonati, esaminando la capacità di imitare il *lipsmacking* e la protrusione della lingua, durante la prima settimana di vita, in risposta alle espressioni facciali delle madri osservate un mese dopo il parto. I risultati hanno evidenziato un legame tra l'orientamento dello sguardo e la performance in compiti a valenza sociocomunicativa (Ferrari et al., 2006). Le interazioni sociali presentano un'elevata complessità, in quanto caratterizzate dalla rapida successione di molteplici segnali non verbali di rilievo. L'assenza di attenzione verso tali segnali, può compromettere la capacità di estrapolare significato dal contesto sociale e conseguentemente, limitare l'emissione di risposte appropriate (Klin, Warren, Schultz, Volkmar & Cohen, 2002).

Per i neonati umani, la sfida di riconoscere e rispondere adeguatamente a questi stimoli emerge precocemente, poiché le madri tendono a impegnarsi in una comunicazione non verbale di tipo intimo, che comprende contatto fisico, sguardo reciproco ed espressioni facciali (Stern, 1985; Trevarthen, 1974; Trevarthen, 1980; Tronick, 1989). I neonati mostrano la capacità di reagire a tali segnali attraverso comportamenti imitativi, come il rispecchiamento dell'apertura della bocca o della protrusione della lingua del partner interattivo (Meltzoff & Moore, 1977).

Si ipotizza che queste prime forme di interazione favoriscano il consolidamento del legame madre-bambino, supportino le dinamiche intersoggettive e offrano opportunità per l'acquisizione delle norme della comunicazione sociale (Trevarthen, 1998; Nagy, 2006).

In tal senso, evidenze empiriche indicano che i bambini, che non manifestano comportamenti imitativi nei primi 2-3 giorni di vita, tendono a mostrare una maggiore avversione allo sguardo durante le interazioni di gioco già a tre mesi di età.

4.1 Abilità sociali nel Disturbo dello Spettro dell'Autismo

Le abilità sociali costituiscono un insieme di competenze cognitive, comunicative ed emotive, che consentono all'individuo di instaurare, mantenere e modulare interazioni efficaci con gli altri. Esse comprendono la capacità di interpretare segnali sociali verbali e non verbali, di adattare il comportamento al contesto, di condividere l'attenzione e di comprendere stati mentali altrui (Baron-Cohen, 1995; Tager-Flusberg, 2003). Nelle persone con ASD, tali abilità risultano frequentemente compromesse, tanto da risultare uno dei principali criteri diagnostici (American Psychiatric Association, 2013).

La letteratura scientifica evidenzia che le difficoltà sociali in questi individui non si limitano alla sfera comunicativa esplicita, ma includono deficit nella percezione e nell'elaborazione di segnali sociali complessi, quali il contatto oculare, le espressioni facciali e la prosodia emotiva (Klin et al., 2002; Dawson et al., 2004). Queste difficoltà possono manifestarsi già nei primi anni di vita, compromettendo lo sviluppo di competenze di attenzione congiunta *(joint attention)*, imitazione e reciprocità sociale, ossia scambio di gesti, comportamenti ed emozioni con l'altro, che sono considerate precursori essenziali per l'acquisizione di abilità relazionali mature (Mundy & Newell, 2007; Trevarthen & Aitken, 2001). Entro il secondo anno di vita, i bambini con ASD tendono a produrre un numero inferiore di gesti e a possedere un repertorio gestuale più limitato, rispetto ai coetanei a sviluppo tipico.

L'analisi delle abilità sociali nelle persone con ASD riveste un'importanza cruciale sia per la comprensione dei meccanismi neurocognitivi sottostanti, sia per la progettazione di interventi mirati a favorire l'inclusione e la qualità della vita. Comprendere come e in che misura le componenti sociali risultino alterate negli ASD, permette di delineare strategie riabilitative e psicoeducative più efficaci, in grado di potenziare la partecipazione sociale e ridurre le difficoltà comunicative e sociali, che spesso accompagnano la condizione autistica.

I bambini con ASD di solito presentano adeguate abilità sintattiche, associate a scarse prestazioni semantiche, presentano infatti un vocabolario molto ampio, ma spesso per loro viene difficile comprendere il significato di alcuni concetti, soprattutto se si tratta di concetti metaforici i quali vengono tradotti in modo letterale. (Blume J, et al., 2021, Gillon G, et al.,

2017). I deficit nelle componenti pragmatiche del linguaggio sono la caratteristica centrale dell'ASD (Segeren L, Fernandes FDM, 2016, Hyter Y, et al., 2017). Le abilità di gestione del discorso tra cui la capacità di modulare il linguaggio in base alle esigenze del partner conversazionale rappresentano componenti centrali della comunicazione sociale e delle compromissioni pragmatiche osservabili nei soggetti con ASD. Secondo diversi autori, deficit relativi al gioco simbolico, alla creatività e alla pragmatica, possono incidere negativamente sui modelli di interazione sociale, riducendo le opportunità di esperienze relazionali (Balestro & Fernandes, 2019; Westerveld & van Bysterveldt, 2017).

4.2 Abilità sociali nella Sindrome di Down

La DS presenta un profilo comportamentale e neurocognitivo distintivo, in cui le competenze sociali e comunicative, presentano punti di forza e di vulnerabilità. In termini generali, gli individui con DS mostrano elevata orientazione sociale e motivazione all'interazione. Sull'asse delle relazioni sociali e del gioco con i pari, in contesti più strutturati i bambini con DS possono mostrare competenze relazionali relativamente adeguate grazie a elevata motivazione sociale, accompagnata da scaffolding genitoriale, mentre in situazioni di gioco di gruppo meno strutturate, emergono fragilità come minore partecipazione a giochi di gruppo, difficoltà a mantenere ruoli e interessi condivisi. Queste differenze suggeriscono che i contesti ecologici e il livello di scaffolding (supporto fornito dal caregiver) influenzino fortemente l'espressione delle abilità sociali. Il profilo sociale-comunicativo dei bambini con DS è caratterizzato da un paradosso apparente: elevata motivazione sociale e risorse affettive, che tuttavia non si traducono automaticamente in competenze comunicative complesse, a causa di limitazioni strutturali del linguaggio e di vincoli socio-cognitivi.

I bambini con DS avevano capacità sociali generalmente più deboli, rispetto ai bambini a sviluppo tipico di pari età, ma non sono state riscontrate differenze significative, per il gioco interattivo sociale, il funzionamento della comunità e il comportamento prosociale. Non sono state riscontrate differenze significative nei segnali precoci delle capacità sociali tra i gruppi di soggetti con DS e bambini normotipici, come ad esempio

nell'imitazione che risulta al pari dei bambini a sviluppo tipico, anche se con tempi di sviluppo ritardati (Berger, 1990). I bambini con DS hanno più problemi sociali rispetto ai controlli tipicamente in via di sviluppo; nello studio di Smith et al. del 2017 hanno confrontato diversi aspetti della comunicazione sociale in individui con DS confrontati con individui a sviluppo tipico. Nella comunicazione non verbale gli individui con DS mostrano infatti capacità di comunicazione non verbale significativamente migliori come prendere i turni, il contatto visivo appropriato e sorridere, rispetto ai bambini a sviluppo tipico. (Mundy, Sigman, Kasari et Yirmiya, 1988). Riguardo l'iniziazione inappropriata, ossia il voler iniziare un discorso non inerente alla comunicazione i bambini con DS non mostrano segnali di difficoltà rispetto ai bambini a sviluppo tipico. È stato anche dimostrato che quelli con DS hanno punti di forza per quanto riguarda il non parlare troppo e forniscono risposte appropriate, rispetto ai controlli a sviluppo tipico. (Beeghly, Weiss-Perry, & Cicchetti, 1990; Leifer & Lewis, 1984). I DS mostrano invece difficoltà nel comprendere quando determinate frasi o parole vengono utilizzate in un contesto diverso o in modo letterale.

Nei bambini con DS, le manifestazioni di cordialità e socievolezza, frequentemente rilevate in contesti osservativi, potrebbero costituire un indicatore parziale della competenza sociale. Sebbene elementi di base, quali l'interesse e l'attenzione verso gli altri, rappresentino prerequisiti necessari, essi non risultano sufficienti a garantire un pieno sviluppo di tale competenza. Il conseguimento di un funzionamento sociale adeguato richiede, infatti, l'integrazione e il coordinamento, efficaci di molteplici processi socio-cognitivi ed emotivi, unitamente all'influenza di fattori contestuali, al fine di rispondere in maniera appropriata alle esigenze specifiche di una data situazione sociale (Iarocci et al., 2008).

I bambini con DS manifestano frequentemente comportamenti prosociali, nelle interazioni sia con gli adulti sia con i coetanei, evidenziando una marcata predisposizione alla cooperazione e all'aiuto (Sigman & Ruskin, 1999). La partecipazione ad attività collaborative quotidiane, quali il riordino dei giocattoli, la preparazione della tavola o la sistemazione degli indumenti, si associa a un elevato livello di coinvolgimento.

Tale partecipazione risulta agevolata dalla spiccata capacità di imitazione, combinata con l'esecuzione di sequenze d'azione ordinate e ripetitive, che ne facilitano l'adattamento a tali compiti. Tuttavia, l'imitazione di procedure predefinite non può essere assimilata a una

cooperazione autentica, in quanto priva dei processi cognitivi necessari, per interpretare e rispondere in modo flessibile alle esigenze altrui e per modulare il proprio comportamento, in funzione delle reazioni dell'altro (Di Giacomo & Passafiume, 2004).

I bambini con DS presentano modalità relazionali, che si differenziano significativamente da quelle osservate nei pari a sviluppo tipico (Di Giacomo & Passafiume, 2004). Tali differenze si manifestano in diverse dimensioni dell'interazione sociale, tra cui le fasi di approccio, l'iniziativa, la responsività sociale ed emotiva, nonché la capacità di mantenere lo scambio relazionale (Kopp et al., 1983; Mundy et al., 1988; Walden & Ogan, 1988; Dyckens et al., 1994; Sloper & Turnes, 1996; Rubin, 1998; Martin et al., 2009). È stato documentato un ritardo nello sviluppo di comportamenti sociali precoci, quali il sorriso in risposta a stimoli umani (viso o voce), le interazioni faccia a faccia, la discriminazione tra figure familiari e non familiari e la formazione del legame di attaccamento (Cicchetti & Sroufe, 1976).

Nonostante tali ritardi, i bambini con DS mostrano un marcato interesse per il volto umano, superiore a quello rivolto agli oggetti inanimati in misura maggiore rispetto ai coetanei con sviluppo tipico (Kasari et al., 1990; Ruskin et al., 1994).

4.3 *Discussione finale*

Le ricerche condotte sulle principali caratteristiche dell'imitazione neonatale, sulle relative basi neurobiologiche e sulle popolazioni con ASD e con DS, consentono di elaborare una discussione critica volta ad approfondire l'eventuale presenza di difficoltà imitative e il modo in cui tali difficoltà possano riflettersi sullo sviluppo sociale e comunicativo, configurandosi come possibili precursori di future problematiche nelle interazioni sociali.

La letteratura scientifica ha ampiamente discusso la complessità dell'imitazione neonatale. Inizialmente, diversi studi hanno proposto visioni contrastanti sulla sua esistenza, spesso confondendo i comportamenti osservati con semplici riflessi automatici presenti fin dalla nascita. Alcuni autori hanno interpretato la riproduzione di gesti da parte del neonato come un fenomeno non direttamente connesso alla capacità di imitare il caregiver. In contrasto con tali posizioni, altre evidenze hanno dimostrato che l'imitazione neonatale non solo è un fenomeno reale e osservabile, ma riveste anche un ruolo fondamentale nella costituzione delle prime forme di reciprocità sociale, ponendo le basi per lo sviluppo di

competenze comunicative e relazionali adeguate.

Le indagini condotte tramite tecniche di neuroimmagine hanno evidenziato come l'imitazione neonatale sia sostenuta da un substrato biologico, collegato al sistema dei neuroni specchio e a circuiti temporali e fronto-parietali. Anche su questo punto emergono pareri contrastanti: il sistema specchio, ampiamente studiato in ambito animale, si attiva ogniqualvolta un individuo osserva un'azione, indipendentemente dal fatto che la ripeta o meno.

Alla luce di tali considerazioni, è emerso l'interesse di approfondire come l'imitazione neonatale si manifesti nelle popolazioni atipiche con ASD e DS, caratterizzate da difficoltà sociali e comunicative. Gli studi su questo tema sono ancora esigui, soprattutto per quanto riguarda i soggetti con ASD, il che stimola la comunità scientifica a proseguire le indagini con l'obiettivo di individuare marcatori precoci e promuovere interventi tempestivi, in grado di potenziare fin dai primi mesi di vita le competenze interattive.

Dalle ricerche analizzate emerge che i soggetti con ASD presentano alterazioni neurobiologiche sia a carico del sistema specchio, sia delle aree temporali e fronto-parietali. Tali anomalie potrebbero contribuire a difficoltà nell'elaborazione e nella riproduzione delle espressioni emotive altrui. I paradigmi comportamentali mostrano, infatti, deficit nella capacità di imitare gesti ed espressioni facciali. Tuttavia, alcuni studi si discostano dall'ipotesi di una compromissione globale, evidenziando la presenza di una "imitazione cognitiva", ossia la capacità di riprodurre gesti privi di sequenze motorie complesse. Le difficoltà maggiormente rilevate riguardano la riproduzione di sequenze motorie, sia familiari che nuove. In ogni caso, le performance non risultano equivalenti a quelle dei soggetti a sviluppo tipico.

Sulla base di tali evidenze, si ipotizza che le difficoltà sociali e comunicative degli individui con ASD siano riconducibili, almeno in parte, alla compromissione della capacità di imitare gesti ed espressioni facciali. Ciò ostacolerebbe sia la comprensione delle emozioni altrui, sia l'espressione dei propri stati emotivi. Inoltre, è stato osservato che questi individui mostrano un maggiore interesse per stimoli non sociali rispetto a quelli sociali, che risultano meno gratificanti rispetto a quanto avviene nello sviluppo tipico.

Per quanto riguarda i soggetti con DS, gli studi sull'imitazione neonatale sono estremamente limitati. Le poche evidenze disponibili indicano che, nonostante siano presenti

alterazioni neurobiologiche, ad esempio a livello del volume cerebrale, i circuiti coinvolti nell'imitazione sembrano preservati. Sul piano comportamentale, i bambini con DS mostrano nei primi mesi di vita capacità imitative comparabili a quelle dei coetanei a sviluppo tipico. Tuttavia, ciò contrasta con l'ipotesi di una piena conservazione dell'imitazione neonatale, poiché questi bambini presentano uno sviluppo più lento e tempi di reattività ridotti, che impediscono l'imitazione immediata dopo la presentazione del gesto.

Gli studi sulle abilità sociali e comunicative nei soggetti con DS indicano la presenza di difficoltà nelle interazioni in contesti di gruppo o poco strutturati. In contesti diadici o più organizzati, le loro abilità risultano invece adeguate e comparabili a quelle dei pari a sviluppo tipico. Le difficoltà comunicative si manifestano soprattutto a livello linguistico e non derivano primariamente da una compromissione nella decodifica delle espressioni altrui.

Queste evidenze costituiscono non solo un importante bagaglio teorico per comprendere come intervenire precocemente al fine di favorire il benessere e l'adattamento sociale, ma suscitano anche rinnovato interesse scientifico e orientano verso nuove prospettive di ricerca futura.

CONCLUSIONI

A seguito di diverse ricerche di articoli scientifici, pubblicati dagli anni 2000 ad oggi, si può arrivare ad una prima conclusione, affermando che tale scoping review ha evidenziato la presenza di compromissioni nelle capacità imitative, già fin dai primi mesi di vita nei bambini con ASD. Al contrario nei soggetti in età evolutiva con DS non sono emerse difficoltà imitative di gesti ed espressioni facciali.

Anche a livello neurobiologico sono presenti dei risultati, che mettono in luce alterazioni negli individui con ASD dei circuiti del sistema specchio, delle reti fronto-parietali e temporali, i quali rappresentano i principali circuiti legati all'imitazione neonatale, come sottoscrive la letteratura presente sul tema.

I soggetti con DS mostrano compromissioni a livello globale, espresse in ridotti volumi di sostanza grigia a livello frontale e temporale, che tuttavia non intacca i circuiti, che controllano le abilità di imitazione primordiali.

Inoltre, secondo la letteratura vigente, entrambe le categorie di soggetti prese come campione, presentano delle difficoltà a livello sociale e comunicativo. I bambini con DS presentano modalità relazionali, che si discostano in modo significativo da quelle osservate nei coetanei a sviluppo tipico (Di Giacomo & Passafiume, 2004). Tali differenze emergono in vari aspetti dell'interazione sociale, tra cui le fasi di approccio, l'iniziativa, la responsività sociale ed emotiva e la capacità di mantenere lo scambio relazionale, sopratutto in contesti poco sturtturati, come quelli di gruppo. (Kopp et al., 1983; Mundy et al., 1988; Walden & Ogan, 1988; Dyckens et al., 1994; Sloper & Turnes, 1996; Rubin, 1998; Martin et al., 2009).

Inoltre, sono stati documentati ritardi nello sviluppo di competenze sociali precoci, quali il sorriso in risposta a stimoli umani (volto o voce), le interazioni faccia a faccia, la capacità di discriminare tra figure familiari e non familiari e la formazione del legame di attaccamento (Cicchetti & Sroufe, 1976). Non risultano però differenze relazionali rispetto allo sviluppo tipico in contesti più strutturati come nella relazione diadica, data il loro spiccato interesse per il mondo sociale.

Nonostante tali ritardi, essi mostrano un marcato interesse per il volto umano, superiore rispetto a quello osservato per gli oggetti inanimati. Le differenze presenti nella socializzazione e comunicazione, tuttavia non dipendono dalle abilità imitative.

Nell'ASD, le compromissioni nello sviluppo delle abilità intersoggettive comportano significative difficoltà nello scambio interattivo, che risulta privo di intenzionalità e reciprocità. Tali difficoltà si manifestano, in particolare, nelle capacità di imitazione, di attenzione condivisa, di gioco reciproco e di coordinazione dello sguardo. Inoltre, si osserva l'assenza di empatia e di gesti proto-dichiarativi (Treglia et al., 2022).

Numerose evidenze empiriche, indicano la presenza di compromissioni sia nella produzione sia nella comprensione dei comportamenti di attenzione condivisa nelle persone con disturbo dello spettro autistico. In particolare, è stato osservato che, pur mostrando la capacità di utilizzare gesti protoimperativi per richiedere oggetti, i bambini autistici presentano difficoltà nell'impiego di gesti protodichiarativi, finalizzati a condividere con gli altri l'interesse e l'attenzione verso un oggetto (Charman et al., 1997).

Un'ulteriore compromissione rilevata in tale popolazione riguarda l'imitazione. Nei bambini con ASD, tale abilità risulta deficitaria in relazione a sequenze di azioni nuove e complesse, ma non per quanto concerne l'imitazione di gesti, azioni, espressioni emotive o dell'uso di oggetti, per le quali, in età scolare, viene mantenuto un livello di base di competenza imitativa (Charman et al., 1997). Le abilità di imitazione dei movimenti corporei risultano complessivamente più compromesse, rispetto a quelle relative all'uso di oggetti e sebbene l'imitazione non rappresenti un deficit esclusivo del disturbo, l'esecuzione di gesti astratti appare particolarmente complessa per questi soggetti.

In generale, anche le ricerche hanno evidenziato come le compromissioni nelle abilità imitative, possano portare a sviluppare difficoltà a livello sociale e comunicativo, il che potrebbe considerarsi come un segnale, che predice una futura diagnosi, essendo evidente anche prima dei 2 anni.

Prospettive future

Questa revisione sistematica della letteratura, si proponeva di individuare la presenza di alterazioni nelle capacità imitative, nei soggetti con ASD e DS, in particolare abilità che risultano innate, presenti fin dalla nascita. Tuttavia, la letteratura che tratta il tema in modo chiaro e approfondito risulta ridotta, per cui come primo suggerimento si propone di ampliare la ricerca, in merito all'imitazione neonatale sia nelle popolazioni tipiche che nelle popolazioni atipiche, per rilevare delle alterazioni precoci e intervenire per migliorare il successivo sviluppo comunicativo e sociale. Sarebbe inoltre, utile approfondire l'associazione presente tra deficit sociali nei soggetti con ASD e alterazioni nell'imitazione di gesti ed espressioni facciali. Partendo dagli studi di imaging funzionale, che hanno identificato prima nel macaco e poi nell'uomo il "circuito centrale dell'imitazione", comprendente il solco temporale superiore e il "sistema dei neuroni specchio", gli studi di neuroimaging, che indagavano i correlati neurali e i circuiti compromessi nei soggetti con sviluppo atipico, non si soffermavano in modo specifico ad analizzare se fosse presente una specifica alterazione nei circuiti legati all'imitazione.

In particolare non sono stati trovati articoli che studiassero mediante paradigmi sperimentali se effettivamente fosse presente un network compromesso. Si ritiene quindi opportuno elaborare dei compiti sperimentali e paradigmi, che permettano di studiare sia a livello funzionale che a livello strutturale le effettive alterazioni a carico dei circuiti del sistema specchio.

Un altro punto, che si rende necessario da sottolineare, è il fatto che le ricerche presenti sull'imitazione neonatale comprendono un campione di studio non molto elevato, spesso i soggetti appartenenti al gruppo sperimentale avevano una numerosità campionaria di 30, il che rende i risultati poco validi e con numerosi limiti. È noto che risulta complesso reclutare molti soggetti, che rispettino i criteri di inclusione richiesti per lo studio, ma si rende comunque indispensabile effettuare delle ulteriori analisi che comprendano un campione maggiore.

Un approfondimento interessante potrebbe essere quello di indagare, se siano presenti delle predisposizioni familiari, che possano portare ad una difficoltà nell'imitazione e quanto il ruolo del caregiver possa influire nello sviluppare questa capacità. L'imitazione è

una delle prime finestre attraverso cui il bambino entra in contatto con il mondo. Non è soltanto un gioco spontaneo, ma un meccanismo fondamentale per l'apprendimento, lo sviluppo sociale e la costruzione del linguaggio. In questo processo, il ruolo del caregiver è cruciale: attraverso gesti, espressioni, toni di voce e routine quotidiane, egli offre al bambino un modello vivo da osservare e riprodurre. Tuttavia, la ricerca su questa relazione complessa è ancora limitata. Approfondirla significa comprendere meglio come le interazioni precoci possano favorire lo sviluppo delle capacità imitative, specialmente in contesti di fragilità o rischio evolutivo. Studiare questo legame, può aiutarci a elaborare strategie mirate per sostenere caregiver e bambini, prevenendo difficoltà e promuovendo uno sviluppo armonico.

L'imitazione neonatale rappresenta un indicatore precoce di competenze socio-comunicative e motorie, e costituisce un ambito di indagine di particolare rilevanza, per la psicologia dello sviluppo e le neuroscienze. Nelle popolazioni atipiche, quali soggetti con disturbi del neurosviluppo o condizioni neurologiche specifiche, l'analisi di tali comportamenti precoci, consente di acquisire informazioni fondamentali sul funzionamento dei sistemi di percezione–azione e sull'emergere delle prime forme di interazione sociale.

Lo studio sistematico dell'imitazione neonatale, in questi contesti riveste un valore applicativo significativo. L'identificazione di eventuali atipie nelle risposte imitative può fungere da marcatore precoce di difficoltà evolutive, permettendo la progettazione di interventi mirati e basati su evidenze. Tali interventi, avviati in una fase sensibile dello sviluppo, possono contribuire a ottimizzare le traiettorie di crescita, promuovere il benessere complessivo del soggetto e potenziare la qualità della relazione con il caregiver, con ricadute positive sia sul piano individuale che sul contesto familiare.

[1]

[1] A seguito dei riferimenti bibliografici è presente un'appendice con tutti gli acronimi utilizzati nella presente tesi.

BIBLIOGRAFIA

- Adamsky, A., Kol, A., Kreisel, T., Doron, A., Ozeri-Engelhard, N., Melcer, T., Refaeli, R., Horn, H., Regev, L., Groysman, M., London, M., & Goshen, I. (2018). Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement. *Cell, 174*(1), 59–71.e14.
- Aman, M. G., Lam, K. S. L., & Collier-Crespin, A. (2003). Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 33*, 527–534.
- Amaral, D. G., Schumann, C. M., & Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences, 31*(3), 137–145.
- Andrew N. Meltzoff, Lynne Murray, Elizabeth Simpson, Mikael Heimann, Emese Nagy, Jacqueline Nadel, Eric J. Pedersen, Rechele Brooks, Daniel S. Messinger, Leonardo De Pascalis, Francys Subiaul, Annika Paukner, Pier F. Ferrari. (2018). Re-examination of Oostenbroek et al. (2016): Evidence for neonatal imitation of tongue protrusion.
- Antonarakis, S. E. (2017). Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nature Reviews Genetics, 18*(3), 147–163.
- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers, 6*(1), 9.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Kubiak, P., & Alexinsky, T. (1994). Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *Journal of Neuroscience, 14*(7), 4467–4480.
- Barr, R., Dowden, A., & Hayne, H. (1996). Developmental changes in deferred imitation by 6- to 24-month-old infants. *Infant Behavior & Development, 19*(2), 159–170.
- Baron-Cohen, S., O'Riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 29*(5), 407–418.

- Beeghly, M., Weiss-Perry, B., & Cicchetti, D. (1990). *Beyond sensorimotor functioning: Early communicative and play development of children with Down syndrome*. In D. Cicchetti & M. Beeghly (Eds.), *Children with Down syndrome: A developmental perspective* (p. 329). Cambridge University Press.
- Blume, J., Wittke, K., Naigles, L., & Mastergeorge, A. M. (2021). Language growth in young children with autism: Interactions between language production and social communication. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 51*(2), 644–665.
- Buckley, H., Whelan, S., & Horwath, J. (2006). Framework for the assessment of vulnerable children and their families: Assessment tool and practice guidance. Children's Research Centre, Trinity College Dublin.
- Carducci, F., Onorati, P., Condoluci, C., Di Gennaro, G., Quarato, P. P., Pierallini, A., Sarà, M., Miano, S., Cornia, R., & Albertini, G. (2013). Whole-brain voxel-based morphometry study of children and adolescents with Down syndrome. *Functional Neurology, 28*(1), 19–28.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M.-C., Mazziotta, J. C., & Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 100*(9), 5497–5502.
- Carter, J. C., Capone, G. T., & Kaufmann, W. E. (2008). Neuroanatomic correlates of autism and stereotypy in children with Down syndrome. *Neuroreport, 19*(6), 653–656.
- Castelli, F., Frith, C., Happé, F., & Frith, U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain, 125*(8), 1839–1849.
- Chapman, R. S., & Hesketh, L. J. (2000). Behavioral phenotype of individuals with Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 6*(2), 84–95.
- Chapman, R. S., & Hesketh, L. J. (2016). Psychiatric conditions prevalent among adults with Down syndrome: Down syndrome and mental health. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities, 13*(2), 173–180.

- Contestabile, A., Magara, S., & Cancedda, L. (2017). The GABAergic hypothesis for cognitive disabilities in Down syndrome. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 11*, 54.
- Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., Buckwalter, J. A., Kennedy, D. P., & Morgan, J. (2007). Mapping early brain development in autism. *Neuron, 56*(2), 399–413.
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences, 8*(9), 396–403.
- Gazzola, V., Aziz-Zadeh, L., & Keysers, C. (2006). Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Current Biology, 16*, 1824–1829. https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.07.072
- Gillon, G., & Macfarlane, A. H. (2017). A culturally responsive framework for enhancing phonological awareness development in children with speech and language impairment. *Speech, Language and Hearing, 20*(3), 163–173.
- Gillon, G., Hyter, Y., Fernandes, F. D., Ferman, S., Hus, Y., Petinou, K., Segal, O., Tumanova, T., Vogindroukas, I., Westby, C., & Westerveld, M. (2017). International survey of speech-language pathologists' practices in working with children with autism spectrum disorder. *Folia Phoniatrica et Logopaedica, 69*(1–2), 8–19.
- Gunbey, H. P., Bilgici, M. C., Aslan, K., Has, A. C., Ogur, M. G., Alhan, A., & Lutfi, I. (2016). Structural brain alterations of Down's syndrome in early childhood: Evaluation by DTI and volumetric analyses. *European Journal of Radiology*. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4626-6
- Hashimoto, T., Tayama, M., Murakawa, K., Yoshimoto, T., Miyazaki, M., Harada, M., & Kuroda, Y. (1995). Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 25*(1), 1–18.
- Hattori, M., Fujiyama, A., Taylor, T. D., Watanabe, H., Yada, T., Park, H. S., Toyoda, A., Ishii, K., Totoki, Y., Choi, D. K., Groner, Y., Soeda, E., Ohki, M., Takagi, T., Sakaki, Y., Taudien, S., Blechschmidt, K., Polley, A., Menzel, U., … Chromosome 21 Mapping and Sequencing Consortium. (2000). The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature, 405*(6784), 311–319.

- Head, E., Powell, D. K., & Schmitt, F. A. (2018). Metabolic and vascular imaging biomarkers in Down syndrome provide unique insights into brain aging and Alzheimer disease pathogenesis. *Frontiers in Aging Neuroscience, 10*, 191.
- Herbert, M. R. (2005). Large brains in autism: The challenge of pervasive abnormality. *Neuroscientist, 11*(5).
- Herbison, A. E., & Moenter, S. M. (2011). Depolarising and hyperpolarising actions of GABAA receptor activation on gonadotrophin-releasing hormone neurones: Towards an emerging consensus. *Journal of Neuroendocrinology, 23*(7), 557–569.
- Hibaoui, Y., Grad, I., Letourneau, A., Sailani, M. R., Dahoun, S., Santoni, F. A., Gimelli, S., Guipponi, M., Pelte, M. F., Béna, F., Antonarakis, S. E., & Feki, A. (2014). Modelling and rescuing neurodevelopmental defect of Down syndrome using induced pluripotent stem cells from monozygotic twins discordant for trisomy 21. *EMBO Molecular Medicine, 6*(2), 259–277.
- Iarocci, G., Yager, J., Rombough, A., & McLaughlin, J. (2008). The development of social competence among persons with Down syndrome: From survival to social inclusion. In L. M. Glidden (Ed.), *International review of research in mental retardation* (Vol. 35, pp. 87–119). Academic Press.
- Iacoboni, M., Koski, L. M., Brass, M., Bekkering, H., Woods, R. P., Dubeau, M.-C., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (2001). Reafferent copies of imitated actions in the right superior temporal cortex.
- Iverson, J. M., Shic, F., Wall, C. A., Chawarska, K., Curtin, S., Estes, A., Gardner, J. M., Hutman, T., Landa, R. J., Levin, A. R., Libertus, K., Messinger, D. S., Nelson, C. A., Ozonoff, S., Sacrey, L.-A. R., Sheperd, K., Stone, W. L., Tager-Flusberg, H. B., Wolff, J. J., … Young, G. S. (2019). Early motor abilities in infants at heightened versus low risk for ASD: A Baby Siblings Research Consortium (BSRC) study. *Journal of Abnormal Psychology, 128*(1), 69–80.
- Kazemi, M., Salehi, M., & Kheirollahi, M. (2016). Down syndrome: Current status, challenges and future perspectives. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine, 5*(3), 125–133.

- Kates, W. R., Folley, B. S., Lanham, D. C., Capone, G. T., & Kaufmann, W. E. (2002). Cerebral growth in Fragile X syndrome: Review and comparison with Down syndrome. *Microscopy Research and Technique, 57*(3), 159–167.
- Kays, J. L., Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2012). The dynamic brain: Neuroplasticity and mental health. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 24*(2), 118–124.
- Keysers, C., Kohler, E., Umiltà, M. A., Nanetti, L., Fogassi, L., & Gallese, V. (2003). Audiovisual mirror neurons and action recognition. *Experimental Brain Research, 153*(4), 628–636.
- Khacho, M., & Slack, R. S. (2018). Mitochondrial dynamics in the regulation of neurogenesis: From development to the adult brain. *Developmental Dynamics, 247*(1), 47–53.
- Kitamura, T., Saitoh, Y., Takashima, N., Murayama, A., Niibori, Y., Ageta, H., Sekiguchi, M., Sugiyama, H., & Inokuchi, K. (2009). Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell, 139*(4), 814–827.
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., & Cohen, D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Archives of General Psychiatry, 59*(9), 809–816.
- Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 51*(1), S225–S239.
- Kohler, E., Keysers, C., Umiltà, M. A., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2002). Hearing sounds, understanding actions: Action representation in mirror neurons. *Science, 297*(5582), 846–848.
- Krinsky-McHale, S. J., & Silverman, W. (2013). Dementia and mild cognitive impairment in adults with intellectual disability: Issues of diagnosis. *Developmental Disabilities Research Reviews, 18*(1), 31–42.
- Kumin, L., & Schoenbrodt, L. (2016). Employment in adults with Down syndrome in the United States: Results from a national survey. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities, 29*(4), 330–345.

- Määttä, T., Tervo-Määttä, T., Taanila, A., Kaski, M., & Iivanainen, M. (2006). Mental health, behaviour and intellectual abilities of people with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice, 11*(1), 37–43.
- Marin-Padilla, M. (1976). Pyramidal cell abnormalities in the motor cortex of a child with Down's syndrome: A Golgi study. *Journal of Comparative Neurology, 167*(1), 63–81.
- Marshall, P. J., & Meltzoff, A. N. (2013). Neural mirroring mechanisms and imitation in human infants. Department of Psychology, Temple University, & Institute for Learning and Brain Sciences, University of Washington.
- Martin, G. E., Klusek, J., Estigarribia, B., & Roberts, J. E. (2009). Language characteristics of individuals with Down syndrome. *Topics in Language Disorders, 29*(2), 112–132.
- Martínez-Cué, C., Martínez, P., Rueda, N., Vidal, R., García, S., Vidal, V., Corrales, A., Montero, J. A., Pazos, Á., Flórez, J., Gasser, R., Thomas, A. W., Honer, M., Knoflach, F., Trejo, J. L., Wettstein, J. G., & Hernández, M.-C. (2013). Reducing GABAA α5 receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of Down syndrome. *The Journal of Neuroscience, 33*(9), 3953–3966.
- Mathersul, D., McDonald, S., & Rushby, J. A. (2013). Understanding advanced theory of mind and empathy in high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 35*(6), 655–668.
- Meltzoff, A. N. (2005). Imitation and the other minds: The "like me" hypothesis. In S. Hurley & N. Chater (Eds.), *Perspectives on imitation: From neuroscience to social science* (Vol. 2, pp. 55–77). MIT Press.
- Menghini, D., Costanzo, F., & Vicari, S. (2011). Relationship between brain and cognitive processes in Down syndrome. *Behavior Genetics, 41*(3), 381–393.
- Mihaila, I., Hartley, S. L., Handen, B. L., Bulova, P. D., Tumuluru, R. V., Devenny, D. A., Johnson, S. C., Lao, P. J., & Christian, B. T. (2017). Leisure activity and caregiver involvement in middle-aged and older adults with Down syndrome. *Intellectual and Developmental Disabilities, 55*(2), 97–109.

- Mitchell, J. P., Macrae, C. N., & Banaji, M. R. (2006). Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron, 50*(4), 655–663.
- Molenberghs, P., Cunnington, R., & Mattingley, J. B. (2012). Brain regions with mirror properties: A meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36*(1), 341–349.
- Mundkur, N. (2005). Neuroplasticity in children. *Indian Journal of Pediatrics, 72*(10), 855–857.
- Mundy, P., & Newell, L. (2007). Attention, joint attention, and social cognition. *Current Directions in Psychological Science, 16*(5), 269–274.
- Mundy, P., Sigman, M., Kasari, C., & Yirmiya, N. (1988). Nonverbal communication skills in Down syndrome children. *Child Development, 59*(1), 235–249.
- Næss, K.-A. B., Nygaard, E., Ostad, J., Dolva, A.-S., & Lyster, S.-A. H. (2017). The profile of social functioning in children with Down syndrome. *Disability and Rehabilitation, 39*(13), 1320–1331.
- Oeckinghaus, A., & Ghosh, S. (2009). The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 1*(4), a000034.
- Olsen, R. W., & Sieghart, W. (2009). GABAA receptors: Subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology, 56*(1), 141–148.
- Oostenbroek, J., Suddendorf, T., Nielsen, M., Redshaw, J., Kennedy-Costantini, S., Davis, J., Clark, S., & Slaughter, V. (2016). Comprehensive longitudinal study challenges the existence of neonatal imitation in humans. *Current Biology, 26*(10), 1334–1338.
- Pecini, C., & Brizzolara, D. (2020). *Disturbi e traiettorie atipiche del neurosviluppo*.
- Perluigi, M., Butterfield, D., & Butterfield, A. (2011). Oxidative stress and Down syndrome: A route toward Alzheimer-like dementia. *Current Gerontology and Geriatrics Research, 2012*, 724904.
- Phillips, S. M., Chevalier, S., & Leidy, H. J. (2016). Protein “requirements” beyond the RDA: Implications for optimizing health. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 41*(5), 565–572.

- Pignatti, P. F. (2003). Malattie genetiche multifattoriali. *Rivista di Medicina di Laboratorio – Journal of Laboratory Medicine, 4*(Suppl. 1), 5–10.
- Pinter, J. D., Eliez, S., Schmitt, J. E., Capone, G. T., & Reiss, A. L. (2001). Neuroanatomy of Down's syndrome: A high-resolution MRI study. *American Journal of Psychiatry, 158*(10), 1659–1665.
- Pritchard, M. A., & Kola, I. (1999). The "gene dosage effect" hypothesis versus the "amplified developmental instability" hypothesis in Down syndrome. In C. J. Epstein, R. P. Cox, & I. Fraccaro (Eds.), *The molecular biology of Down syndrome*(pp. 293–303). Springer.
- Rachidi, M., & Lopes, C. (2011). Mental retardation and human chromosome 21 gene overdosage: From functional genomics and molecular mechanisms towards prevention and treatment of the neuropathogenesis of Down syndrome. In *Genomics, proteomics, and the nervous system* (Vol. 2, pp. 21–86). Springer.
- Repacholi, B. M., & Meltzoff, A. N. (2007). Emotional eavesdropping: Infants selectively respond to indirect emotional signals. *Child Development, 78*(2), 503–521.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience, 27*, 169–192. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230
- Roizen, N. J., & Patterson, D. (2003). Down's syndrome. *The Lancet, 361*(9365), 1281–1289.
- Rubin, K. H. (1998). Social and emotional development from a cultural perspective. *Developmental Psychology, 34*(4), 611–615.
- Rueda, M. R., Checa, P., & Cómbita, L. M. (2012). Enhanced efficiency of the executive attention network after training in preschool children: Immediate changes and effects after two months. *Developmental Cognitive Neuroscience, 2*(Suppl. 1), S192–S204.
- Schetters, S. T. T., Kruijssen, L. J. W., Crommentuijn, M. H. W., Kalay, H., Ochando, J., den Haan, J. M. M., Garcia-Vallejo, J. J., & van Kooyk, Y. (2018). Mouse DC-SIGN/CD209a as target for antigen delivery and adaptive immunity. *Frontiers in Immunology, 9*, 990.

- Schultz, G. S., Sibbald, R. G., Falanga, V., Ayello, E. A., Dowsett, C., Harding, K., Romanelli, M., Stacey, M. C., Teot, L., & Vanscheidt, W. (2003). Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration, 11*(Suppl. 1), S1–S28.
- Sherman, S. L., Allen, E. G., Bean, L. H., & Freeman, S. B. (2007). Epidemiology of Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 13*(3), 221–227.
- Sigman, M., & Ruskin, E. (1999). Continuity and change in the social competence of children with autism, Down syndrome, and developmental delays. *Monographs of the Society for Research in Child Development, 64*(1), v–114.
- Simpson, E., Murray, L., Paukner, A., & Ferrari, P. F. (2014). The mirror neuron system as revealed through neonatal imitation: Presence from birth, predictive power, and evidence of plasticity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 369*.
- Smigielska-Kuzia, J., Bockowski, L., Sobaniec, W., Sendrowski, K., Olchowik, B., Cholewa, M., & Lebkowska, U. (2011). A volumetric magnetic resonance imaging study of brain structures in children with Down syndrome. *Polish Journal of Neurology and Neurosurgery, 45*(4), 363–369.
- Southgate, V., & de C. Hamilton, A. F. (2008). Unbroken mirrors: Challenging a theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences, 12*(6), 225–229.
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B. A., Possnert, G., Mash, D. C., Druid, H., & Frisén, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell, 153*(6), 1219–1227.
- Suetsugu, M., & Mehraein, P. (1980). Spine distribution along the apical dendrites of the pyramidal neurons in Down's syndrome. *Acta Neuropathologica, 50*, 207–210.
- Tager-Flusberg, H. (2003). Exploring the relationship between theory of mind and social-communicative functioning in children with autism. In B. Repacholi & V. Slaughter (Eds.), *Individual differences in theory of mind: Implications for typical and atypical development* (pp. 197–212). Psychology Press.

- Takashima, M. (1994). The stability of natural convection in a vertical layer of electrically conducting fluid in the presence of a transverse magnetic field. *Fluid Dynamics Research, 14*(3), 121–134.
- Tiemeier, H., Lenroot, R. K., Greenstein, D. K., Tran, L., Pierson, R., & Giedd, J. N. (2010). Cerebellum development during childhood and adolescence: A longitudinal morphometric MRI study. *NeuroImage, 49*(1), 63–70.
- Trevarthen, C., & Aitken, K. J. (2001). Infant intersubjectivity: Research, theory, and clinical applications. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42*(1), 3–48.
- Turner, S., & Sloper, P. (1996). Behaviour problems among children with Down's syndrome: Prevalence, persistence and parental appraisal. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities, 9*(2), 129–144.
- Valenti, D., de Bari, L., De Filippis, B., Henrion-Caude, A., & Vacca, R. A. (2014). Mitochondrial dysfunction as a central actor in intellectual disability-related diseases: An overview of Down syndrome, autism, Fragile X and Rett syndrome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 43*, 1–10.
- Van der Gaag, C., Minderaa, R. B., & Keysers, C. (2007). Facial expressions: What the mirror neuron system can and cannot tell us. *Social Neuroscience, 2*(3–4), 179–222.
- Walden, T. A., & Ogan, T. A. (1988). The development of social referencing. *Child Development, 59*(5), 1230–1240.
- Wang, Y., & de C. Hamilton, A. F. (2012). Social top-down response modulation (STORM): A model of the control of mimicry in social interaction. *Frontiers in Human Neuroscience, 6*, 153.
- Weitzdoerfer, R., Fountoulakis, M., & Lubec, G. (2001). Aberrant expression of dihydropyrimidinase related proteins-2, -3 and -4 in fetal Down syndrome brain. *Journal of Neural Transmission. Supplementum, 61*, 95–107.
- Wu, D., Wolff, J. J., Ravi, S., Elison, J. T., Estes, A., Paterson, S., St John, T., Abdi, H., Moraglia, L. E., Piven, J., Swanson, M. R., & IBIS Network. (2024). Infants who develop autism show smaller inventories of deictic and symbolic gestures at 12 months of age. *Autism Research, 17*(4), 838–851.

- Xanthopoulos, M. S., Kim, J. Y., Blechner, M., Chang, M., Menello, M. K., Brown, C., Matthews, E., Weaver, T. E., Shults, J., & Marcus, C. L. (2017). Self-efficacy and short-term adherence to continuous positive airway pressure treatment in children. *Sleep, 40*(7), zsx096.
- Zorrilla de San Martín, J., Donato, C., Peixoto, J., Aguirre, A., Choudhary, V., De Stasi, A. M., Lourenço, J., Potier, M.-C., & Bacci, A. (2020). Alterations of specific cortical GABAergic circuits underlie abnormal network activity in a mouse model of Down syndrome. *eLife, 9*, e58731.

APPENDICE A

- **ABA**: Applied Behavior Analysis
- **ADOS**: Autism Diagnostic Observation Schedule
- **ADHD**: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
- **ALE**: Activation Likelihood Estimation
- **ASD**: Autism Spectrum Disorder
- **ATP**: Adenosine Triphosphate
- **BA**: Brodmann Areas
- **BA2**: Ventral part of the postcentral gyrus
- **BA5**: Dorsal part of the postcentral gyrus
- **BCBA**: Board-Certified Behavior Analysts
- **DLPFC**: Dorsolateral Prefrontal Cortex
- **DS**: Down Syndrome
- **DSA**: Specific Learning Disorders
- **DTI**: Diffusion Tensor Imaging
- **FA**: Fractional Anisotropy
- **fMRI**: Functional Magnetic Resonance Imaging
- **GM**: Gray Matter
- **ICA**: Independent Component Analysis
- **IEP**: Individualized Educational Plan
- **IFG**: Inferior Frontal Gyrus
- **IPL**: Inferior Parietal Lobule
- **PF/PFG**: Inferior Parietal Lobule Areas
- **PMd**: Dorsal Premotor Cortex
- **pre-SMA**: Pre-Supplementary Motor Area
- **QI**: Intelligence Quotient (IQ)
- **SCQ**: Social Communication Questionnaire
- **SMA**: Supplementary Motor Area
- **SNC**: Central Nervous System (CNS)
- **SPL**: Superior Parietal Lobule
- **SSRI**: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

- **STS**: Superior Temporal Sulcus
- **TBV**: Total Blood Volume
- **ToM**: Theory of Mind
- **VBM**: Voxel-Based Morphometry
- **WM**: Working Memory