



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Cognitiva Applicata
Elaborato Finale Sperimentale

DISTURBI SOCIALI E LATERALIZZAZIONE VISIVA: UN'ANALISI DEL CAMPO VISIVO
IN PULCINI ESPOSTI ALL'ACIDO VALPROICO

Social disorders and visual lateralization: a visual field analysis in chicks exposed to
valproic acid

Relatrice: Prof.ssa Maria Elena Miletto Petrazzini

Correlatrice: Prof.ssa Paola Sgadò

Laureanda: Elena Perina

Matricola: 2053014

Anno Accademico 2022/2023

Indice

1. INTRODUZIONE	1
1.1 La cognizione sociale e le predisposizioni sociali	1
1.1.1 Basi biologiche e lateralizzazione della cognizione sociale.....	3
1.1.2 Meccanismi di elaborazione dei volti.....	6
1.1.3 Studi neuropsicologici e comportamentali sul riconoscimento e sull'elaborazione dei volti nell'uomo e nei primati non umani.....	8
1.2 Deficit di elaborazione e riconoscimento dei volti	11
1.2.1 Disordine dello spettro autistico.....	12
1.2.2 Disordine dello spettro autistico e percezione dei volti.....	14
1.3 Pulcino domestico come modello sperimentale per lo studio dell'elaborazione dei volti e delle predisposizioni sociali	15
1.3.1 Elaborazione dei volti e preferenze sociali nei pulcini domestici.....	16
1.3.2 Organizzazione del sistema visivo avicolo e aree specifiche per il riconoscimento dei volti.....	19
1.3.3 Basi neurali e lateralizzazione delle predisposizioni sociali	
1.3.4 Studio dell'autismo con modelli animali.....	24
2. OBIETTIVI E IPOTESI	29
3. MATERIALI E METODI	31
3.1 Condizioni di allevamento e procedura di iniezione embrionale.....	31
3.2 Approvazione etica.....	32
3.3 Apparato e stimoli sperimentali.....	33
3.4 Procedura di test e analisi video.....	34
3.5 Analisi statistiche.....	35
4. RISULTATI	38
4.1 Analisi comportamentali della risposta per stimoli digitali "face-like"	39
4.2 Analisi dell'effetto dell'esposizione alla luce	41
4.3 Analisi del campo visivo	45
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE	52
6. BIBLIOGRAFA	59

1. INTRODUZIONE

1.1 La cognizione sociale e le predisposizioni sociali

Un vasto numero di specie si è sviluppato traendo vantaggio dalla costruzione di società composte da molteplici individui. Secondo l'ipotesi dell'intelligenza sociale (SHI, Chance and Mead, 1953; Jolly, 1966; Humphrey, 1976), i contesti sociali presentano delle caratteristiche peculiari in grado di promuovere e modulare il comportamento sociale. L'appartenenza a un gruppo incrementa le possibilità dei singoli individui di sopravvivere e, allo stesso tempo, può generare dinamiche di competizione tra i membri che lo compongono. In base alla natura delle interazioni, i comportamenti e le soluzioni adottate dai singoli saranno modulati da caratteristiche individuali, biologiche e situazionali. Questi elementi contribuiscono all'evoluzione del comportamento sociale delle specie e coinvolgono in particolare la cognizione sociale (Chance and Mead, 1953; Jolly, 1966; Humphrey, 1976). La cognizione sociale può essere definita come l'insieme di operazioni mentali che permette agli individui di costruire rappresentazioni delle relazioni con gli altri e la capacità di utilizzarle in maniera flessibile per guidare il comportamento sociale (Beer e Ochsner, 2006). I processi cognitivi sociali consentono di capire le intenzioni, prevedere reazioni emotive e comportamentali altrui e adeguare il proprio comportamento alle richieste ambientali, tenendo conto anche di obiettivi e scopi personali. L'ambiente sociale è per sua natura un sistema complesso a causa delle molteplici interazioni che lo caratterizzano, in aggiunta, è contraddistinto da scarsa prevedibilità ed è reattivo al comportamento messo in atto dai singoli individui. Queste caratteristiche comportano la necessità di sviluppare meccanismi di adattamento a differenti livelli: biologico, percettivo, cognitivo e comportamentale (Brothers, 1990). Lo sviluppo della cognizione sociale è, a sua volta, influenzato da fattori innati e biologici che seguono differenti traiettorie di sviluppo in base al contesto sociale e culturale nel quale l'individuo si sviluppa (McCrae e Costa, 2000).

Secondo la teoria del Core Knowledge (Spelke e Kinzler, 2007), esistono dei meccanismi cognitivi di base, il cui ruolo è quello di facilitare la rappresentazione di entità e categorie rilevanti dal punto di vista biologico, utili agli individui per la costruzione di nuove abilità e conoscenze. Nello specifico, sono stati distinti 4 meccanismi principali che codificano proprietà diverse degli stimoli: fisiche riguardanti gli oggetti inanimati, geometriche spaziali,

numeriche e relative agli oggetti animati. Si ritiene che questi meccanismi si siano conservati a livello evolutivo e siano condivisi da specie differenti, osservabili anche in assenza di esperienze pregresse. Inoltre, possono essere rilevati anche negli adulti, eventualmente affiancati da meccanismi più sofisticati (Spelke e Kinzler, 2007; Vallortigara et al., 2016; Vallortigara, 2012). All'interno di questo contesto teorico, risultano rilevanti per lo sviluppo della cognizione sociale le predisposizioni sociali, ovvero dei meccanismi innati che permettono ad individui di specie differenti di rintracciare nell'ambiente altri organismi viventi con i quali interagire, in modo da favorire la sopravvivenza (Di Giorgio et al., 2017; Rosa Salva et al., 2010). Le predisposizioni sociali portano a distinguere elementi tipici degli esseri viventi (e quindi sociali) e ad orientare l'attenzione nei loro confronti, fin dai primi momenti dopo la nascita. Le predisposizioni sociali risultano quindi fondamentali per l'orientamento delle prime risposte affiliative dell'individuo e per l'apprendimento dell'aspetto dei conspecifici. Diversi studi hanno dimostrato preferenze innate rivolte a stimoli che presentano proprietà come coesione, solidità e continuità, o che sono in grado di muoversi e di eseguire azioni dirette a uno scopo (Spelke et al., 1993; Baillargeon et al., 1992; Spelke et al., 1992; Woodward, 1999).

Dalla letteratura provengono molteplici esempi di come i neonati fin dai primi minuti di vita dimostrino una propensione a rivolgere l'attenzione visiva verso aspetti peculiari degli esseri animati (Goren et al., 1975; Johnson et al., 1991), che possono essere identificati grazie a conoscenze precoci e rudimentali delle caratteristiche presentate dai vertebrati, anche filogeneticamente lontani tra loro, come ad esempio i pattern di movimento biologico, l'autopropulsione e la disposizione degli elementi del viso (Bertenthal e Pinto, 1994; Rosa Salva et al., 2015; Simion et al., 2008; Gergely e Csibra 2003).

Queste predisposizioni precoci costituiscono un meccanismo adattivo che incrementa la possibilità di sopravvivenza dei giovani individui, tramite un processo di orientamento preferenziale dell'attenzione verso gli stimoli sociali. I volti, ad esempio, si sono rivelati stimoli con caratteristiche peculiari e un grande valore biologico. Secondo alcuni studi sono infatti indizi forti della presenza di un agente e quindi sono in grado di attivare automaticamente le predisposizioni sociali precoci (Johnson et al. 1998; Gergely e Csibra 2003). Si ipotizza che le predisposizioni sociali svolgano quindi un ruolo fondamentale per la successiva identificazione degli individui e per la creazione di legami precoci con caregivers

e conspecifici, processi dunque essenziali per lo sviluppo di abilità sociali più complesse e del linguaggio. In generale, riguardano la capacità di riconoscere un oggetto animato e di indirizzarvi l'attenzione, minimizzando il rischio di avvicinare oggetti inanimati, riducendo le probabilità di sopravvivenza o la qualità di vita. Tramite le predisposizioni sociali gli individui sarebbero poi in grado di apprendere gli aspetti caratteristici specie-specifici e queste preferenze permetterebbero la specializzazione selettiva dei circuiti neurali (Johnson, 2005 Tomalski et al., 2009).

1.1.1 Basi biologiche e lateralizzazione della cognizione sociale

Nell'uomo, i modelli neurobiologici relativi alla cognizione sociale si concentrano su regioni situate nella corteccia occipitale e temporale come il giro fusiforme (FG), all'interno del quale si colloca l'area fusiforme per le facce (FFA) e il solco temporale superiore (STS), cruciale per il controllo della direzione dello sguardo; e all'amigdala, la quale ha compiti primari come rilevare eventuali minacce, riconoscere le emozioni e formulare giudizi sociali complessi (Adolphs et al., 1994; Adolphs et al., 1998; Amaral et al., 2003; Winston et al., 2002). A livello neuroanatomico, l'amigdala dei primati è costituita da numerosi nuclei distinti che ricevono input da diversi canali sensoriali, incluso olfatto, gusto, sensazioni somatiche e viscerali, visione e udito. Secondo le attuali conoscenze neuroanatomiche, le cortecce di ordine superiore del lobo temporale codificano per prime le proprietà visive di stimoli socialmente rilevanti, successivamente queste informazioni passano alla corteccia prefrontale ventromediale e all'amigdala, le quali associano gli stimoli visivi al significato emotivo; i volti, ad esempio, verrebbero associati al loro significato emotivo dai nuclei laterali basolaterali dell'amigdala e da strutture come la corteccia prefrontale e la corteccia orbitofrontale mediale (Ghashghaei e Barbas, 2002). Il risultato di questa associazione viene trasmesso ai nuclei dell'amigdala centrale e basomediale che proiettano verso aree della corteccia visiva, influenzando l'elaborazione degli stimoli e le conseguenti risposte autonome e motorie (Price, 2003). La funzione del solco temporale superiore (STS) varia, invece, a seconda della natura delle co-attivazioni di altre regioni della corteccia frontale e nel lobo medio-temporale. Infatti, la connettività dell'STS con altre regioni come le aree prefrontali e aree del sistema sensoriale primario e limbiche è coinvolta nell'elaborazione del linguaggio, nella teoria della mente, nell'integrazione audiovisiva, nell'elaborazione del movimento e del volto (Hein e Knight, 2008).

In particolare, il STS pare essere coinvolto nell'elaborazione della direzione e dei movimenti dello sguardo e dell'espressione, suggerendo sensibilità al movimento biologico percepito nell'ambiente.

Nonostante inizialmente si pensasse che il cervello fosse simmetrico e che gli emisferi destro e sinistro funzionassero allo stesso modo, sono state raccolte molteplici prove che dimostrano il contrario. Dagli insetti ai mammiferi, compreso l'uomo, il cervello è infatti strutturato per elaborare le informazioni e controllare i vari modelli di comportamento in modo diverso in base all'emisfero. Questo particolare fenomeno, noto come lateralizzazione, evita la duplicazione delle funzioni aumentando la capacità cognitiva cerebrale e permette di svolgere più compiti contemporaneamente (Rogers, 2021).

L'uso dell'emisfero destro nei compiti che riguardano processi relativi alla cognizione sociale sembra essere una specializzazione condivisa da un gran numero di specie diverse. Negli esseri umani, nelle scimmie e nelle pecore ci sono evidenze del coinvolgimento di questo emisfero nella percezione dell'espressione facciale e del riconoscimento del volto (De Renzi et al., 1994; Kendrick, 2006), anche i pesci utilizzano preferenzialmente l'emisfero destro per esaminare riflessi speculari a sé, suggerendone il ruolo nell'elaborazione dei conspecifici (Sovrano, 2006). A livello biologico, il complesso processo di elaborazione dei volti coinvolge aree diverse, ciascuna delle quali svolge funzioni precise. Per la piena comprensione del processo di riconoscimento è necessario considerare anche le interazioni tra queste aree e le loro reciproche influenze. La rete di strutture adibite all'elaborazione e riconoscimento dei volti comprende il solco temporale superiore posteriore (pSTS), l'area occipitale per le facce (OFA) e l'area fusiforme della faccia (FFA). Queste strutture fanno parte del "sistema centrale" di elaborazione e sono tipicamente lateralizzate nell'emisfero destro, nella corteccia occipito temporale. Recentemente è stato proposto che questo sistema possa essere inizialmente bilaterale e si specializzi in seguito a destra, a causa della competizione per le risorse neurali con aree specifiche per il linguaggio durante il periodo di sviluppo delle capacità di lettura (Hildesheim et al., 2020). Da studi di neuroimaging, inoltre, regioni come STS e FFA durante l'elaborazione mantengono ruoli reciprocamente indipendenti (Iidaka, 2012). Il STS anteriore si attiva selettivamente per gli stimoli facciali e è coinvolto nell'analisi dell'intenzione, tramite fMRI e PET, è inoltre possibile osservare che la sua attività aumenta nel momento in cui intenzione e risultati conseguenti non coincidono. In base a questi risultati è stato ipotizzato il coinvolgimento del STS

nell'elaborazione dell'intenzione sociale (Iidaka, 2014). Oltre al "sistema centrale" esiste un "sistema esteso" che comprende regioni non specifiche per i volti che contribuiscono.

all'elaborazione facciale come il giro frontale inferiore (IFG), la corteccia orbitofrontale (OFC), l'amigdala e l'insula (Haxby et al., 2000; Fairhall and Ishai, 2007; Gobbini and Haxby, 2007; Ishai, 2008).

La dominanza dell'emisfero destro in compiti cognitivi sociali è probabilmente dovuta alla specializzazione di questo emisfero nell'analisi di piccoli cambiamenti di stimoli familiari, fondamentale per il riconoscimento dei singoli conspecifici (Andrew 1991; Vallortigara & Andrew 1991). A livello strutturale, i due nervi ottici, provenienti da occhio destro e sinistro, si incrociano (o decussano) parzialmente in corrispondenza del chiasma ottico, la decussazione riguarda solo gli assoni delle emiretine nasali. In questo modo parte degli emicampi visivi destro e sinistro (quella nasale) è proiettata sulle retine degli occhi controlaterali. Attraverso la via retino fugale, il campo visivo sinistro, viene quindi elaborato dall'emisfero destro ed è composto da informazioni provenienti dalla retina nasale sinistra e dalla retina temporale destra (Bears e Connors, 2016). Nell'uomo e nei primati si può osservare una preferenza di utilizzo del campo visivo sinistro (LVF), elaborato dall'emisfero destro, per il riconoscimento delle emozioni tramite l'analisi delle espressioni facciali (Morris e Hopkins, 1993; Fernandez Carriba et al., 2002). Esistono forti evidenze nell'uomo riguardo la lateralizzazione a destra dei processi di percezione dei volti e del riconoscimento individuale. Un esempio è dato dal fenomeno della distorsione dello sguardo verso sinistra (LGB, Left Gaze Bias), ovvero la tendenza ad esplorare maggiormente il lato sinistro dei volti. Questo effetto è apprezzabile non solo nell'uomo ma anche nelle scimmie rhesus (*Macaca mulatta*) allevate in laboratorio (Guo et al., 2009). In particolare, il LGB influenza sia la direzione della prima fissazione che il tempo complessivo di osservazione, indicando una preferenza di elaborazione a carico dell'emisfero destro. È stato proposto che questa specializzazione emerga dopo una vasta esperienza con i volti, in linea con l'osservazione della distorsione dello sguardo in favore di volti umani in scimmie che avevano avuto un'estesa esperienza con gli umani e con i conspecifici (Guo et al., 2009).

Il sesso risulta essere un fattore che determina differenze funzionali e anatomiche del cervello sociale. Alcuni studi in particolare, si sono concentrati sulla lateralizzazione delle aree per il riconoscimento dei volti in termini di differenze di genere. Dati recenti riportano come l'elaborazione del volto sia meno lateralizzata nelle femmine rispetto che nei maschi (Kiesow et al., 2020; Liu et al., 2020; Proverbio et al., 2010; Proverbio & Galli, 2016), altri

studi riportano il coinvolgimento di entrambi gli emisferi, con un diverso contributo in base alla familiarità con il volto presentato (Haxby et al., 1999). Due diversi studi con ERP indicano un'attivazione specifica dell'area occipito temporale sinistra (FFA), per le donne e dell'omologo destro per gli uomini (Proverbio et al., 2006, 2012). Anche analizzando il tempo di trasferimento interemisferico delle informazioni facciali è possibile osservare una differenza nella direzione: da destra a sinistra, rispetto che da sinistra a destra, negli uomini e bilaterale per le donne (Tiedt et al., 2013). In conclusione, nei maschi, l'asimmetria dei tempi di trasferimento potrebbe essere dovuta a una differente efficienza emisferica, ugualmente per le donne, la mancanza di asimmetria suggerisce che entrambe le FFA siano ugualmente specializzate (Proverbio et al., 2012).

1.1.2. Meccanismi di elaborazione dei volti

In generale, il riconoscimento dei volti è un processo complesso multistadio che conduce all'identificazione di uno specifico individuo. L'abilità di rilevare e identificare correttamente i volti è strettamente legata alla sopravvivenza delle specie sociali ed è resa possibile da un'attenzione innata e preferenziale nei confronti di diversi stimoli sociali, come i modelli di movimento biologico (Bertenthal e Pinto, 1994; Rosa Salva et al., 2015) e le caratteristiche configurazionali dei volti (Neiworth et al., 2007). L'identificazione delle caratteristiche del singolo volto avviene solo dopo averlo distinto da altri stimoli visivi ambientali (Piepers e Robbins, 2012), meccanismo che si fonda prevalentemente sul riconoscimento delle caratteristiche configurazionali del viso (naso centrale, bocca sotto e occhi sopra), comunemente denominate "proprietà relazionali di primo ordine" o "configurazione di primo ordine del volto", le quali sono conservate in maniera costante a livello interindividuale. I singoli volti si differenziano poi l'uno dall'altro grazie a un secondo ordine di proprietà relazionali (o configurazioni di secondo ordine), costituite dalle variazioni spaziali tra i lineamenti facciali di primo ordine. I volti possono essere definiti anche in base a caratteristiche isolate e caratteristiche relazionali (Piepers e Robbins, 2012). Le caratteristiche isolate (es. colore di capelli) possono essere identificate anche singolarmente, senza la necessità di visualizzare altre parti del viso, in quanto particolarmente salienti; le caratteristiche relazionali necessitano invece dell'elaborazione simultanea di più parti del volto. Il riconoscimento facciale individuale si ottiene quindi tramite la percezione combinatoria di diverse caratteristiche del volto, derivanti da processi simultanei e distinti (Piepers e Robbins, 2012).

Secondo Johnson (2005) esistono due vie distinte di elaborazione del volto: una sottocorticale, necessaria per la detezione dello stimolo, e una corticale, per l'identificazione dello stimolo. La dissociazione di queste due vie può essere osservata in studi neuropsicologici successivi con pazienti blindsight, prosopagnosia o neglect, per i quali i volti rappresentano uno stimolo in grado di catturare l'attenzione e superare l'estinzione rispetto a altri generi di stimoli, privi delle caratteristiche peculiari dei volti. Nonostante le lesioni strutturali, sono state quindi rilevate abilità residue di rilevazione dei volti, non dovute a una visione corticale residua, e probabilmente riconducibili alla via sottocorticale (Vuilleumier, 2000; Vuilleumier e Sagiv, 2001; De Gelder et al. 2003).

L'ipotesi dell'esistenza di percorsi distinti di elaborazione del viso è stata teorizzata anche da Morton e Johnson (1991), secondo i quali la rilevazione dei volti si basa su distintive caratteristiche configurazionali che richiedono l'elaborazione della posizione e della relazione tra le parti dello stimolo. Uno stimolo, composto da tre blob ad alto contrasto (occhi e bocca) disposti a formare un triangolo capovolto immaginario, sarebbe quindi riconosciuto come configurazione corretta del volto in seguito all'analisi delle caratteristiche configurazionali. In base alla teoria, l'elaborazione dei volti coinvolge due sistemi separati: CONSPEC e CONLERN. In particolare, la risposta alla tipica configurazione strutturale del viso è elaborata da CONSPEC, un meccanismo subcorticale di detezione che comprende una rappresentazione configurazionale delle caratteristiche interne del viso. CONSPEC sarebbe innato e dominio-specifico e permetterebbe l'orientamento dell'attenzione di neonati ad un mese di vita verso stimoli simili a volti. Questo meccanismo promuove quindi l'esposizione ai volti, soprattutto durante periodi sensibili dello sviluppo corticale, un processo coinvolto nella specializzazione di aree rilevanti per il funzionamento sociale (Frith, 2007; Frith e Frith, 2010, 2012). L'orientamento preferenziale nei confronti dei volti dei neonati risulta essere controllato da meccanismi sottocorticali; infatti, quando i neonati vengono testati tramite visione monoculare, preferiscono gli stimoli simili ai volti (costituiti da tre blob ad alto contrasto) solo se presentati nell'emicampo temporale, ovvero elaborato tramite la via retino-tettale, rispetto a quelle presentate nell'emicampo nasale, la via genicolo-striata (Simion et al., 1998). A livello neurobiologico, la letteratura distingue varie strutture principali implicate nell'elaborazione rapida di informazioni a bassa risoluzione spaziale, come le configurazioni simili ai volti. Le strutture coinvolte sarebbero il collicolo superiore, il pulvinar e l'amigdala che utilizzano la periferia del campo visivo, derivanti dall'emicampo temporale, per la rapida analisi di informazioni grezze (quick and dirty route). Inoltre, queste aree, modulano l'attivazione di regioni corticali rilevanti per l'elaborazione dei

volti come la corteccia occipitale laterale, fusiforme e orbitofrontale. Permettono quindi all'organismo di orientarsi verso lo stimolo, senza ancorarvi in maniera permanente l'attenzione (Johnson, 2005).

Lo studio di specie differenti con indagini comportamentali, neurofisiologiche e neuropsicologiche, porta prove convergenti a supporto dell'esistenza di meccanismi neurali e cognitivi specializzati per la percezione dei volti (ipotesi della specificità del volto) (Kanwisher e Yovel, 2006).

Come per i bambini, la cui attenzione è guidata dal meccanismo CONSPEC alla ricerca di configurazioni simili a volti, anche i macachi giapponesi (*Macaca fuscata*) mostrano una preferenza spontanea generica per volti di scimmia e volti umani. Nello specifico, nei macachi la capacità di elaborazione del volto si specializza in seguito all'esposizione selettiva a volti umani o di scimmie verso la specie a cui sono stati maggiormente esposti, come si osserva anche per i neonati (Sugita, 2008; Pascalis et al., 2002, 2005; Sangrigoli et al., 2005). Questa regolazione della preferenza dipende quindi dall'esperienza e riguarda il secondo meccanismo (CONLERN), coinvolto nell'elaborazione dei volti e responsabile dell'apprendimento delle peculiari caratteristiche visive dei singoli volti. CONLERN sarebbe un meccanismo di tipo corticale in grado di spiegare nell'uomo lo sviluppo della preferenza per i volti nei neonati umani: è presente alla nascita, scompare nel primo mese di vita per ritornare durante il secondo mese, in seguito all'esperienza dei volti umani accumulata tramite l'esposizione specie specifica (Johnson, 2005). Il meccanismo subcorticale che dirige automaticamente l'attenzione sui volti non è un fenomeno caratteristico dell'infanzia ma è presente durante la crescita, infatti, in base a studi di imaging funzionale, neuropsicologici e elettrofisiologici, anche gli adulti sono in grado di rilevare un viso velocemente e a partire da stimoli a bassa risoluzione spaziale (Johnson, 2005; Tomalski et al., 2009).

1.1.3 Studi neuropsicologici e comportamentali sul riconoscimento e sull'elaborazione dei volti nell'uomo e in primati non umani

Meccanismi specializzati nella percezione del volto sono coinvolti nella sindrome di prosopagnosia acquisita. Con il termine prosopagnosia si fa riferimento a una tipologia di agnosia visiva associativa, selettiva per i volti. I pazienti che presentano questo disturbo non sono in grado di riconoscere i volti, indipendentemente dalla familiarità che hanno con essi, e in determinati casi non sono in grado di identificare il proprio volto. Il disturbo riguarda in

maniera selettiva il riconoscimento, in quanto i pazienti prosopagnosici riescono ad utilizzare normalmente altre informazioni visive derivanti dai volti, come le espressioni facciali, i movimenti delle labbra e comprendere informazioni relative all'identità come l'età e il sesso. Inoltre, sono in grado di identificare efficacemente le persone utilizzando altri canali sensoriali come, ad esempio, la voce o la descrizione verbale della persona (Ladavas e Berti, 2020). In base all'entità della lesione è possibile osservare un deterioramento particolarmente selettivo della capacità di riconoscere i volti, senza che il deficit sia accompagnato dall'incapacità di riconoscere altri tipi di oggetti (Wada e Yamamoto, 2001). Ad esempio, Moschovitich e colleghi (1997) hanno descritto il caso del paziente CK, che presentava gravi deficit nel riconoscimento di oggetti senza difficoltà nel riconoscimento dei volti, suggerendo una doppia dissociazione tra i due meccanismi. Si può inoltre dedurre che il riconoscimento dei volti non rappresenta l'aspetto più complesso di un compito di riconoscimento generale in quanto non viene compromesso da danni al riconoscimento e non risulta maggiormente suscettibile ai danni cerebrali. Inoltre, il riconoscimento facciale normalmente dipende da due sistemi: uno olistico, specifico per le facce che dipende dalla codifica specifica delle caratteristiche del volto di primo e secondo ordine, precedentemente descritto come CONSPEC; e da un sistema di riconoscimento di oggetti basato sulle singole parti, ovvero CONLERN. Nel caso in cui lo stimolo del volto non presenti le caratteristiche specifiche per attivare CONSPEC, il riconoscimento avviene tramite le singole parti, ovvero viene elaborato dai meccanismi che risultano danneggiati in CK (Moschovitich et al., 1997).

Anche studi comportamentali realizzati con soggetti privi di danni neurologici mostrano una dissociazione tra le modalità di elaborazione dei volti e degli oggetti. L'elaborazione dei volti richiede un tempo maggiore rispetto all'elaborazione di stimoli non volto quando gli stimoli vengono presentati al contrario (stimoli invertiti; Yin, 1969) e sono riconosciuti più agilmente se una parte di essi era già stata mostrata in precedenza (Tanaka e Farah, 1993). La probabilità di identificare correttamente un volto intero è maggiore di quella di identificarlo come un oggetto, tramite le sue parti (McKone et al., 2001; Tanaka e Farah, 2003). I volti vengono quindi elaborati in maniera distintiva e olistica, ovvero come interi piuttosto che nelle singole parti e le prove raccolte, ad oggi, supportano l'ipotesi di specificità del volto disputando le alternative dominio-generaliste (Kanwisher e Yovel, 2006). Questo effetto è ridotto o assente con i volti invertiti, così come per gli oggetti privi di volto (Tanaka & Farah, 1993; Robbins, 2005). Secondo l'ipotesi della competenza, la sensibilità all'orientamento del volto è dovuta all'esperienza protratta dei volti (*Expertise Hypothesis*:

Diamond e Carey, 1986). L'elaborazione dei volti verticali risulta essere olistica/generale anche tramite il paradigma di adattamento degli ERP, con questo strumento è possibile valutare l'implicazione di ciascun emisfero nell'elaborazione globale di diversi tipi di stimoli sfruttando le proprietà del potenziale cerebrale evento relativo N170 (Caharel et al., 2013). A confronto, tra volti naturali, dipinti di Arcimboldo e oggetti, solo gli stimoli invertiti con caratteristiche locali che potevano essere interpretate come volto producevano una maggiore ampiezza di N170. Le prove raccolte suggeriscono l'idea che l'emisfero destro sia dominante nella percezione olistica del viso (Hillger e Koenig, 1991; Sergent et al., 1992), già 160 millisecondi dopo la comparsa dello stimolo (Jacques and Rossion, 2011). Tramite fMRI si riscontrano risposte maggiori nella regione occipito-temporale destra, dell'area fusiforme delle facce (FFA; Kanwisher et al., 1997), ma non nell'area sinistra se gli stimoli vengono presentati in posizione verticale e percepiti nella globalità, rispetto che capovolti (percepiti come non volti). Al contrario nell'emisfero sinistro, le ampiezze N170 differivano tra volti naturali e dipinti di Arcimboldo, suggerendo un ruolo di questo emisfero nell'elaborazione delle caratteristiche locali delle facce.

A livello neurobiologico, studi che utilizzano la tecnica dell'fMRI sulle scimmie, mostrano un'attivazione specifica per i volti a livello cellulare e corticale. Diverse ricerche riportano pattern di attivazioni selettivi per le facce in singoli neuroni collocati nei lobi temporali di macaco (Desimone et al. 1984; Pinsk et al. 2005), così come nei cercopitechi, tramite una tecnica di mappatura funzionale che permette di visualizzare i singoli neuroni attivati dai volti, i quali sono presenti in gruppi di varie dimensioni, nella corteccia inferiore temporale (IT) e distribuiti in maniera asimmetrica in favore dell'emisfero destro (Zangenehpour e Chaudhuri, 2005). Nell'uomo l'attivazione selettiva per le facce può essere osservata, tramite fMRI, nelle regioni del solco temporale superiore (fSTS) e nel lobo occipitale, in una regione detta area occipitale per le facce (OFA). L'attivazione più forte e consistente per il viso è stata registrata sul lato del giro medio-fusiforme, ovvero l'FFA (Kanwisher et al. 1997).

1.2 DEFICIT DI ELABORAZIONE E RICONOSCIMENTO DEI VOLTI

Comunemente, la percezione e il riconoscimento dei volti sono processi rapidi e automatici che possono essere però colpiti da danni, dovuti a malattie o infortuni, come ad esempio nel contesto delle lesioni cerebrali. Nel caso specifico del riconoscimento dei volti, le lesioni interessano principalmente l'emisfero cerebrale destro (Benton, 1968) e i disturbi di riconoscimento del volto possono presentarsi secondo diverse varianti, corrispondenti ai diversi stadi o livelli di riconoscimento (Young, 1992). Ad oggi, non esiste una classificazione unica per il deficit di riconoscimento dei volti, ma viene solitamente descritto come "riconoscimento facciale compromesso" e "prosopagnosia" (Corrow et al., 2016). Nel primo caso il deficit è un sintomo di malattie più ampie, come ad esempio Alzheimer o schizofrenia, e fa riferimento a pazienti che per il riconoscimento si affidano principalmente a caratteristiche isolate o secondarie dei volti, come l'acconciatura o il colore dei capelli. Questi pazienti sono in grado di distinguere oggetti da volti, ma non riescono ad associare il volto a una persona specifica e non sviluppano familiarità nei confronti dei volti. La prosopagnosia, invece, si può manifestare come un disturbo evolutivo o acquisito, causato da difetti dello sviluppo neurologico che portano alla compromissione selettiva del riconoscimento visivo dei volti. Nella prosopagnosia evolutiva la capacità di distinguere tra volti familiari e non familiari è compromessa, nonostante i volti vengano percepiti come vagamente familiari o meno. La prosopagnosia acquisita invece è dovuta a danni tissutali dovuti a traumi, ictus, tumori, encefaliti e atrofie degenerative (Grüter et al., 2008), il deficit dipende dunque dall'entità dei danni, con sintomatologie specifiche per ciascun caso singolo.

Anche nel disturbo dello spettro autistico (ASD) sono stati osservati deficit nel riconoscimento dei volti. Uno dei primi studi con bambini ASD (dai 9 ai 14 anni), descrive una difficoltà di riconoscimento del volto quando veniva mostrata solo la regione degli occhi, i bambini inoltre parevano esprimere giudizi basandosi prevalentemente sulla regione della bocca, rispetto al gruppo di controllo in cui la regione degli occhi risultava la maggiormente sfruttata per l'identificazione dello stimolo (Langdell, 1978). Un'ulteriore conferma del fatto che l'area oculare attragga meno l'attenzione delle persone con ASD deriva da studi successivi, che riportano come i bambini prescolari ASD non siano in grado di seguire lo sguardo di un adulto, (Baron-Cohen et al., 1996). Congruentemente a queste osservazioni, diversi gruppi di ricerca, hanno riportato come le persone con ASD trascorrono una quantità

minore di tempo ad ispezionare caratteristiche interne del viso, come la regione oculare, piuttosto che parti del corpo e oggetti se presentati insieme (Pelphrey et al., 2002; Klin et al., 1999). Le evidenze sperimentali e le caratteristiche cliniche del disturbo suggeriscono come, dell'ASD, il riconoscimento facciale sia deficitario a causa di una mancanza di interesse sociale, dovuta a deficit nei comportamenti attentivi, che porterebbe a una diminuzione dell'acquisizione di competenze relative ai volti. Secondo un'ipotesi alternativa, il deficit di riconoscimento potrebbe essere dovuto a un recupero insufficiente di informazioni dai volti causato dallo sviluppo anomalo nelle reti e nei domini di riconoscimento per le facce (Grüter et al., 2008). Oltre a ciò, lo sviluppo della cognizione sociale richiede la capacità di prestare attenzione alle caratteristiche del caregiver fin dalla giovane età, in particolar modo durante le prime esperienze. I deficit sociali caratteristici dell'ASD potrebbero dunque derivare da un'insufficiente acquisizione di esperienze sociali precoci, tra cui quelle con il viso (Bulgarelli e Molina, 2016). È stato poi riportato come i deficit di riconoscimento facciale, in bambini ASD, non possano essere attribuiti a una carenza nelle capacità cognitive generali, in quanto si è potuta osservare una minore correlazione tra le prestazioni a un compito di riconoscimento facciale e il livello di intelligenza generale (Klin et al., 1999). In base a queste considerazioni, risulta di centrale importanza la comprensione dei meccanismi di base al riconoscimento del viso nella sindrome dello spettro autistico, con lo scopo di identificare marcatori precoci per la diagnosi e ipotizzare adeguati interventi riabilitativi.

1.2.1 Disordine dello spettro autistico

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è una sindrome del neurosviluppo a insorgenza precoce e multifattoriale, caratterizzata dalla compromissione delle interazioni sociali e della comunicazione, da interessi ristretti e dalla presenza di comportamenti ripetitivi e stereotipati (APA, 2013). Sono state anche riportate precoci difficoltà di reciprocità socio-emotiva e nel comportamento non verbale, manifestate come anomalie nel contatto visivo, nel linguaggio del corpo e nella gestualità fino a una totale mancanza di espressioni facciali e di comunicazione non verbale che possono essere predittori di un successivo sviluppo di ASD (Franchini, 2018). Già in periodo prescolare è possibile rilevare anomalie nei comportamenti attentivi in bambini a forte rischio di autismo, come difficoltà a dirigere il focus attenzionale verso lo stesso target osservato da un adulto (Bruner, 1983), così come un'assenza o l'impovertimento della capacità di indicare oggetti per attirare l'attenzione

degli adulti. I bambini a basso rischio, invece, mostrano questo genere di comportamento nei confronti degli adulti già a 9 e 14 mesi (Baron-Cohen, 1995). E' importante sottolineare che nonostante i sintomi prodromici dell'ASD siano precoci e possano emergere prima dei 12 mesi di vita, ad oggi non esistono metodi diagnostici sufficientemente affidabili e adeguati a un'età così precoce (Rybakowsk et al., 2014). Infatti, l'ASD è considerato il più grave tra i disturbi del neurosviluppo, ma raramente viene diagnosticato prima dei tre anni, seppure l'esordio della sindrome si osservi proprio durante l'infanzia (Gillberg, 1990).

Generalmente, l'ASD viene diagnosticato tramite una valutazione dello sviluppo del linguaggio e del livello intellettuale, in particolare osservando disturbi della comunicazione e comportamenti stereotipati (Mukherjee, 2017). Secondo l'istituto superiore di sanità italiano (1° aprile 2022), un bambino su 77 in Italia ha una diagnosi di ASD. Le diagnosi si riferiscono a bambini d'età compresa tra i sette e i nove anni e si stima che siano in aumento grazie a una migliore formazione dei medici e alla definizione di criteri diagnostici più puntuali. Si stima inoltre che l'ASD interessi i maschi 4 volte in più delle femmine e che venga spesso diagnosticato in comorbidità con disturbi affettivi, ansiosi e disturbi da deficit dell'attenzione e iperattività.

Esistono studi di differenti tipologie che mirano ad indagare le principali cause alla base dell'eziologia e dello sviluppo di ASD. Ad esempio, sono state identificate diverse variazioni genetiche rare, incluse quelle ereditate ex novo, che correlano con la diagnosi di ASD e con caratteristiche dello spettro autistico (Bourgeron, 2015). Si stima che il contributo genetico all'eziologia dell'ASD vada dal 50% al 95%, tuttavia questo genere di osservazioni sono limitate ad una piccola popolazione (10%) di bambini con autismo, probabilmente a causa dei criteri diagnostici utilizzati per la valutazione clinica di ASD, i quali potrebbero non cogliere manifestazioni più sottili del disturbo (Colvert, 2015; Hallmayer, 2011). L'evidenza genetica descrive infatti l'ASD come una serie di condizioni che portano a manifestazioni comportamentali simili, caratterizzate però da molteplici e differenti cause e meccanismi fisiopatogenici (de la Torre-Ubieta, 2016).

Oltre alla componente genetica, esistono anche altri fattori di rischio per l'ASD, come l'età parentale avanzata e la nascita prematura. Secondo una review di Bolte e colleghi (2019) esistono vari fattori ambientali che possono avere un ruolo nello sviluppo di disturbi del neurosviluppo come l'esposizione prenatale all'inquinamento atmosferico, il breve intervallo tra due gravidanze, il ruolo dei nutrienti prenatali, delle condizioni metaboliche e dell'esposizione a sostanze. Anche l'esposizione in utero a diversi pesticidi, tossine,

infezioni e farmaci è stata associata allo sviluppo di autismo (Bolte et al., 2019). Un esempio rilevante è dato dall'esposizione all'acido valproico (VPA). L'assunzione di questo farmaco durante la gravidanza è infatti correlata a un aumento dell'incidenza di malformazioni del tubo neurale, come la spina bifida e l'esencefalia; e a un aumento significativo del tasso di problemi dello sviluppo, manifestati da una diminuzione in parametri relativi all'intelligenza verbale e a problemi della comunicazione tipici del disturbo dello spettro autistico (Nau et al., 1991; Ornoy 2009). Nello specifico, l'acido valproico è un antiepilettico e stabilizzatore dell'umore utilizzato per il trattamento del disturbo bipolare, dell'epilessia, dei disturbi dello spettro della schizofrenia e dell'emicrania (Lambert et al., 1975). Se assunto in gravidanza ha effetti teratogeni sul feto ed è associato allo sviluppo di ASD nei nati, come supportato da diversi studi longitudinali (Rasalam et al., 2005; Christensen et al., 2013).

1.2.2 Disordine dello spettro autistico e percezione dei volti

Nell'ASD si può osservare una generale anormalità nel comportamento sociale che comprende anche deficit nell'elaborazione e nel riconoscimento dei volti. Secondo una recente metanalisi di Griffin e colleghi (2021), che include un gran numero di studi relativi all'elaborazione dei volti, gli individui con ASD mostrano difficoltà nel processare informazioni relative ai volti, nel riconoscimento e nella discriminazione. Le alterazioni di questi processi potrebbero essere dovute a un malfunzionamento di strutture corticali e sottocorticali come l'amigdala, il giro fusiforme e il solco temporale superiore, di cui ad oggi non sono chiare le cause (Nomi e Uddin, 2015). Si ipotizza che ciò provochi una divergenza o un ritardo rispetto allo sviluppo tipico della specializzazione per stimoli socialmente rilevanti (Grice, 2005).

Secondo Johnson (2005), le peculiarità dello sviluppo del cervello sociale degli individui con ASD potrebbero dipendere dai meccanismi di orientamento sottocorticali, che indirizzano l'attenzione dei neonati verso stimoli visivi socialmente rilevanti e guidano la specializzazione dei circuiti responsabili di captare e elaborare gli stimoli sociali (Johnson, 2005). L'orientamento visivo dei neonati risulta dunque informativo rispetto la funzionalità dei meccanismi subcorticali che possono essere considerati precursori dello sviluppo sociale comune e la loro compromissione potrebbe impedire ai neonati di focalizzare l'attenzione su stimoli socialmente rilevanti interferendo, come si osserva nell'ASD, con la tipica specializzazione del cervello sociale (Bauman e Kemper, 2005; Grice 2005).

È stato osservato che nel primo mese di vita la preferenza per i volti declina per riemergere nel secondo mese (Morton e Johnson, 1991). A partire dai due mesi, diversi dati riportano l'integrità dei meccanismi sottocorticali in ASD (Shah et al. 2013), i bambini ASD sono generalmente in grado di prestare attenzione ai volti alla pari di bambini a basso rischio (Elsabbagh, 2013), è stato però osservato che il tempo di focalizzazione dell'attenzione verso gli occhi degli altri si riduce rispetto a bambini con sviluppo tipico (Jones, 2013). In questo periodo, l'esposizione agli stimoli visivi e sociali è molto intensa e le aree corticali iniziano a esercitare influenze sulle risposte agli stimoli sociali, tramite meccanismi di apprendimento compensatori. In questo periodo si assiste al progressivo passaggio di dominanza dai meccanismi sottocorticali a corticali; quindi, a due mesi può essere già difficile discriminare le componenti corticali e sottocorticali. Ulteriori risultati suggeriscono come i soggetti ad alto rischio di ASD presentino già alla nascita meccanismi sottocorticali alterati dai quali dipende l'orientamento innato verso i volti, i quali generano un input anomalo per i meccanismi corticali (Di Giorgio e colleghi, 2016). L'assenza della preferenza visiva precoce per gli stimoli sociali dei neonati ASD, rilevata pochi giorni dopo la nascita conferma l'idea che i meccanismi sottocorticali siano alterati e alterazioni nei meccanismi sottocorticali, i cui input porterebbero al graduale declino della via corticale causando il deficit di osservazione dello sguardo nei soggetti ASD (Di Giorgio 2016).

1.3 PULCINO DOMESTICO COME MODELLO SPERIMENTALE PER LO STUDIO DELL'ELABORAZIONE DELLE FACCE E DELLE PREDISPOSIZIONI SOCIALI

Come precedentemente menzionato, lo sviluppo della cognizione sociale dipende dal corretto orientamento nei confronti di stimoli sociali, che a sua volta risulta essere guidata da preferenze innate e spontanee (Johnson et al., 1991). Non solo l'alterazione di queste preferenze è stata documentata in bambini a rischio di sviluppo di ASD (Di Giorgio et al., 2016), ma come ampiamente documentato in letteratura, queste ultime sembrano essere meccanismi altamente conservati in termini evolutivisti, in quanto sono state osservate in varie specie filogeneticamente distanti dai mammiferi (Candland 1969; Guhl e Ortman 1953). Tra queste specie, è sicuramente di particolare rilevanza il pulcino di pollo domestico, altamente studiato grazie alle sue predisposizioni per stimoli sociali statici e dinamici (Rosa Salva et al., 2016; Rosa Salva et al., 2018; Bateson, 2000), oltre a ciò le predisposizioni sociali risultano chiaramente osservabili e distinte da altre forme di esperienza o di adattamento, come ad esempio l'imprinting. Si tratta di una specie precoce

in cui sistema visivo e motorio sono completamente sviluppati alla nascita, ciò permette l'osservazione del comportamento indipendentemente dalla presenza di un caregiver, inoltre, i pulcini domestici presentano buone abilità cognitive, capacità di apprendimento e un sistema visivo sviluppato che presenta, come nei bambini, una differenza di acuità visiva in favore della parte superiore dell'occhio che si ipotizza sia causa della preferenza per i volti (Schmid e Wildsoet 1998; Turati et al. 2002). Lo sperimentatore può inoltre, controllare l'esperienza visiva precoce dell'animale, facendo in modo che la schiusa avvenga al buio, lo sviluppo embrionale nell'uovo consente anche un buon controllo delle condizioni di incubazione come temperatura, umidità e esposizione alla luce. In aggiunta, i pulcini sono facili da reperire, poco costosi e poco difficoltosi da mantenere.

1.3.1 Elaborazione dei volti e preferenze sociali nei pulcini domestici

Nei pulcini, la preferenza innata per stimoli simili a galline (hen-like) è stata la prima predisposizione sociale scoperta tramite un compito comportamentale. Le tendenze spontanee ad avvicinarsi alle creature animate sono di grande valore adattivo, soprattutto per gli uccelli sociali nidifughi che hanno bisogno di reagire alla presenza di potenziali compagni sociali subito dopo la schiusa. Tuttavia, la natura degli stimoli che suscitano questa predisposizione non è completamente compresa. Le evidenze di preferenze spontanee per gli stimoli sociali sono emerse studiando l'imprinting filiale dei pulcini domestici. L'imprinting può essere influenzato da diversi elementi, come ad esempio le dimensioni, il movimento e la tridimensionalità. È stata inoltre osservata una predisposizione per gli oggetti naturalistici rispetto a quelli artificiali (Horn et al. 1985; Schulman et al., 1970; Cate, 1986; Klopfer, 1971). Entro 48 ore dalla schiusa, che coincide con il momento in cui i pulcini lasciano il nido e iniziano a seguire la chioccia, i pulcini mostrano una predilezione ad approcciare stimoli simili a galline (Guyomarc'h, 1974). La preferenza dimostrata dai pulcini sembra rivestire una funzione ecologica e suggerisce l'esistenza di rappresentazioni innate di stimoli sociali. Il momento in cui è possibile osservare la comparsa delle preferenze può essere influenzato da eventi ambientali come, ad esempio, l'aver avuto esperienza di stimoli visivi complessi (Johnson et al. 1985). Anche le regioni di testa e collo hanno un ruolo cruciale nella generazione delle preferenze spontanee, i pulcini infatti, preferiscono versioni manipolate e riassemblate (scrambled) di una chioccia impagliata, alla pari di una gallina impagliata integra, se la silhouette e la configurazione della gallina rimangono intatte, questo non si verifica quando le regioni di collo e testa non sono riconoscibili (Gray et al., 1980,

Johnson e Horn 1988). Questa preferenza inoltre non pare essere specie specifica, viene infatti preferita ugualmente una gallina a un'anatra impagliata e anche in questo caso le aree di testa e collo guidano la preferenza. Eppure, la preferenza non si mantiene quando viene utilizzato come stimolo un esemplare di predatore, un furetto impagliato, indicando come fattori di diverso genere limitino la generalità delle preferenze visive innate (Rosa-Salva, Mayer, 2019).

È interessante osservare come le basi neurali delle preferenze sociali innate siano differenti rispetto a quelle dell'imprinting, ad esempio, manipolazioni farmacologiche possono alterare l'imprinting dell'animale, senza però influenzare la preferenza spontanea verso uno stimolo hen-like (Davies et al. 1985). Uno studio di Bolhuis e colleghi (1986), rileva in aggiunta una dissociazione tra la preferenza per stimoli sociali e la preferenza per stimoli artificiali. Nello specifico, i pulcini che avevano ricevuto iniezioni di testosterone mostravano una preferenza maggiore per stimoli sociali, ma non per stimoli artificiali. L'imprinting con l'oggetto artificiale era invece compromesso dall'iniezione di una neurotossina noradrenergica. Nel complesso, questi risultati suggeriscono l'esistenza di diversi sistemi neurali alla base delle preferenze legate alla natura dello stimolo. In aggiunta, uno studio recente di Mayer e colleghi (2016) ha rilevato un'attivazione neuronale specifica per stimoli naturalistici di conspecifici rispetto ad oggetti meno naturalistici, nel mesopallio mediale intermedio (IMM), un'area rilevante per l'imprinting, e negli strati intermedi del tetto ottico, di cui si ipotizza il ruolo nell'elaborazione precoce degli stimoli sociali.

Per quel che riguarda la percezione dei volti, già pochi minuti dopo la nascita, i pulcini, come i bambini, possiedono un meccanismo di analisi configurazionale sensibile a schemi innati costituiti da blob ad alto contrasto disposti secondo un triangolo rovesciato immaginario (CONSPEC). Si suppone che questo meccanismo sia adeguato a supportare e ad orientarsi verso differenti tipologie di volto e che solo successivamente il meccanismo CONLERN si attivi per restringere la preferenza alla specie-specifica (Rosa-Salva e colleghi, 2010). Più precisamente, questa regolazione avverrebbe in seguito all'esposizione a volti di conspecifici, che porterebbe a distinguere quelle che sono le caratteristiche che appaiono con maggiore frequenza all'interno dell'ambiente in cui è inserito il pulcino (Johnson, 2005; ma vedi Turati et al., 2002). Tramite una serie di esperimenti, Rosa-Salva e colleghi (2010), hanno potuto osservare come pulcini privi di esperienze visive pregresse preferissero spontaneamente stimoli costituiti da una disposizione schematica simile a una faccia e fotografie di volti umani, rispetto a stimoli di controllo caratterizzati da altre proprietà

percettive potenzialmente rilevanti, come la distribuzione del colore o la composizione della frequenza spaziale (Rosa Salva et al., 2010, 2011). Nei pulcini, come nei neonati (Farroni et al., 2005), la preferenza spontanea per stimoli “face-like” è eliminata dall’inversione del contrasto suggerendo che la predisposizione per questo genere di stimolo sociale si sia adattata all’apparenza dei volti caratteristicamente riscontrata ad un tipo di illuminazione naturale che proviene dall’alto (Rosa Salva et al., 2012).

È stato osservato come la preferenza spontanea per i volti sia un comportamento lateralizzato. Infatti, i pulcini utilizzano preferenzialmente l’emisfero destro, quindi l’occhio sinistro nelle risposte sociali e anti-predatorie. La risposta predatoria del pulcino si attiva ad esempio in base alla presenza di occhi e alla polarità di contrasto di uno stimolo se il pulcino poteva utilizzare l’occhio sinistro (Rosa Salva et al., 2012). In sintesi, nei pulcini come nei bambini, si osserva la preferenza per stimoli simili ai volti solo se hanno polarità coerente con un’illuminazione naturalistica proveniente dall’alto e l’emisfero destro sembra essere coinvolto in maniera preferenziale in questo genere di elaborazione.

Ad oggi, i dati raccolti indicano come, in realtà, i meccanismi che forniscono pre-rappresentazioni su cui si basa l’acquisizione di conoscenze successive non siano indipendenti dall’esperienza, ma vengano selezionati, attivati e regolati da influenze ambientali (Mehler e Dupoux, 1994). Secondo diversi studi, ad esempio, la preferenza nei confronti di una gallina impagliata emerge solo dopo che i pulcini sono stati stimolati con esperienze particolari, non specificatamente legate agli stimoli visivi utilizzati durante i test (Bolhuis, Johnson, & Horn, 1985; Egorova & Anokhin, 2003; Horn, Bolhuis, & Hampton, 1995; Johnson, Bolhuis, & Corno, 1985). Attività motoria, stimolazione acustica ed esposizione a schermi sono esperienze efficaci se avvengono all’interno di una specifica finestra temporale, tra le 24 e le 36 ore dopo la schiusa (Bolhuis et al., 1989; Bolhuis & Horn, 1997; Davies, Johnson, & Horn, 1992; Johnson, Davies, & Horn, 1989). Esistono dunque dei periodi critici, durante specifiche fasi ontogenetiche, in cui differenti fattori esterni multimodali hanno particolare influenza sullo sviluppo cognitivo, sociale e neurale. Questi periodi possono inoltre a loro volta modulati da influenze ambientali o genetiche (Bodin et al., 2011 - per la distinzione tra periodi sensibili e critici; Dehorter & Del Pino, 2020; Knudsen, 2004).

1.3.2 Organizzazione del sistema visivo avicolo e aree specifiche per il riconoscimento delle facce

Le evidenze provenienti dall'analisi delle connessioni e dei microcircuiti cerebrali degli uccelli suggeriscono come abbiano sviluppato proprietà neurali simili ai mammiferi in maniera convergente o parallela, sulla base di circuiti preservati filogeneticamente da antenati comuni. Uccelli e mammiferi, dunque, sono classi di vertebrati che si sono evolute con architetture palliali molto simili, e con funzionalità comparabili (Güntürkün et al., 2021). A differenza degli umani e dei primati non umani, le aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione del volto sono poco conosciute nelle specie aviarie. In generale l'encefalo degli uccelli è organizzato in maniera diversa rispetto a quello dei mammiferi. Il telencefalo dorsale è detto pallium aviario (75% del telencefalo aviario), mentre il telencefalo ventrale è noto come subpallio (Jarvis et al., 2005). Nelle specie aviarie, l'omologo della neocorteccia dei mammiferi è costituito dalla cresta ventricolare dorsale (dorsal ventricular ridge, DVR) ovvero una massa nucleare sporgente nel ventricolo e una delle principali componenti del pallium aviario.

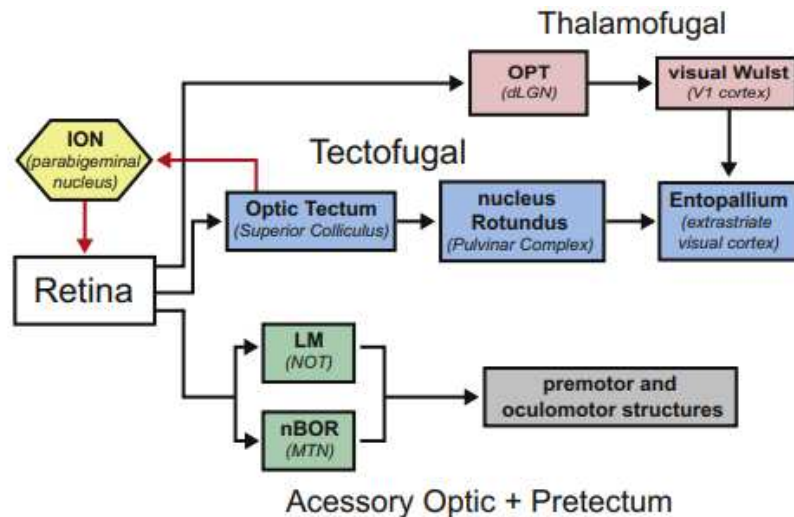


Figura 1 - Schema dei tre percorsi visivi principali negli uccelli e strutture corrispondenti dei mammiferi (OPT: nucleo ottico principale talami; dLGN: nucleo genicolato laterale dorsale; v1: corteccia visiva primaria; IONE: nucleo istmoottico; nBOR: nucleo della radice ottica basale; MTN: nucleo terminale mediale; LM: nucleo lentiformis mesencefalico; NOT: nucleo del tratto ottico) - (Rosa Salva et al., 2015)

Esistono numerose ricerche che evidenziano come il sistema visivo aviario sia ben sviluppato e paragonabile a quello dei mammiferi. Gli uccelli mostrano una superba percezione del colore e ampia risoluzione spaziale (Hodos, 1993; Frost e Sun, 1997; Güntürkün, 2000). L'elaborazione visiva è altamente distribuita nel proencefalo aviario, in quanto le diverse caratteristiche visive vengono analizzate in zone fisicamente distinte che lavorano parallelamente. Questo meccanismo è simile alla segregazione funzionale delle reti dorsali e ventrali della corteccia dei mammiferi (Shimizu et al. 2010).

Nelle specie che presentano occhi posizionati lateralmente, le fibre retiniche di ciascun occhio decussano completamente a livello del chiasma ottico e raggiungono il tetto ottico (TeO) situato nel mesencefalo, le cui proiezioni giungono al nucleo rotundus (OPT), il nucleo principale del talamo dorsale, e termina nel Wulst visivo (Karten e Hodos, 1970; Benowitz e Karten, 1976; Husband e Shimizu, 1999; Laverghetta e Shimizu, 2003; Krütfeldt e Wild, 2004, 2005, Deng e Roger, 1998). Questa prima via visiva, detta via tetto-fugale, svolge un ruolo fondamentale nella elaborazione degli stimoli visivi; danni a vari livelli di questo circuito provocano effetti distruttivi in compiti visivi che coinvolgono la discriminazione di colore, di luminosità e pattern (Hodos, 1993). Rispetto ai mammiferi, queste regioni paiono essere funzionalmente omologhe al sistema extra-geniculo-striatale (Nguyen et al., 2004; Butler e Hodos, 2005). TeO e OPT ricevono quindi solo afferenze retiniche controlaterali a causa della decussazione completa dei nervi ottici; tuttavia, i neuroni di OPT proiettano sia al Wulst visivo ipsilaterale che a quello controlaterale a causa di una decussazione parziale delle sue afferenze a livello della decussazione sopraottica (SODd) (Deng e Roger, 1998). Le proiezioni del OPT raggiungono poi l'entopallio (ENTO) centrale, un'area visiva primaria simile alla corteccia extrastriata dei mammiferi, da cui le informazioni viaggiano verso aree visive associative (Güntürkün et al., 2020). Nel complesso, il tetto ottico rappresenta uno dei principali centri di elaborazione visiva negli uccelli (Shimizu e Karen 1993; Wylie et al. 2009) e ha funzioni omologhe al collicolo superiore dei mammiferi (Sewards e Sowards, 2002), a cui si associano le basi neurali del meccanismo CONSPEC identificato da Johnson (2005).

Omologhe al complesso del nucleo genicolato laterale (LGN) e alla corteccia visiva primaria (V1) dei mammiferi (Butler e Hodos 2005; Reiner et. al. 2005), sono invece le strutture della seconda via visiva: la via talamo-fugale, la quale comprende le connessioni che partono dalla retina e giungono nell'area dorsale dei nuclei genicolati laterali controlaterali (GLd), i quali inviano a loro volta proiezioni bilaterali al Wulst visivo, situato nella regione dorsale o dorso frontale del pallio. Il Wulst è suddiviso in tre zone funzionali: la zona anteriore, di

ridotte dimensioni e specifica per il movimento; la zona intermedia specifica per informazioni di tipo somatosensoriale e la zona posteriore, la più estesa, detta wulst visivo (Gunturkun et al., 2020). Un'ulteriore via comprende i nuclei accessori del sistema ottico (AOS) e il pretetto (Butler e Hodos 2005), questa via è altamente conservata nei vertebrati, importante per l'analisi del flusso ottico, per la produzione della risposta optocinetica responsabile della postura e per stabilizzare i movimenti oculari (Giolli et al., 2005; Simpson, 1984). Inoltre, alcuni nuclei del pretetto, assieme al tetto ottico, responsabile delle risposte a stimoli in movimento, sembrano essere coinvolti nelle predisposizioni innate che richiedono risposte motorie rapide, in particolare, lesioni a queste strutture portano a difficoltà di discriminazione tra prede e predatori (Rosa Salva et al. 2015).

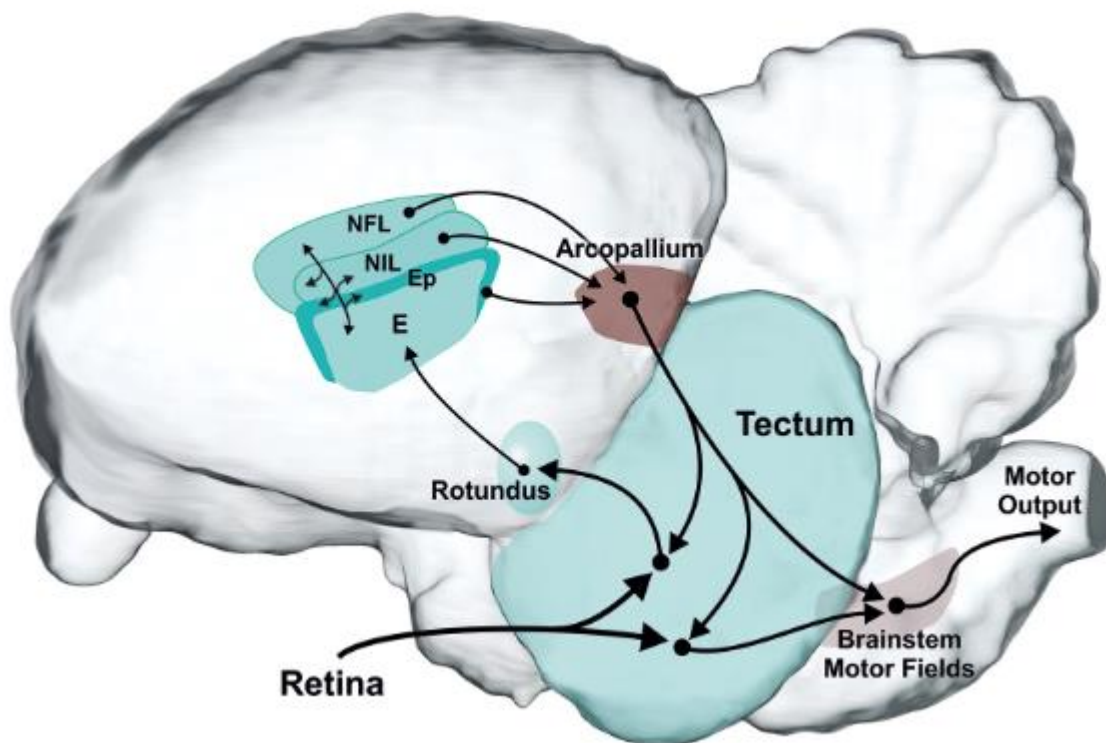


Figura 2 - Rappresentazione schematica della via visiva tetto-fugale aviaria (Gunturkun et al., 2020)

1.3.3 Basi neurali e lateralizzazione delle predisposizioni sociali

Le differenze strutturali e funzionali tra gli emisferi sono diffuse anche nel regno animale, la lateralizzazione è dunque una caratteristica anche del cervello degli uccelli e può essere osservata tramite le sue ripercussioni sul comportamento, inibendo farmacologicamente un emisfero, oppure testando l'animale monocularmente (Vallortigara e Rogers 2005; Frasnelli et al. 2012).

Dalla letteratura, il sistema dell'occhio sinistro, che comprende l'occhio sinistro e le sue connessioni controlaterali con l'emisfero destro, ha un ruolo preferenziale nella costruzione di rappresentazioni spaziali (Rashid & Andrew, 1989; Vallortigara 2000; Regolin et al. 2004), si focalizza su segnali attenzionali ampi, controlla la paura, le risposte di fuga e la risposta alla novità (Andrew 1991; Vallortigara & Andrew 1994). L'occhio sinistro è utilizzato in maniera preferenziale per l'elaborazione delle informazioni spaziali. In particolare, i pulcini lo adoperano preferenzialmente in compiti di orientamento con marcatori visivi (Rashid e Andrew, 1989).

Il sistema dell'occhio destro, costituito dall'occhio destro e dalle proiezioni all'emisfero controlaterale sinistro, si occupa invece del riconoscimento delle caratteristiche dell'obiettivo e della rappresentazione di segnali di riferimento locali per la corretta individuazione di un target nello spazio (Tommasi & Vallortigara 2001). I pulcini domestici e piccioni, ad esempio, sono maggiormente efficaci nella ricerca di cibo quando sono in grado di utilizzare l'occhio destro (Mench, Andrew et. al., 1986), inoltre i piccioni inoltre ritengono più a lungo modelli visivi già visti in precedenza (von Fersen et al., 1990). In generale, l'emisfero destro è coinvolto nel riconoscimento di altri individui e delle caratteristiche specifiche degli oggetti, come forma e colore (Daisley, 2008) ovvero caratteristiche cospicue e facili da memorizzare che aiutano a discriminare e riconoscere i conspecifici (Vallortigara, 1992), mentre l'emisfero sinistro separa quindi gli stimoli rilevanti da quelli distraenti permettendo la corretta distinzione dei segnali (Mench, Andrew et. al., 1986).

Anatomicamente parlando, negli uccelli si osserva una quasi completa decussazione delle fibre del nervo ottico; quindi, ogni occhio invia la maggior parte delle informazioni visive all'emisfero controlaterale (Cowan et al. 1961; Butler e Hodos 2005), mentre le commessure ippocampali, anteriori, tettali e posteriori consentono la connessione tra i due emisferi, nonostante l'assenza di una struttura simile al corpo calloso dei mammiferi (Mihirshahi, 2006). Gli uccelli sono in grado di utilizzare gli occhi in maniera indipendente e l'uso spontaneo dell'occhio permette di distinguere le differenti specializzazioni emisferiche, in quanto si ipotizza che i processi analitici e comportamentali vengano svolti in maniera automatica dall'occhio più idoneo a svolgere le diverse attività.

La ricerca ha rivelato come esistano determinati fattori pre-natali in grado di influenzare lo sviluppo della lateralizzazione neuroanatomica nei pulcini. L'esposizione embrionale alla luce attraverso il guscio dell'uovo, ad esempio, provoca una serie di meccanismi a cascata che portano a differenti pattern di sviluppo e di comportamento dovuti a un diverso grado di

lateralizzazione, rispetto a pulcini incubati al buio. In questi ultimi, ad esempio, non è possibile osservare asimmetrie della decussazione sopra ottica (Rogers e Sink 1988; Rogers e Deng 1999). A livello ontogenetico, l'esposizione embrionale alla luce, si è dimostrata determinante per la lateralizzazione di funzioni cerebrali come la copolazione e l'esecuzione di compiti di discriminazione visiva (es. pebble floor task) (Rogers e Sink 1988; Rogers 1990; Rogers e Bolden 1991; Deng e Rogers 1997; Rogers e Deng 1999; Dharmaretnam e Rogers 2005; Daisley et al. 2010).

Si ipotizza che questo effetto sia causato dalla posizione dell'embrione all'interno dell'uovo. Durante le ultime fasi dello sviluppo, l'embrione di pollo è infatti orientato all'interno dell'uovo in maniera che l'occhio destro riceva luce attraverso il guscio; mentre l'occhio sinistro rimane coperto dal corpo (Kuo 1932). L'esposizione alla luce durante questo periodo critico porterebbe dunque ad una riorganizzazione neurale asimmetrica dei lati del sistema visivo (Güntürkün e Ocklenburg 2017), similmente a come accade nell'ambiente naturale (Buschmann et al. 2006). A maggior riprova di questa ipotesi, è possibile invertire lo sviluppo asimmetrico coprendo l'occhio destro e stimolando l'occhio sinistro (Roger, 1990). L'intervallo critico, all'interno del quale la stimolazione luminosa ha un effetto sulla lateralizzazione copre i giorni 19 e 20 dello sviluppo embrionale, ed è stato osservato come siano necessarie dalle 2,5 alle 6 ore di esposizione per stabilizzare la normale direzione della lateralizzazione, senza che possa essere modificata da occlusioni successive dell'occhio destro (Roger, 1990). L'asimmetria visiva dovuta dall'esposizione alla luce persiste solo per le 3 settimane successive alla schiusa (Rogers e Sink 1988), nonostante ciò, alcune conseguenze persistono fino all'età adulta. In generale, nei pulcini l'effetto dell'esposizione alla luce influisce principalmente sulla lateralizzazione anatomica del percorso visivo talamofugale.

Negli embrioni di pulcino domestico, l'esposizione alla luce induce inoltre la formazione di asimmetrie neuroanatomiche nella forza delle proiezioni visive che collegano il talamo al Wulst visivo. E' noto che il Wulst visivo destro riceva maggiori informazioni bilaterali dai due occhi rispetto a quello sinistro (Rogers e Deng, 1999), tuttavia uno studio recente ha evidenziato come la luce induca altre forme di lateralizzazione che colpiscono direttamente il Wulst sinistro, a causa della stimolazione embrionale dell'occhio controlaterale, l'esposizione alla luce influisce quindi sulla maturazione delle unità visive di entrambi gli emisferi (Costalunga et al., 2022).

Nonostante il ruolo essenziale dell'esposizione alla luce, è possibile osservare un certo livello di lateralizzazione anche nei pulcini incubati al buio, sia a livello comportamentale, che a livello di attivazione neurale, definita tramite la quantificazione degli Immediate Early Genes. Morandi-Raikova, Danieli e collaboratori (2021) hanno ipotizzato che questi effetti potrebbero dipendere dalla lateralizzazione della via tetrofugale, avvenuta indipendentemente dall'esposizione alla luce. Tramite l'analisi di sottopopolazioni neuronali entopalliali di pulcini incubati al buio, gli autori hanno potuto infatti rilevare una maggiore densità di neuroni positivi alla parvalbumina nell'emisfero destro nell'entopallio, suggerendo un potenziale ruolo nell'elaborazione cerebrale lateralizzata di uccelli incubati al buio.

Nel pulcino, dunque, è possibile osservare forme sia di lateralizzazione indotte dalla luce ma anche casi di asimmetrie indipendenti da essa (pulcini incubati alla luce: Vallortigara e Andrew 1991, 1994; Dharmaretnam e Rogers 2005; Rosa Salva et al. 2007, 2012; Daisley et al. 2010; Rugani et al. 2015; Pulcini incubati al buio: Vallortigara et al. 2001; Mascetti e Vallortigara 2001; Deng e Rogers 2002; Chiandetti, 2011; Chiandetti et al. 2013; Chiandetti e Vallortigara 2019).

1.3.4. Studio dell'autismo con modelli animali

La complessità del comportamento sociale umano, e le limitazioni che gli studi sull'uomo impongono, portano alla necessità di utilizzare modelli animali, necessari anche per indagare la natura dei meccanismi cruciali per l'orientamento sociale e il loro ruolo nello sviluppo sociale atipico. Data la documentata eterogeneità di sintomi e delle cause genetiche finora accertate nella sindrome dello spettro autistico, i modelli animali risultano particolarmente utili per l'analisi dei meccanismi biologici alla base delle alterazioni comportamentali rilevabili nel disturbo, consentendo l'individuazione di marcatori precoci per l'individuazione di soggetti a rischio e la costruzione di interventi terapeutici precoci (Markram et al. 2007). I criteri comunemente utilizzati per convalidare un modello animale sono: la "construct validity", ovvero un'analogia strutturale con la causa della malattia, e la "face validity", ovvero l'analogia con i sintomi della malattia umana (Chadman et al., 2008). Inoltre, i sintomi comportamentali, la patologia neuroanatomica, le risposte neurofisiologiche e le anomalie neurochimiche, anche conosciuti come *endofenotipi*, sono componenti delle malattie che possono essere manipolate negli animali. Pertanto, per costruire un modello animale adeguato, i test vengono ripetuti per generare profili longitudinali appropriati in base all'età, e ai singoli endofenotipi della malattia. La sindrome dello spettro autistico, viene

diagnosticata in base a tre criteri comportamentali, caratterizzati da un disturbo dell'interazione sociale come sintomo primario (Chadman et al., 2008), per la generazione di un buon modello, bisogna quindi puntare alla riproduzione del deficit sociale con una tipologia di animale che mostra caratteristiche e predisposizioni sociali paragonabili a quelle che normalmente possono essere osservate nella globalità della popolazione. Le alterazioni delle preferenze sociali precoci osservate nei bambini ad alto rischio. Nonostante siano tassonomicamente lontani dall'uomo, come riportato nei paragrafi precedenti, i pulcini domestici dimostrano di essere guidati da predisposizioni sociali precoci omologhe a quelle umane. Le loro traiettorie evolutive di socializzazione risultano simili e la possibilità di analizzare l'effetto di alterazioni dei circuiti sociali a livello comportamentale nei pulcini li rende modelli animali ideali allo studio dei meccanismi deficitari osservati nei bambini ad alto rischio di ASD (Di Giorgio et al., 2016).

Come osservato in studi epidemiologici a lungo termine su ampi gruppi di bambini, l'esposizione all'acido valproico durante lo sviluppo embrionale è correlato al rischio di insorgenza di ASD (Rasalam et al., 2005; Christensen et al., 2013), grazie a questi dati l'esposizione a VPA è stata implementata per riprodurre le caratteristiche di ASD in diversi modelli animali, tra cui il pulcino domestico. Studi effettuati su questi animali hanno dimostrato come l'esposizione a varie dosi di VPA durante l'embriogenesi induca alterazioni di diversi aspetti del comportamento sociale (Nishigori et al., 2013).

L'acido valproico (VPA, valproato) è un anticonvulsivante e stabilizzante dell'umore utilizzato per il trattamento dell'epilessia, del disturbo dello spettro della schizofrenia, dell'emicrania e del disturbo bipolare (Lambert et al., 1975). Il meccanismo d'azione del valproato, non ancora completamente noto, porta a un aumento dell'acido gamma aminobutirrico (GABA) e di conseguenza a un maggiore effetto inibitorio attraverso diversi meccanismi: agisce sulle GABA transaminasi e su altri enzimi per il metabolismo del GABA (Johannessen, 2000, Nicolini e Fahnestock, 2018); attraverso l'inibizione dei canali del sodio (Abdelsayed e Sokolov, 2013). Il valproato agisce anche attraverso l'inibizione diretta dell'istone deacetilasi (HDAC), causando un'interferenza alla normale deacetilazione della cromatina e bloccando la trascrizione genica (Sinha et al., 2021). L'esposizione embrionale a VPA influisce sulla neurogenesi (Kataoka et al., 2013; Li et al., 2016; Sakai et al., 2018; Zhao et al., 2019; Cui et al., 2020; Sawada et al., 2021) e altera l'espressione genica, influenzando sullo sviluppo del sistema serotoninergico (Jacob et al., 2014; Messina et al., 2020) e causando uno squilibrio tra eccitazione e inibizione cerebrale (Rinaldi et al., 2007;

Gogolla et al., 2009; Banerjee et al., 2013; Nagode et al., 2017). L'effetto del GABA, in particolare, sarebbe necessario per la maturazione del cervello in via di sviluppo, di conseguenza alterazioni dei livelli di questo neurotrasmettitore avrebbero un'influenza negativa sullo sviluppo dei circuiti neurali e portare al successivo manifestarsi di comportamenti simile all'autismo (Ojeda e Avila, 2019). Un'altra ipotesi è che VPA possa causare sintomi dell'ASD tramite alterazioni nella segnalazione Wnt, fondamentale per la differenziazione in neuroni e per il patterning della corteccia cerebrale (Nicolini e Fahnstock, 2018).

Ad oggi, non esistono marcatori biologici specifici per l'ASD. Diversi studi hanno però individuato una serie di alterazioni a carico di diversi circuiti e sistemi neurotrasmettitoriali associati a ASD. Per esempio, è stato osservato che durante la gestazione, la somministrazione di acido valproico (350 mg/kg), porta, nei ratti, a nidiate con anomalie anatomiche quali: un minor numero di neuroni nei nuclei motori del nervo cranico e irregolarità nel cervelletto, analogamente a quanto osservato in pazienti ASD (Rodier et al., 1997). Risulta però necessario affidarsi all'osservazione del comportamento (face validity) ed essere in grado di valutare la validità di un modello animale rispetto a popolazioni di riferimento (Crawley, 2004). È possibile misurare la tendenza degli animali ad avvicinarsi a un conspecifico tramite il test "three chamber", un protocollo ideato per valutare la preferenza per stimoli sociali e stimoli non sociali presentati in condizioni di rilevanza comparabile (Rein et al., 2020). Il soggetto viene inserito all'interno di un apparato alle cui estremità si delineano due aree: una libera e l'altra occupata da una gabbia con un altro animale estraneo. In base al tempo passato dal soggetto nelle zone limitrofe delle due aree è possibile inferire quindi la preferenza nei confronti degli stimoli sociali. Utilizzando questo paradigma, Crawley (2004) ha osservato come i topi esposti ad acido valproico (600mg/kg) trascorrono significativamente più tempo nell'area vuota, dimostrando scarso interesse per lo stimolo sociale in confronto a topi che avevano ricevuto un'iniezione di veicolo che trascorrevano la maggior parte del tempo nell'area centrale o nell'area del topo estraneo. Anche nei ratti, esposti a VPA durante il 12.5 giorno di gestazione, sono stati riscontrati sintomi comportamentali come una maggiore latenza e un minor numero di esplorazioni sociali, un aumento dell'attività locomotoria stereotipata e una minore sensibilità spinale e soprastinata agli stimoli non dolorosi ed una minore capacità di attenzione e elaborazione delle informazioni. Altri studi hanno anche dimostrato come ratti esposti a VPA siano caratterizzati da un peso minore, un ritardo nella maturazione motoria e da problematiche

nei comportamenti sociali legati all'olfatto (Schneider e Przewlocki, 2005; Rouillet et al., 2010). I roditori rappresentano quindi un modello che sembra riprodurre adeguatamente i sintomi comportamentali dell'ASD; tuttavia, non risultano particolarmente adatti per lo studio dei comportamenti sociali complessi e delle predisposizioni sociali precoci; al contrario il pulcino domestico (*Gallus gallus domesticus*), essendo una specie precoce, potrebbe essere più indicato per indagini di questo tipo.

Le prime prove che riportano l'influenza dell'esposizione embrionale a VPA derivano da uno studio di Nishigori e colleghi (2013), in cui veniva osservato il comportamento aggregativo nel terzo giorno di vita di pulcini allevati in gruppo e esposti a brevi periodi di luce durante i primi due giorni precedenti al test. I pulcini esposti a VPA mostravano infatti una minor propensione a riunirsi al gruppo e un numero inferiore di vocalizzazioni rispetto ai pulcini di controllo. In linea con queste evidenze, secondo un differente studio, pulcini nati da uova esposte al VPA mostrano una riduzione dei comportamenti di ricerca sociale e un deficit di riconoscimento dei conspecifici familiari, ovvero di cui i pulcini avevano già avuto esperienza, alla terza settimana dopo la schiusa (Zachar et al., 2019). Oltre agli effetti sul comportamento sociale, l'esposizione a VPA influisce anche sulle predisposizioni sociali, infatti i pulcini esposti a VPA non mostrano una chiara preferenza nei confronti di uno stimolo costituito da una gallina impagliata, rispetto a un supporto costituito da parti di un'altra chiocchia aggregate in maniera casuale, come avviene per il gruppo di controllo (Sgadò et al., 2018). Gli effetti del valproato possono essere osservati fino alla terza settimana dopo la schiusa e non sembrano avere influenza sull'attività motoria o sul livello di stress dei pulcini né sulla formazione di memoria per uno stimolo avversivo o sulla discriminazione dei colori (Nishigori et al., 2013; Sgadò et al., 2018; Zachar et al., 2019). In aggiunta, non sembrano esserci differenze nelle capacità di imprinting tra i due gruppi, in quanto i pulcini di entrambi i gruppi preferiscono uno stimolo al quale erano stati precedentemente esposti prima della fase di test (Sgadò et al., 2018). Durante le prime tre settimane di vita, dunque, l'esplorazione sociale e il riconoscimento di conspecifici risultano essere i processi principalmente compromessi, suggerendo una buona rilevanza di questo modello animale nell'ASD.

Oltre alla preferenza per i conspecifici, è stata indagata anche la predisposizione verso altre tipologie di stimoli sociali. Ad esempio, Lorenzi e collaboratori (2018) hanno dimostrato differenze significative in pulcini esposti al VPA nella scelta spontanea tra uno stimolo che si muoveva a velocità costante e uno che variava nella velocità.

Per quanto concerne il riconoscimento delle facce, è stato ipotizzato come disturbi precoci di questi meccanismi, nei neonati, possano fungere da biomarcatori di deficit sociali e di ASD. Adiletta e colleghi (2021) hanno dimostrato come anche i pulcini esposti a VPA perdano la preferenza spontanea per stimoli schematici “face-like”, viene riportato infatti come questi trascorrono una maggiore quantità di tempo nei pressi e ad esplorare uno stimolo “non face like”.

In generale, le evidenze ottenute dalle ricerche con i pulcini esposti al valproato riportano alterazioni del comportamento sociale che sono state riscontrate anche in bambini con ASD e in studi che hanno come obiettivo l'identificazione di differenze visive tra neonati a basso e alto rischio per DSA. I neonati ad alto rischio trascorrevano infatti un tempo maggiore a fissare stimoli non sociali (Di Giorgio et al., 2016).

2. OBIETTIVI E IPOTESI

Come discusso nei capitoli precedenti, i neonati umani, di scimmia e i pulcini domestici appena nati mostrano predisposizioni innate nei confronti di stimoli sociali come rappresentazioni schematiche di volti o pattern di movimenti biologici (Di Giorgio et al. 2017; Rosa Salva et al. 2010). I volti, in particolare, veicolano importanti informazioni biologiche e forniscono indizi che aiutano a distinguere gli individui gli uni dagli altri (Johnson et al., 1991; Sugita, 2008; Rosa-Salva et al., 2010; Rosa-Salva et al., 2011), per questo motivo le capacità spontanee di identificazione, riconoscimento e apprendimento relative ai volti costituiscono un importante pilastro per la cognizione e il comportamento sociale. Esistono inoltre evidenze di come queste componenti siano distribuite in maniera asimmetrica tra i due emisferi cerebrali, con un maggiore coinvolgimento dell'emisfero destro (Daisley, 2008, Vallortigara, 1992). Tuttavia, alcuni sindromi e disordini del neurosviluppo, come ad esempio l'ASD, presentano alterazioni di questi meccanismi (Corrow et al., 2016; Langdell, 1987). L'incidenza e la prevalenza di ASD, così come il suo impatto sociale, sono in aumento a livello globale (Chiarotti e Venerosi, 2020; McDonald e Poll, 2010, Blaxill et al., 2022), per queste ragioni risulta sempre più utile comprendere quali siano le basi neurali e i meccanismi alterati che sottostanno ai sintomi classicamente osservabili nell'ASD e si rende dunque necessario l'utilizzo di modelli animali. I pulcini domestici risultano particolarmente interessanti per le indagini nel campo della cognizione sociale in quanto si tratta di animali altamente visivi e sociali (Over e Moore, 1981; Lisney et al., 2011), facili da gestire in laboratorio, precoci e che possono essere facilmente trattati farmacologicamente durante lo sviluppo embrionale (Bednarczyk et al., 2021). Studi precedenti svolti sul pulcino di pollo domestico confermano inoltre come l'esposizione embrionale all'acido valproico induca alterazioni comportamentali, influenzando sulla capacità di prestare preferenzialmente attenzione agli stimoli sociali (Nishigori et al., 2013, Sgadò et al., 2018; Lorenzi et al., 2019; Zachar et al., 2019, Adiletta et al., 2021).

L'obiettivo di questo studio è di utilizzare il pulcino di pollo domestico come modello per indagare il fenomeno della lateralizzazione relativamente ai meccanismi di orientamento sociale precoci nei confronti di stimoli visivi simili ai volti (*face-like*) e la presenza di alterazioni nella lateralità in un modello animale di ASD ottenuto tramite l'esposizione embrionale al VPA. L'analisi estende lo studio di Adiletta e collaboratori (2021) sulle preferenze spontanee degli stimoli simili ai volti utilizzando un differente apparato sperimentale con stimoli digitali. Nello specifico, i pulcini, suddivisi in gruppo sperimentale

(esposto a VPA) e controllo sono stati testati tramite un paradigma di preferenza spontanea rispetto a due stimoli (*face vs non-face*). Successivamente è stato valutato il grado di lateralizzazione del comportamento di preferenza spontanea tramite l'analisi del campo visivo realizzata sulle registrazioni video dei test di preferenza spontanea (Zanon et al., 2021). Sulla base delle conoscenze attuali, entrambi gli emisferi cerebrali sono coinvolti in maniera differente nell'elaborazione degli stimoli sociali, con un ruolo preponderante da parte dell'emisfero destro per il riconoscimento di altri individui (Daisley, 2008; Vallortigara, 1992). In questo studio ipotizziamo una differenza in termini di preferenza di utilizzo del campo visivo sinistro come indice di lateralizzazione in un compito di preferenza spontanea per stimoli sociali.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Condizioni di allevamento e procedura di iniezione embrionale

Le uova fresche, appena fecondate, di pulcino domestico (*Gallus gallus domesticus*) del ceppo Ross 308 (Aviagen) sono state ottenute da un'azienda locale (Agricola Berica, Montegalda (VI), Italia). All'arrivo in laboratorio le uova sono state incubate in un incubatore al buio (FIEM srl, Italia) a 37 °C e con una percentuale di umidità relativa del 60%. I sostegni per le uova erano dotati di un sistema oscillante, con oscillazioni di 30° in cicli di 30 minuti.

Il primo giorno di incubazione è definito giorno embrionale 0 (E0). A E7, le uova della schiusa sono state suddivise in due condizioni. Il gruppo buio, mantenuto per tutta la durata dello sviluppo embrionale e fino al momento del test al buio; e il gruppo luce, il quale è stato esposto a luci led (led SMD 2835 Cod. F52-290-60821, Honglitronec [Hongli Zhihui Group Co., Ltd.] da 1340 lumen / metro, CCT (correlated color temperature) 2900-3000, assemblate in file parallele da 30 cm ciascuna, **402 lumen**, poste alla distanza di 11cm una dall'altra, a un'altezza di ~16 cm dal piano di appoggio delle uova) a periodi alternati di 12 ore di stimolazione luminosa e 12 ore di buio fino a E20, quando la luce veniva spenta per affinché l'animale schiudesse al buio e non avesse quindi alcuna esperienza visiva pregressa al momento del test.

Il trattamento farmacologico è stato effettuato a E14. Le uova di ciascuna condizione sono state suddivise in due gruppi: Gruppo di Controllo (CTRL, n=67), iniettati con soluzione veicolo e Gruppo sperimentale (VPA, n=61), iniettati con acido valproico in soluzione veicolo (sodio valproato, Sigma Aldrich, 35 µmoli).

Le iniezioni sono state eseguite seguendo precedenti protocolli di ricerca (Nishigori et al., 2013; Sgadò et al., 2018; Adiletta et al., 2021). Le uova sono state estratte singolarmente dall'incubatore e controllate con un test luminoso per accertare la vitalità dell'embrione e la posizione del sacco aereo. Dopo essere stato pulito con alcol etilico per eliminare eventuali residui, il guscio è stato perforato con un ago in corrispondenza del sacco aereo, ad ogni uovo è stata quindi somministrata una soluzione di 35 µmol di VPA (Sodio Valproato, Sigma Aldrich) in un volume di 200 µl di acqua per soluzioni iniettabili (Gruppo VPA). Il gruppo di controllo è stato iniettato seguendo la stessa procedura con 200 µl di veicolo (acqua iniettabile doppia distillata). Tramite il foro, la soluzione veniva quindi depositata sulla membrana corioallantoidea.

Dopo aver sigillato il foro con nastro adesivo le uova sono state riposte nell'incubatore fino al giorno E18, in cui venivano trasferite nell'incubatore da schiusa a 37,7°C con una percentuale di umidità relativa (UR) del 70%.

Il giorno della schiusa è stato definito come giorno post-schiusa 0 (P0). Dopo la schiusa i pulcini sono stati mantenuti nello stesso incubatore al buio fino al momento del test (P1). Per gli esperimenti comportamentali, i pulcini venivano prelevati dall'incubatore nell'oscurità completa, per evitare qualsiasi esperienza visiva, e posti in scatole di cartone nero per raggiungere l'apparato sperimentale e svolgere il test.

A P0, la notte prima del test comportamentale, i pulcini sono stati esposti a 180 minuti di stimolazione acustica, costituita da segmenti intermittenti musicali, ritmici e non ripetitivi, per stimolare l'emersione delle predisposizioni sociali, secondo protocolli utilizzati in studi precedenti (Mayer et al., 2016; Versace et al., 2017).

Sono state testate solo le schiuse che hanno raggiunto il criterio di qualità che corrisponde a una percentuale di schiusa $\geq 70\%$, calcolato in base al numero di pulcini del gruppo di controllo.

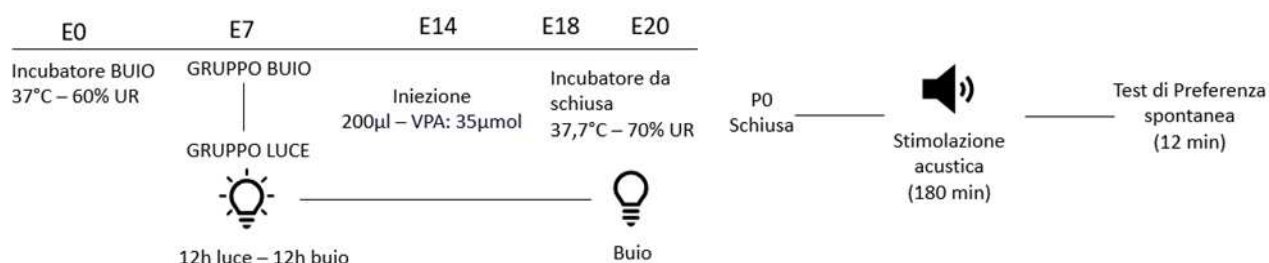


Figura 3 – Procedura sperimentale: le uova sono state suddivise a E7 tra la condizione buio e luce. La prima linea rappresenta il gruppo mantenuto per tutta la durata dello sviluppo embrionale al buio, mentre la seconda linea indica il gruppo esposto alla luce durante lo sviluppo (da E7 a E 20).

3.2 Approvazione etica

Tutti gli esperimenti sono stati condotti nel rispetto delle normative italiane ed europee e in accordo con le leggi comunitarie per il trattamento etico degli animali. Le procedure sperimentali sono state approvate dal Comitato Etico dell'Università di Trento e autorizzate dal Ministero della Sanità Italiano (autorizzazione numero 986/2016-PR).

3.3 Apparato e stimoli sperimentali

L'apparato sperimentale è costituito da un corridoio di legno con superficie bianca opaca, di 85 cm di lunghezza e 30 cm di larghezza, suddiviso in tre sezioni: una centrale e due laterali di scelta delimitate da due gradini. In corrispondenza delle sezioni di scelta, agli estremi del corridoio, sono posizionati due schermi per la presentazione degli stimoli. I pulcini, dopo essere depositati nella sezione centrale, sono lasciati liberi di esplorare il corridoio. La scelta dello stimolo viene definita quando il pulcino sale sul gradino di una delle due sezioni laterali. I due schermi su cui appaiono gli stimoli sono calibrati per avere stesse dimensioni e parametri di luminosità/oscurità. Per il test sono stati utilizzati due stimoli denominati rispettivamente stimolo "simile alla faccia" (face-like) e stimolo "non faccia" (no-face), coerenti con quelli descritti da Rosa Salva e colleghi (2010). Specificatamente, gli stimoli sono costituiti da silhouette grigie (#CCCCCC, valore RGB = (204,204,204) di 10cm x 5,6cm all'interno dei quali sono presenti tre macchie nere (quadrati di 1cm²). Nello stimolo face-like le macchie interne sono disposte a formare un triangolo invertito, con i due quadrati superiori in corrispondenza degli occhi e quello inferiore al bocca/becco (figura), per lo stimolo "no-face" invece i quadrati sono disposti centralmente rispetto alla silhouette, lungo la linea mediana. Le dimensioni sono riportate nell'immagine.

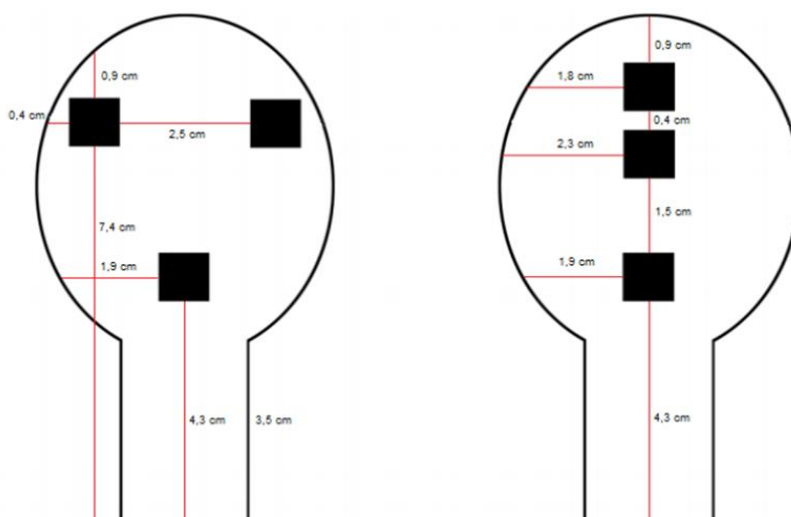


Figura 4 – Struttura degli stimoli

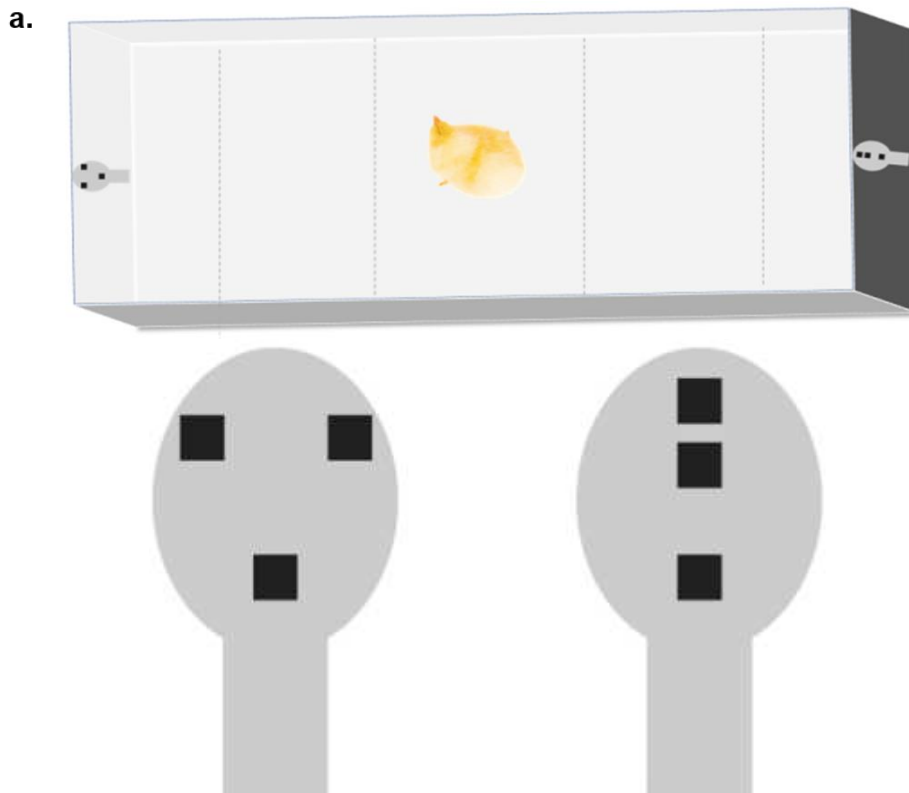


Figura 5 – Rappresentazione schematica dell'apparato utilizzato per il test di preferenza spontanea; il pulcino viene posizionato nel settore centrale e lasciato libero di muoversi per l'arena (a) e stimoli utilizzati per il test di preferenza spontanea (b).

3.4 Procedura di test e analisi video

Il giorno del test (P1) i pulcini sono stati estratti dall'incubatore nella completa oscurità e sono stati trasportati alla stanza del test tramite una scatola di cartone nera. Il posizionamento dell'animale nell'arena e degli stimoli sugli schermi è stato bilanciato per controllare la presenza di bias posizionali. Nel dettaglio, le condizioni potevano essere quindi di quattro tipi:

1. Pulcino con becco rivolto verso l'alto e stimolo target presentato a sinistra
2. Pulcino con becco rivolto verso l'alto e stimolo target presentato a destra
3. Pulcino con becco rivolto verso il basso e stimolo target presentato a sinistra
4. Pulcino con becco rivolto verso il basso e stimolo target presentato a destra

Le posizioni (verso l'alto, il basso, destra e sinistra) sono definite dalla posizione dello sperimentatore. Il test è di una durata complessiva di 12 minuti, durante i quali i movimenti del pulcino vengono osservati dallo sperimentatore tramite una videocamera posta sopra l'apparato sperimentale. Tutte le prove sono state completamente registrate.

Per l'analisi della lateralità dei pulcini, sono stati selezionati i video dei soggetti che durante il test di preferenza spontanea hanno scelto per primo lo stimolo "face-like". Ciascun video è stato analizzato automaticamente da una rete neurale artificiale in grado di estrarre da ogni fotogramma dei video la posizione degli occhi del pulcino. L'analisi è stata svolta con DeepLabCut (Mathis et al. 2018; Nath et al. 2019), strumento ampiamente utilizzato in etologia computazionale (Labuguen et al. 2021; Worley et al. 2019). Il programma descrive la posizione degli occhi in coordinate raccolte all'interno di un file CSV. I file CSV sono stati poi analizzati tramite il programma Visual Field Analysis (VFA, Zanon et al., 2021) che analizza automaticamente l'attività motoria della testa del pulcino individuando, per ogni frame, la posizione dell'occhio utilizzato dall'animale per osservare gli stimoli, si ottiene così la misura Laterale ovvero il numero totale di frame in cui lo stimolo viene analizzato con ciascun emicampo visivo monoculare (Destro e Sinistro) e Frontale, ovvero il numero totale di frame in cui lo stimolo viene analizzato binocularmente (**Figura 6**).

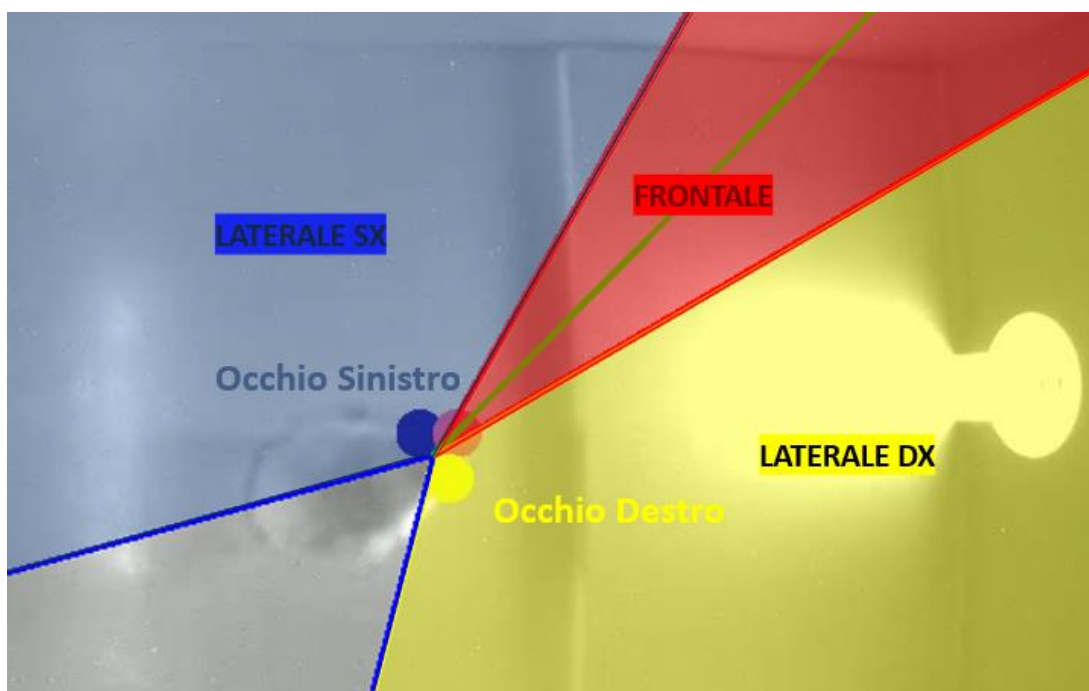


Figura 6 - Parametri Laterale e Frontale ottenuti tramite il programma Visual Field Analysis

3.5 Analisi statistiche

Per le analisi statistiche dell'esperimento comportamentali è stato inizialmente misurato il tempo trascorso dall'animale nelle tre diverse sezioni dell'apparato sperimentale: la sezione della faccia, della non faccia e la sezione centrale. È stato testato l'effetto del sesso (maschi e femmine) e del trattamento (CTRL e VPA) utilizzando l'analisi della varianza (ANOVA) seguita da test di comparazione multipla HSD di Tukey l'analisi degli effetti significativi e delle interazioni. È stata inoltre misurata la preferenza relativa nei confronti degli stimoli "face-like" utilizzando l'Indice di Preferenza, calcolato come di seguito:

$$\text{Indice di preferenza} = \frac{\text{Tempo nel settore FACCIA}}{(\text{Tempo nel settore FACCIA} + \text{Tempo settore NON FACCIA})}$$

I valori dell'Indice di Preferenza sono compresi in un intervallo tra 0 e 1, in cui "0" indica assoluta preferenza per lo stimolo "no face like" e "1" indica assoluta preferenza per la configurazione "face-like". Abbiamo inoltre utilizzato la statistica One-sample Student's t-test per valutare deviazioni significative dal caso del Punteggio di Preferenza.

In secondo luogo, è stato valutato l'effetto del trattamento (CTRL e VPA), del sesso (maschi e femmine), della condizione (Luce e Buio), della tipologia di stimolo (sociale o non sociale), sui dati ottenuti dall'analisi video tramite un modello misto che considera trattamento, sesso e condizione come fattori fissi tra i soggetti e l'utilizzo di ciascun occhio con misure ripetute (all'interno del soggetto con due livelli: destra e sinistra) per i valori Laterale, ovvero il totale di frame in cui lo stimolo viene analizzato con un determinato emicampo visivo monoculare (Destro o Sinistro) e su Frontale, ovvero il totale di frame in cui lo stimolo viene analizzato binocularmente. A seguire abbiamo effettuato un test Tukey di confronto a coppie per l'analisi degli effetti significativi e delle interazioni tra i fattori presi in considerazione. Abbiamo poi misurato la preferenza relativa dell'utilizzo degli occhi per ispezionare lo stimolo simile alla faccia tramite l'Indice di lateralizzazione sinistro calcolato dividendo la somma dei dati Laterale Sinistro per la somma dei dati Laterale Sinistro e Destro.

$$\text{Indice di lateralizzazione sinistro} = \frac{\text{Laterale Sinistro}}{(\text{Laterale Sinistro} + \text{Laterale Destro})}$$

I valori dell'Indice di lateralizzazione sinistro sono compresi in un intervallo che va da 0 a 1, con "0" nel caso di assoluta preferenza per osservazione laterale destra e "1" nel caso di assoluta preferenza per l'osservazione laterale sinistra. Abbiamo quindi utilizzato il test t-Student a un campione per la valutazione della divergenza dal caso dell'Indice di Preferenza.

L'alpha è stato settato a .05 per ogni test. Le analisi statistiche sono state eseguite con l'utilizzo di R studio.

4. RISULTATI

4.1 Analisi comportamentali della risposta per stimoli digitali “face-like”

Le prime analisi sono state realizzate sui dati relativi a sessantasei pulcini (41 maschi e 26 femmine) nati da uova incubate al buio. Ampliando i dati precedentemente pubblicati da Adiletta e colleghi (2021), questo esperimento introduce per la prima volta gli stimoli digitali, valutandone l'effetto sulle risposte di preferenza. Inizialmente è stata analizzata la risposta comportamentale spontanea di approccio allo stimolo sociale (face-like), in particolare valutando l'effetto del trattamento e del sesso sull'ammontare del tempo passato dagli animali nei diversi settori dell'apparato (Faccia, Centro, Non faccia) durante il test. I risultati dell'analisi della varianza (ANOVA) (**Tabella 7a**) indicano l'assenza di effetti significativi per fattori presi singolarmente come sesso e trattamento (Sex: $F_{(1,189)} = 0,0646$, $p = 0,799682$; Treatment: $F_{(1,189)} = 0,0876$, $p = 0,7767$), ma risulta significativo l'effetto del settore (Sector: $F_{(2,189)} = 104,6909$, $p = 2.2 \times 10^{-16}$). Anche l'interazione tra trattamento, sesso e settore è risultata significativa (Treatment:Sex:Sector: $F_{(2,189)} = 5.6306$, $p = 0.004214$). Per valutare le differenze all'interno dei singoli gruppi di trattamento e sesso nei diversi settori dell'apparato è stata realizzata anche un'analisi di comparazioni multiple utilizzando il test HSD di Tukey (**Tabella 7b**), dalla quale risulta come le femmine di controllo trascorrono un tempo significativamente minore, rispetto alle femmine VPA, nel settore centrale ($t_{(189)} = -2.472$, $p = 0.014$) e maggiore, rispetto alle femmine VPA, nel settore dello stimolo sociale (face-like) ($t_{(189)} = -2,321$, $p = 0.0213$) (**Figura 7**).

Tabella 7 – Gruppo Buio: Risultato di ANOVA per la quantità di tempo trascorsa nei diversi settori dell'apparato (a) e risultati test HSD di Tukey a comparazioni multiple (b).

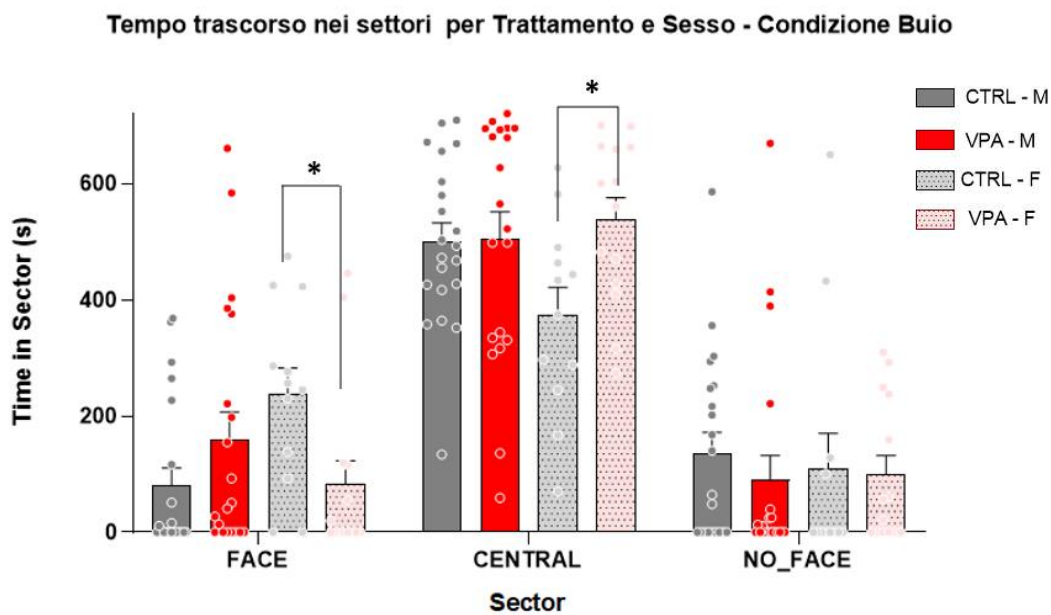
a.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Treatment	1	2503,39	2503,39	0,087573	0,76761
Sex	1	1845,955	1845,955	0,064575	0,799682
Sector	2	5985442	2992721	104,6909	2,2e-16***
Treatment:Sex	1	1711,791	1711,791	0,059882	0,806949
Treatment:Sector	2	85328,06	42664,03	1,492467	0,227455
Sex:Sector	2	50430,39	25215,19	0,882074	0,41562
Treatment:Sex:Sector	2	321917,5	160958,7	5,630634	0,004214**
Residuals	189	5402802	28586,25		

b.

	Contrast	Sex	Sector	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
1	CTRL - VPA	F	CENTRAL	-164,48	66,51363	189	-2,47288	0,014286
2	CTRL - VPA	M	CENTRAL	-3,73481	52,82578	189	-0,0707	0,943711
3	CTRL - VPA	F	FACE	154,4195	66,51363	189	2,321622	0,021319
4	CTRL - VPA	M	FACE	-79,0169	52,82578	189	-1,4958	0,136373
5	CTRL - VPA	F	NOFACE	10,06083	66,51363	189	0,15126	0,879932
6	CTRL - VPA	M	NOFACE	46,75076	52,82578	189	0,884999	0,377282

Figura 7 - Condizione Buio: Tempo trascorso nei differenti settori dell'apparato

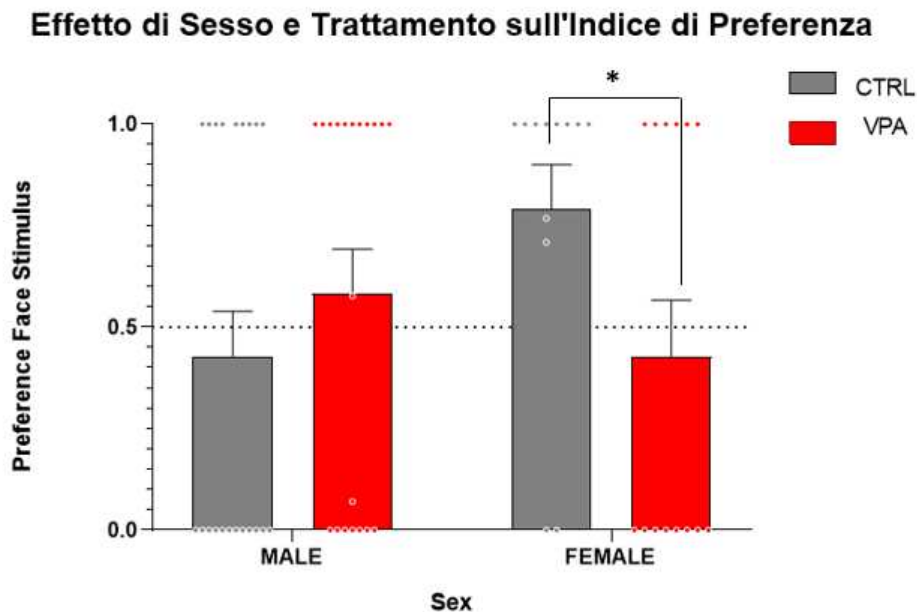


Successivamente è stata valutata la preferenza per gli stimoli digitali, in particolare quella relativa allo stimolo sociale (face-like) tramite l'analisi della varianza (ANOVA) dell'Indice di preferenza (**Tabella 8**) da cui risulta un effetto di interazione tra trattamento e sesso (Treatment:Sex: $F_{(197)} = 14,04827$, $p = 0,000234$). L'analisi a comparazioni multiple (**Tabella 10b**) ha evidenziato che, in accordo con quanto emerso dall'analisi del tempo trascorso da ciascun pulcino nei diversi settori dell'apparato, le femmine di controllo mostravano una preferenza significativamente maggiore rispetto alle femmine valproato nei confronti dello stimolo "face-like" (**Figura 8**), mentre non si sono riscontrate altre differenze significative negli altri gruppi.

Tabella 8 – Gruppo Buio: Risultato di ANOVA per l'indice di preferenza

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Treatment	1	0,08387	0,08387	0,373788	0,541651
Sex	1	0,42038	0,42038	1,873539	0,172629
Treatment:Sex	1	3,152114	3,152114	14,04827	0,000234***
Residuals	197	44,20234	0,224377		

Figura 8 - Gruppo Buio: Effetto di Sesso e Trattamento sull'Indice di Preferenza



Gli indici di preferenza per lo stimolo sociale sono stati valutati in rapporto alla divergenza dal caso (0.5). Da questa analisi emerge che l'unico gruppo sperimentale che dimostra una preferenza significativamente superiore al caso è il gruppo di femmine controllo, il cui livello medio di preferenza è di 0.789726 (95% CI: 0.6641096 - 0.9153423; one-sample t-test $t_{(35)} = 4.6823$, $p = 4.172e-05$) mentre per le femmine valproato il punteggio medio di preferenza è di 0.4285714 (95% CI: 0.2724892 - 0.5846536; one-sample t-test $t_{(41)} = -0.92421$, $p = 0.3608$). Da quest'analisi emerge che i pulcini femmina mostrano una preferenza significativa nei confronti degli stimoli "face-like", confermando i dati in letteratura (Adiletta et al., 2021).

4.2 Analisi dell'effetto di esposizione alla luce

Una volta appurata l'efficacia degli stimoli digitali nell'indurre una risposta di preferenza simile a quella precedentemente osservata per gli stimoli fisici (Rosa-salva et al., 2010) e un effetto comparabile del VPA sulla preferenza per lo stimolo sociale (Adiletta et al., 2021), si è proceduto a valutare l'effetto dell'esposizione alla luce durante lo sviluppo, allo scopo di indurre un'asimmetria cerebrale più accentuata (Chiandetti, 2013) e valutare l'effetto della lateralizzazione sulla risposta comportamentale. I pulcini esposti alla luce a partire dal settimo giorno di sviluppo embrionale, con cicli di luce/buio di 12 ore, sono stati poi sottoposti a test di preferenza per valutare la risposta spontanea a stimoli digitali di tipo face-like. Lo stessa sequenza di analisi è stata quindi utilizzata sull'insieme totale dei dati, aggiungendo quindi la condizione di esposizione embrionale alla luce ai gruppi sperimentali cresciuti al buio precedentemente analizzati, per confrontare la risposta di approccio spontaneo di pulcini allevati al buio (Buio) e alla luce (Luce).

L'analisi sul tempo che gli animali hanno trascorso nelle tre aree dell'apparato è stata effettuata con le stesse modalità utilizzate in precedenza. Dai risultati dell'analisi della varianza (ANOVA) (**Tabella 9a**), emerge un effetto significativo del settore (Sector: $F_{(2,360)} = 102.7823$, $p = <2.2e-16$) e dell'interazione tra sesso e settore (Sex:Sector: $F_{(2,360)} = 3.0422$, $p = 0.0489603$). Anche le interazioni tra la condizione e il settore (Sector:Condition: $F_{(2,360)} = 7.9690$, $p = 0.0004107$), l'interazione tra sesso, settore e condizione (Sex:Sector:Condition: $F_{(2,189)} = 3.5730$, $p = 0.0290$) e l'interazione tra trattamento, sesso, settore e condizione (Treatment:Sex:Sector:Condition: $F_{(2,189)} = 3.851$, $p = 0.0221$) sono risultate significative.

Da un'analisi approfondita dei gruppi di trattamento e condizione si evince che la luce sembra annullare tutte le differenze osservate nel gruppo di pulcini mantenuti al buio. Le comparazioni multiple (**Tabella 9b**) evidenziano, nei pulcini cresciuti al buio, le medesime differenze osservate dall'analisi precedente con un effetto del trattamento solo nei pulcini femmina ($t_{(360)} = -2,27508$, $p = 0,023489$; $t_{(360)} = 0,03336$, $p = 2,13592$), mentre nel gruppo di pulcini esposti alla luce queste differenze scompaiono ($t_{(360)} = -0,09913$, $p = 0,921087$; $t_{(360)} = -0,31966$, $p = 0,749413$) (**Figura 9**).

Tabella 9 – Risultato di ANOVA per la quantità di tempo trascorsa nei differenti settori dell'apparato (a) e risultati test HSD di Tukey a comparazioni multiple (b).

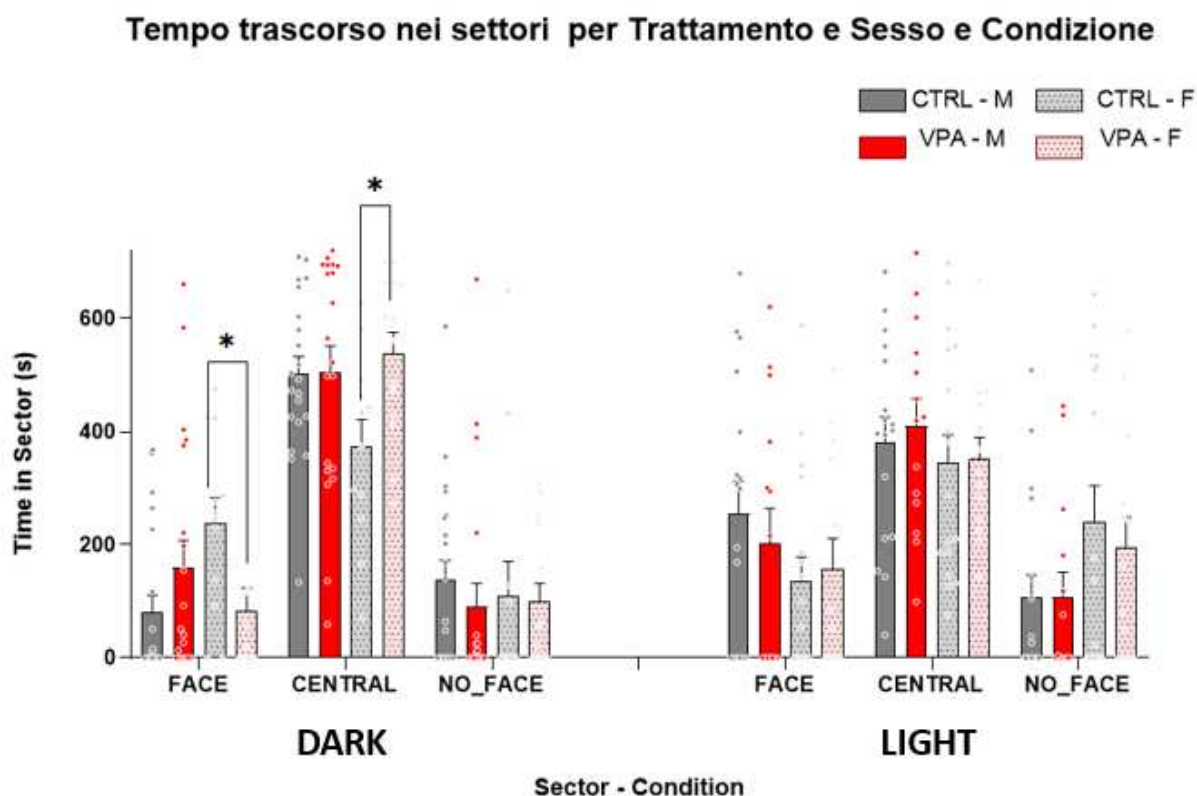
a.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Treatment	1	41,83244	41,83244	0,001239	0,971944
Sex	1	4134,702	4134,702	0,122426	0,726623
Sector	2	6942549	3471275	102,7823	<2.2e-16***
Condition	1	369,6845	369,6845	0,010946	0,916733
Treatment:Sex	1	1011,587	1011,587	0,029952	0,862695
Treatment:Sector	2	118583,8	59291,9	1,755597	0,17428
Sex:Sector	2	205486,6	102743,3	3,042167	0,04896 *
Treatment:Condition	1	4476,786	4476,786	0,132555	0,716011
Sex:Condition	1	36,94729	36,94729	0,001094	0,973633
Sector:Condition	2	538275	269137,5	7,968998	0,000411 ***
Treatment:Sex:Sector	2	77127,8	38563,9	1,141854	0,32038
Treatment:Sex:Condition	1	1117,808	1117,808	0,033098	0,855742
Treatment:Sector:Condition	2	21656,76	10828,38	0,320622	0,725905
Sex:Sector:Condition	2	241344,4	120672,2	3,57303	0,029071 *
Treatment:Sex:Sector:Condition	2	260060,3	130030,1	3,850114	0,022159 *
Residuals	360	12158304	33773,07		

b.

	Contrast	Sex	Sector	Condition	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
1	CTRL - VPA	F	CENTRAL	dark	-164,48	72,2965	360	-2,27508	0,023489
2	CTRL - VPA	M	CENTRAL	dark	-3,73481	57,41859	360	-0,06505	0,948174
3	CTRL - VPA	F	FACE	dark	154,4195	72,2965	360	2,13592	0,03336
4	CTRL - VPA	M	FACE	dark	-79,0169	57,41859	360	-1,37616	0,169629
5	CTRL - VPA	F	NOFACE	dark	10,06083	72,2965	360	0,139161	0,889401
6	CTRL - VPA	M	NOFACE	dark	46,75076	57,41859	360	0,814209	0,416063
7	CTRL - VPA	F	CENTRAL	light	-6,71234	67,70952	360	-0,09913	0,921087
8	CTRL - VPA	M	CENTRAL	light	-27,4867	66,32506	360	-0,41442	0,67881
9	CTRL - VPA	F	FACE	light	-21,6439	67,70952	360	-0,31966	0,749413
10	CTRL - VPA	M	FACE	light	53,4119	66,32506	360	0,805305	0,421175
11	CTRL - VPA	F	NOFACE	light	46,31103	67,70952	360	0,683966	0,494436
12	CTRL - VPA	M	NOFACE	light	-2,27784	66,32506	360	-0,03434	0,972622

Figura 9 - Tempo trascorso nei diversi settori dell'apparato



Per valutare l'effetto dell'esposizione alla luce anche sulla risposta di preferenza per gli stimoli, l'analisi ha valutato l'effetto del sesso, del trattamento e della condizione sull'Indice di Preferenza per lo stimolo "face-like". Dall'analisi emerge un'interazione significativa trattamento e sesso (Treatment:Sex: $F_{(1,376)} = 3.9459$, $p = 0.047711$), tra sesso e condizione (Sex:Condition: $F_{(1,376)} = 4.5414$, $p = 0.033733$) e tra trattamento, sesso e condizione (Treatment:Sex:Condition: $F_{(1,376)} = 9.8273$, $p = 0.001855$) (**Tabella 10a**). Il test di comparazione multipla HSD di Tukey effettuato sui gruppi sperimentali che mostravano un'interazione significativa nella precedente analisi ha evidenziato che solo le femmine di controllo incubate al buio mostravano una preferenza statisticamente significativa per gli stimoli "face-like" ($t_{(376)} = 3,3315$, $p = 0.0009$), così come osservato in precedenza analizzando separatamente gli animali cresciuti al buio. Non sono state rilevate ulteriori differenze significative (**Tabella 10b**). Questo dato conferma quanto osservato dall'analisi del tempo trascorso dagli animali nei singoli settori dell'apparato, indicando come l'esposizione alla luce annulli la preferenza per lo stimolo sociale mostrato dalle femmine (**Figura 10**).

Tabella 10 – Risultato di ANOVA calcolata sull'Indice di Preferenza (a) e risultati test HSD di Tukey a comparazioni multiple (b).

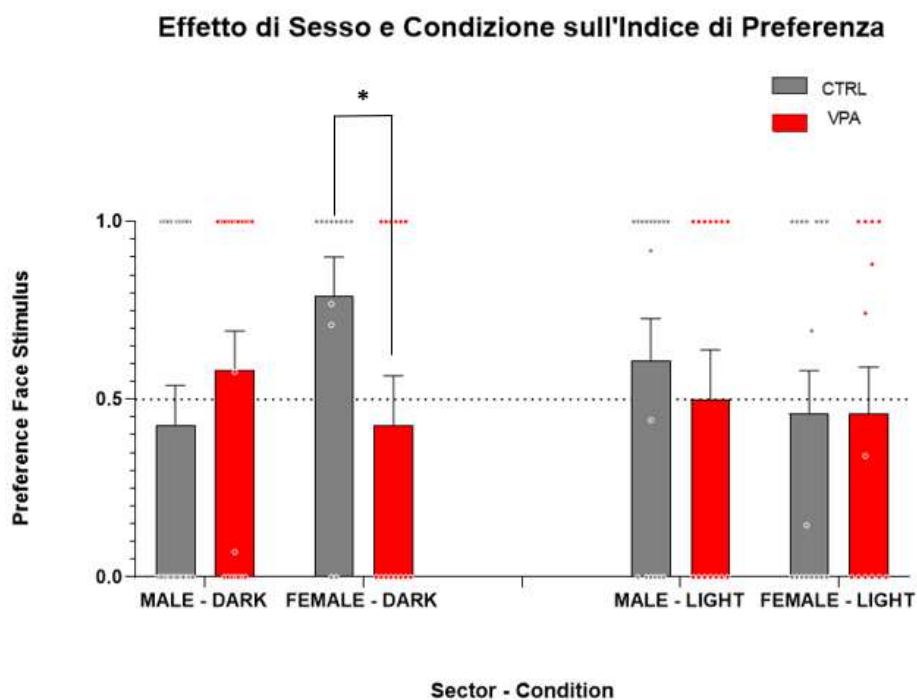
a.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Treatment	1	0,198878	0,198878	0,873023	0,350719
Sex	1	0,002016	0,002016	0,008851	0,925095
Luce	1	0,092428	0,092428	0,405738	0,524529
Treatment:Sex	1	0,898889	0,898889	3,945895	0,047711*
Treatment:Condition	1	0,000735	0,000735	0,003227	0,954729
Sex:Condition	1	1,034542	1,034542	4,541378	0,033733*
Treatment:Sex:Condition	1	2,238696	2,238696	9,827306	0,001855**
Residuals	376	85,65415	0,227804		

b.

	Contrast	Sex	Condition	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
1	CTRL - VPA	F	dark	0,361155	0,108406	376	3,331512	0,000949
2	CTRL - VPA	M	dark	-0,1538	0,086097	376	-1,78636	0,074847
3	CTRL - VPA	F	light	0,002374	0,101528	376	0,023381	0,981359
4	CTRL - VPA	M	light	0,109377	0,099452	376	1,099804	0,272121

Figura 10 - Effetto di Sesso e Condizione sull'Indice di Preferenza



Gli indici di preferenza per lo stimolo sociale sono stati inoltre valutati in rapporto alla divergenza dal caso (0.5). Da questa analisi è emerso che l'unico gruppo sperimentale a dimostrare una preferenza significativamente superiore al caso è il gruppo di femmine controllo cresciute al buio. Il livello medio di preferenza è di 0.789726 (95% CI: 0.6641096 - 0.9153423; one-sample t-test $t_{(35)} = 4.6823$, $p = 4.172e-05$) per le femmine appartenenti al gruppo sperimentale di controllo, per il gruppo di femmine valproato il punteggio medio di preferenza è di 0.4285714 (95% CI: 0.2724892 - 0.5846536; one-sample t-test $t_{(41)} = -0.92421$, $p = 0.3608$). Da quest'analisi emerge che i pulcini femmina allevati al buio mostrano una preferenza significativa nei confronti degli stimoli "face - like", confermando i dati in letteratura (cita) indicando anche l'effetto deleterio del trattamento con VPA su questa preferenza. Sorprendentemente i dati raccolti non indicano una significativa preferenza nei pulcini esposti alla luce, in nessuno dei gruppi sperimentali.

4.3 Analisi del campo visivo

Una volta valutata la risposta di approccio dei pulcini trattati con acido valproico esposti alla luce o mantenuti al buio durante lo sviluppo embrionale, l'analisi si è concentrata sulla caratterizzazione dell'utilizzo del campo visivo durante il test di preferenza. Per valutare le differenze nell'utilizzo del campo visivo per l'osservazione dei due stimoli durante il test di scelta, è stata utilizzata l'analisi della varianza (ANOVA) analizzando gli effetti di trattamento (CTRL e VPA), condizione (Luce e Buio), sesso (maschi e femmine), tipologia di stimolo (face, no face) e emicampo monoculare (Destro e Sinistro) sui valori ottenuti dall'analisi del programma Visual Field Analysis. L'analisi ha preso in considerazione il numero totale di frame (equivalente del tempo, considerando 20 fps, 1 frame = 1/20 di secondo) trascorso dall'animale nell'osservazione dello stimolo utilizzando le porzioni di emicampo visivo monoculare laterale (Laterale) o il campo visivo bilaterale frontale (Frontale). I risultati dell'ANOVA per l'analisi dell'emicampo laterale monoculare (**Tabella 11a**) indicano un effetto significativo del trattamento (Treatment: $F_{(1,232)} = 4,5428$, $p = 0,03411$), e un'interazione tra trattamento, sesso, tipologia di stimolo e emicampo visivo monoculare (Treatment:Sex:Stimulus_Type:Hemifield: $F_{(1,232)} = 17,4803$, $p = 4,116e-05$) sul numero di frame trascorsi nell'osservazione dello stimolo. Da sottolineare come, anche in questo caso, non sembra esserci una differenza rilevante nei gruppi sperimentali esposti alla luce o mantenuti al buio durante lo sviluppo embrionale (Condition: $F_{(1,232)} = 0,001428$, $p = 0,969888$).

Dal test HSD di Tukey a comparazioni multiple (**Tabella 11b**) emerge che le femmine di controllo utilizzano maggiormente l'emicampo monoculare destro per l'osservazione dello stimolo non sociale ($t_{(232)} = -2,2322$, $p = 0.0266$) rispetto al gruppo VPA. Emerge anche una differenza nei maschi tra i gruppi di trattamento, con i maschi del gruppo di controllo che utilizzano maggiormente l'emicampo monoculare sinistro ($t_{(232)} = -2,23069$, $p = 0.0267$) per l'osservazione dello stimolo non sociale rispetto al gruppo VPA. Inoltre, dalla comparazione emerge che le femmine di controllo prediligano l'emicampo monoculare sinistro per l'osservazione dello stimolo "face like", rispetto al gruppo VPA, con un effetto appena sotto il livello di significatività statistica ($t_{(232)} = -1,86713$, $p = 0.063145$) (**Figura 11**).

Tabella 11 – Risultato ANOVA per Laterale (a) e risultati test HSD di Tukey a comparazioni multiple (b).

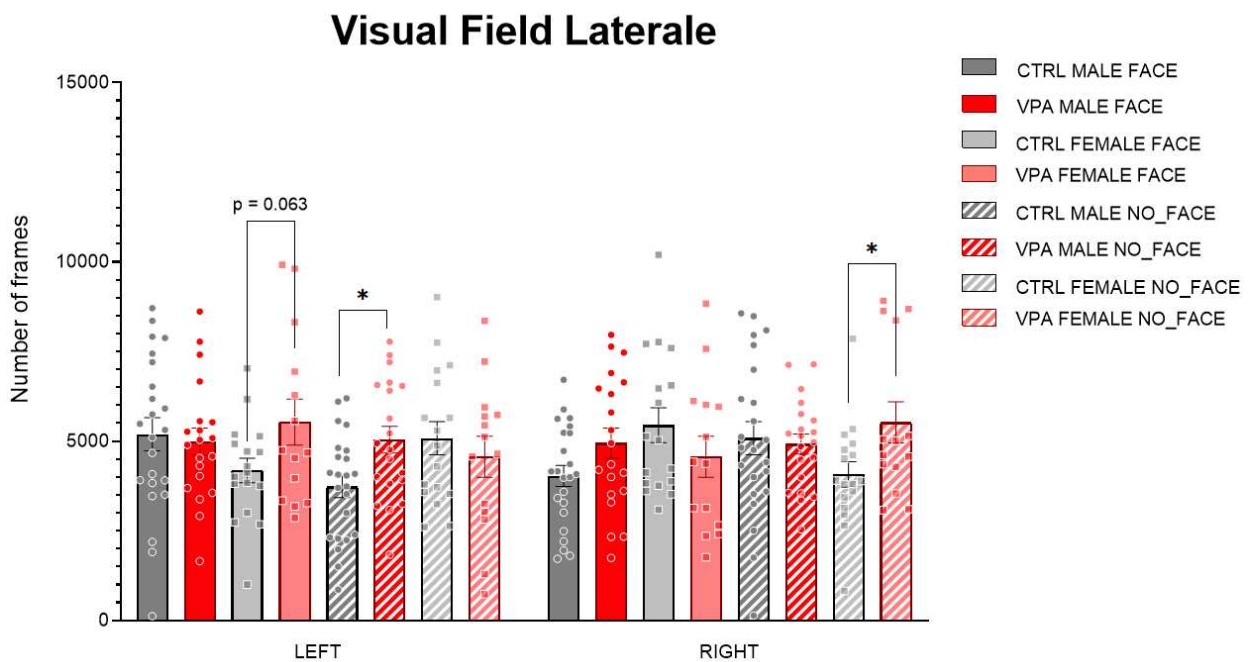
a.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Treatment	1	16903802	16903802	4,542771	0,03411 *
Condition	1	5313,937	5313,937	0,001428	0,969888
Sex	1	2107620	2107620	0,566407	0,452453
Stimulus_type	1	1512247	1512247	0,406405	0,524428
Hemifield	1	35266,46	35266,46	0,009478	0,92253
Treatment:Condition	1	2562607	2562607	0,688681	0,407466
Treatment:Sex	1	148191,8	148191,8	0,039825	0,841997
Condition:Sex	1	116699,6	116699,6	0,031362	0,859589
Treatment:Stimulus_type	1	748115,8	748115,8	0,201051	0,654293
Condition:Stimulus_type	1	2372,365	2372,365	0,000638	0,979877
Sex:Stimulus_type	1	270818,9	270818,9	0,072781	0,78757
Treatment:Hemifield	1	592335,2	592335,2	0,159186	0,690274
Condition:Hemifield	1	5916,542	5916,542	0,00159	0,968227
Sex:Hemifield	1	72101,11	72101,11	0,019377	0,889413
Stimulus_type:Hemifield	1	4380855	4380855	1,177322	0,279028
Treatment:Condition:Sex	1	4620910	4620910	1,241835	0,266271
Treatment:Condition:Stimulus_type	1	84,05156	84,05156	2,26E-05	0,996212
Treatment:Sex:Stimulus_type	1	151,8124	151,8124	4,08E-05	0,994909
Condition:Sex:Stimulus_type	1	536300,9	536300,9	0,144127	0,70456
Treatment:Condition:Hemifield	1	11146,84	11146,84	0,002996	0,956399
Treatment:Sex:Hemifield	1	60886,96	60886,96	0,016363	0,898325
Condition:Sex:Hemifield	1	88174,81	88174,81	0,023696	0,877794
Treatment:Stimulus_type:Hemifield	1	357427,7	357427,7	0,096056	0,756893
Condition:Stimulus_type:Hemifield	1	7295,478	7295,478	0,001961	0,96472
Sex:Stimulus_type:Hemifield	1	11049457	11049457	2,969459	0,086183
Treatment:Condition:Sex:Stimulus_type	1	242724	242724	0,06523	0,798639
Treatment:Condition:Sex:Hemifield	1	229937,8	229937,8	0,061794	0,803902
Treatment:Condition:Stimulus_type:Hemifield	1	1501402	1501402	0,403491	0,525918
Treatment:Sex:Stimulus_type:Hemifield	1	65044925	65044925	17,48034	4,116e-05***
Condition:Sex:Stimulus_type:Hemifield	1	3872975	3872975	1,040833	0,30869
Treatment:Condition:Sex:Stimulus_type:Hemifield	1	628677,9	628677,9	0,168952	0,681424
Residuals	232	8,63e+08	3721033		

b.

	Contrast	Hemifield	Sex	Stimulus_type	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
1	CTRL - VPA	LEFT	F	FACE	-1552,13	831,2936	232	-1,86713	0,063145
2	CTRL - VPA	RIGHT	F	FACE	1350,112	831,2936	232	1,62411	0,10571
3	CTRL - VPA	LEFT	M	FACE	77,9799	626,4051	232	0,124488	0,901037
4	CTRL - VPA	RIGHT	M	FACE	-934,856	626,4051	232	-1,49241	0,136949
5	CTRL - VPA	LEFT	F	NO_FACE	968,7069	831,2936	232	1,165301	0,245094
6	CTRL - VPA	RIGHT	F	NO_FACE	-1855,61	831,2936	232	-2,2322	0,026557
7	CTRL - VPA	LEFT	M	NO_FACE	-1397,32	626,4051	232	-2,23069	0,026658
8	CTRL - VPA	RIGHT	M	NO_FACE	146,4253	626,4051	232	0,233755	0,815381

Figura 11 - Visual Field Laterale



Per valutare l'utilizzo preferenziale dell'occhio sinistro nell'osservazione degli stimoli, per l'analisi della varianza (ANOVA) (**Tabella 12a**), sono stati indicizzati i valori del numero di frame nella variabile Laterale per ottenere l'Indice di lateralizzazione sinistro (vedi Materiali e Metodi per la codifica dell'Indice di lateralizzazione). L'analisi mostra che l'interazione tra trattamento, sesso e tipologia di stimolo risulta essere significativa (Treatment:Sex:Stimulus_Type: $F_{(1,116)} = 10.2762$, $p = 0.001741$).

Dall'analisi a comparazioni multiple HSD di Tukey risulta che le femmine nel gruppo di controllo presentano un Indice di lateralizzazione sinistro per l'osservazione dello stimolo non sociale più alto rispetto alle femmine trattate con VPA ($t_{(116)} = 2.140629$, $p = 0.034398$). Nessun altro confronto è risultato significativo, ma si può osservare un debole effetto appena

sotto il livello di significatività statistica ($t_{(232)} = -1,86451$, $p = 0.064778$) relativo all'indice di lateralizzazione sinistro per lo stimolo faccia che tende a essere più basso nelle femmine del gruppo di controllo rispetto alle femmine VPA (**Tabella 12b e Figura 12**).

Per indagare la presenza di un eventuale bias sinistro, è stata valutata la divergenza dal caso (0.5) dell'indice di lateralizzazione. Dai risultati non emergono differenze significative dei punteggi di preferenza rispetto al livello di probabilità. Il punteggio medio complessivo dell'indice di lateralizzazione sinistro rispetto allo stimolo sociale è di 0.50 (95% CI: 0.4656273 - 0.5520953; one-sample t-test $t_{(65)} = 0.4093$, $p = 0.6836$) e rispetto allo stimolo non sociale risulta di 0.479 (95% CI: 0.4369090 - 0.5226228; one-sample t-test $t_{(65)} = -0.94291$, $p = 0.3492$). Non sono state dunque riscontrate differenze rispetto al caso in nessun gruppo circa la preferenza di utilizzo dell'occhio sinistro per l'elaborazione degli stimoli sperimentali.

Tabella 12 – Risultato ANOVA per Indice di Lateralizzazione Sinistro (a) e risultati test HSD di Tukey a comparazioni multiple (b).

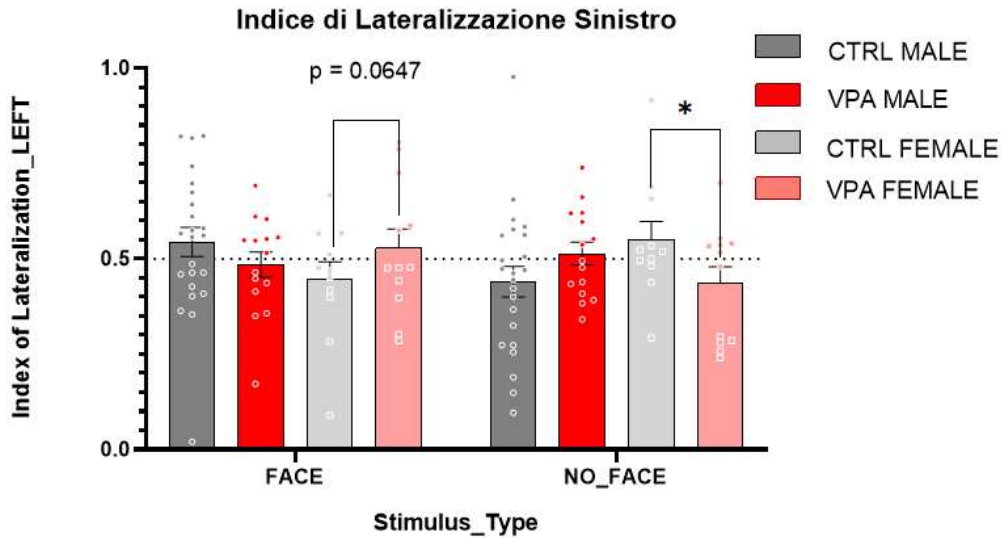
a.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Treatment	1	0,000312	0,000312	0,010049	0,920322
Condition	1	0,000126	0,000126	0,004061	0,9493
Sex	1	0,003849	0,003849	0,124071	0,7253
Stimulus_type	1	0,027936	0,027936	0,900502	0,34462
Treatment:Condition	1	0,001189	0,001189	0,038323	0,845139
Treatment:Sex	1	0,0066	0,0066	0,212751	0,645483
Condition:Sex	1	5,32E-05	5,32E-05	0,001714	0,967046
Treatment:Stimulus_type	1	0,014379	0,014379	0,463495	0,497352
Condition:Stimulus_type	1	6,22E-05	6,22E-05	0,002004	0,964371
Sex:Stimulus_type	1	0,020146	0,020146	0,649392	0,421979
Treatment:Condition:Sex	1	0,000452	0,000452	0,014561	0,904163
Treatment:Condition:Stimulus_type	1	0,003031	0,003031	0,09771	0,755157
Treatment:Sex:Stimulus_type	1	0,318795	0,318795	10,27619	0,001741**
Condition:Sex:Stimulus_type	1	0,014561	0,014561	0,469351	0,494652
Treatment:Condition:Sex:Stimulus_type	1	0,00379	0,00379	0,12216	0,727337
Residuals	116	3,598628	0,031023		

b.

	Contrast	Sex	Stimulus_type	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
1	CTRL - VPA	F	FACE	-0,14152	0,075904	116	-1,86451	0,064778
2	CTRL - VPA	M	FACE	0,035398	0,057196	116	0,618886	0,537205
3	CTRL - VPA	F	NO_FACE	0,162481	0,075904	116	2,140629	0,034398
4	CTRL - VPA	M	NO_FACE	-0,06727	0,057196	116	-1,17615	0,241944

Figura 12 - Indice di lateralizzazione Sinistro



L'analisi è proseguita prendendo in considerazione il parametro Frontale, ovvero il numero totale di frame in cui lo stimolo è stato visualizzato frontalmente utilizzando una visione binoculare. I risultati dell'ANOVA (**Tabella 13a**) indicano un effetto significativo del tipo di stimolo (Stimulus_Type: $F_{(1,248)} = 1,04e-5$, $p = 20,26826$), e un'interazione tra trattamento e tipologia di stimolo (Treatment:Stimulus_Type: $F_{(1,248)} = 7,557172$, $p = 0,006417$). Emerge inoltre un'interazione significativa anche rispetto a trattamento, condizione e stimolo (Treatment:Condition:Stimulus_Type: $F_{(1,248)} = 4,493212$, $p = 0,035023$) e all'interazione di trattamento, condizione, sesso e tipologia di stimolo (Treatment:Condition:Sex:Stimulus_Type: $F_{(1,248)} = 6,953339$, $p = 0,008895$)

Dalle comparazioni multiple effettuate con il test HSD di Tukey (**Tabella 13b**) emerge che le femmine di controllo incubate al buio osservano maggiormente lo stimolo sociale utilizzando il campo visivo frontale ($t_{(248)} = 2,518652$, $p = 0,012411$) rispetto al gruppo VPA, come si osserva analogamente anche nei maschi del gruppo di controllo allevati al buio ($t_{(248)} = -2,1$, $p = 0,036739$) come anche nei maschi del gruppo di controllo allevati alla luce ($t_{(248)} = 3,691831$, $p = 0,000274$). In questo caso la luce sembra avere un effetto solo nel gruppo delle femmine determinando una differenza tra i gruppi di trattamento. Il VPA sembra quindi avere un effetto sull'utilizzo del campo visivo binoculare nell'osservazione dello stimolo sociale nelle femmine incubate al buio che scompare nello stesso gruppo esposto alla luce durante lo sviluppo embrionale (**Figura 13**).

Tabella 13 – Risultato ANOVA per Frontale (a) e risultati test HSD di Tukey a comparazioni multiple (b). b.

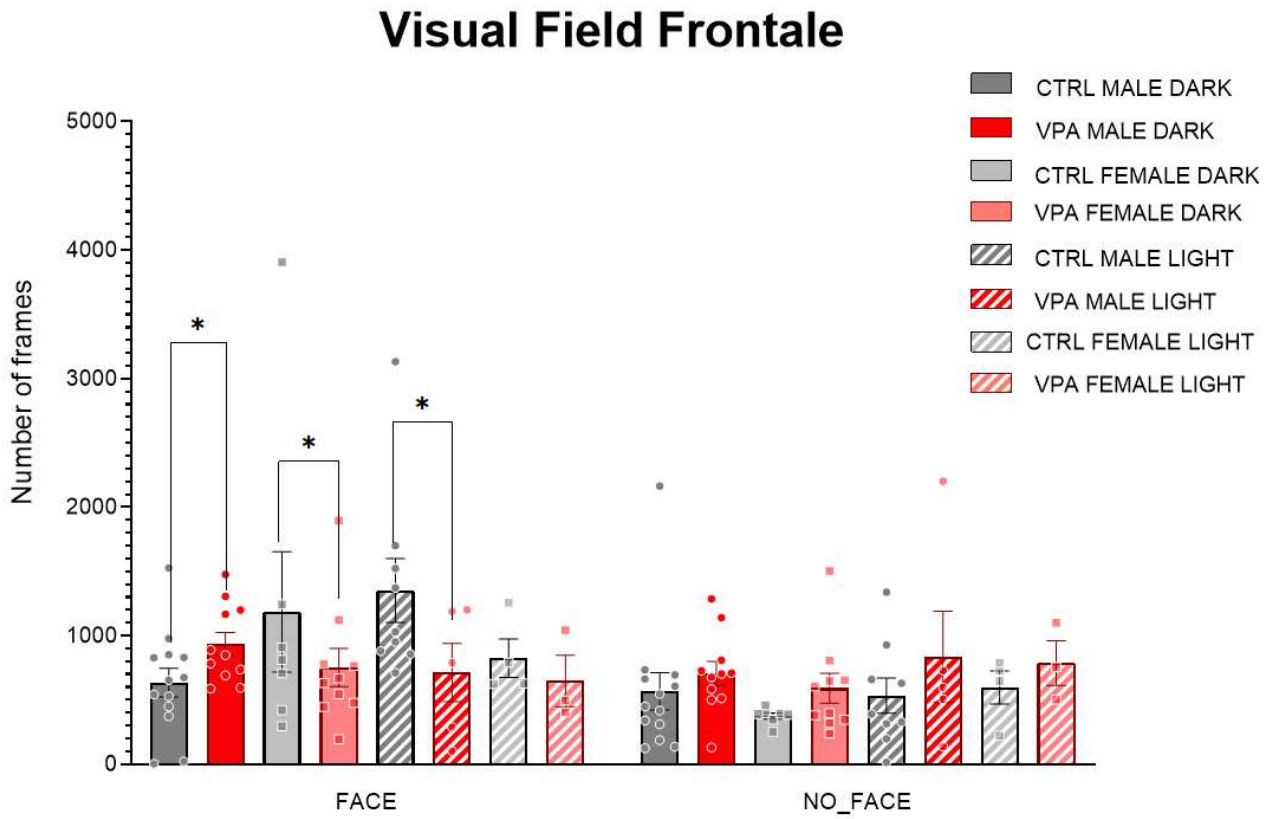
a.

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Treatment	1	779,6592	779,6592	0,003215	0,954826
Condition	1	762015,1	762015,1	3,142624	0,077499
Sex	1	74330,19	74330,19	0,306545	0,580307
Stimulus_type	1	4914594	4914594	20,26826	1,04E-05***
Treatment:Condition	1	727736,6	727736,6	3,001256	0,084443
Treatment:Sex	1	283182	283182	1,16787	0,280889
Condition:Sex	1	363805,1	363805,1	1,500367	0,221777
Treatment:Stimulus_type	1	1832443	1832443	7,557172	0,006417**
Condition:Stimulus_type	1	295,2224	295,2224	0,001218	0,972193
Sex:Stimulus_type	1	87655,91	87655,91	0,361501	0,548223
Treatment:Condition:Sex	1	774245,2	774245,2	3,193062	0,075173
Treatment:Condition:Stimulus_type	1	1089502	1089502	4,493212	0,035023*
Treatment:Sex:Stimulus_type	1	144979,1	144979,1	0,597908	0,440114
Condition:Sex:Stimulus_type	1	2082418	2082418	8,588096	0,003699**
Treatment:Condition:Sex:Stimulus_type	1	1686027	1686027	6,953339	0,008895**
Residuals	248	60134376	242477,3		

b.

	Contrast	Sex	Stimulus_type	Condition	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
1	CTRL - VPA	F	FACE	dark	432,1796	171,5916	248	2,518652	0,012411
2	CTRL - VPA	M	FACE	dark	-299,556	142,6455	248	-2,1	0,036739
3	CTRL - VPA	F	NO_FACE	dark	-215,635	171,5916	248	-1,25668	0,210053
4	CTRL - VPA	M	NO_FACE	dark	-139,643	142,6455	248	-0,97895	0,328557
5	CTRL - VPA	F	FACE	light	204,1045	246,2099	248	0,828986	0,40791
6	CTRL - VPA	M	FACE	light	647,8166	175,473	248	3,691831	0,000274
7	CTRL - VPA	F	NO_FACE	light	-124,412	246,2099	248	-0,50531	0,613792
8	CTRL - VPA	M	NO_FACE	light	-274,273	175,473	248	-1,56305	0,119316

Figura 13 - Visual Field Frontale



5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

I neonati di specie diverse sono accomunati da conoscenze precoci circa determinate caratteristiche tipiche degli esseri animati che permettono loro di dirigere preferenzialmente l'attenzione verso figure sociali e potenziali caregiver (Johnson, 2005; Tomalski et al., 2009). In letteratura sono documentati vari tipi di predisposizioni sociali presenti subito dopo la nascita, come la capacità di prestare attenzione a modelli distintivi di movimento (movimento biologico (Bertenthal e Pinto, 1994) o autopropulsione; (Rosa Salva et al., 2015)), o la preferenza nei confronti di volti o di stimoli schematici che ne mantengono lo schema dominante (Goren et al., 1975; Johnson et al., 1991; Mondloch et al., 1999; Turati et al., 2002, Rosa-Salva et al, 2010, Rosa-Salva et al, 2011). Queste preferenze possono essere osservate sia nei neonati che nei primati o nei pulcini domestici e svolgono un ruolo fondamentale per il normale sviluppo della cognizione, del comportamento sociale e del linguaggio (Bulgarelli e Molina, 2016).

Lo sviluppo atipico delle interazioni sociali precoci può innescare una serie di meccanismi a cascata che culminano con lo sviluppo di abilità sociali atipiche. Le alterazioni del comportamento sociale possono essere osservate in diversi disturbi dello sviluppo, tra cui L'ASD, il quale è infatti associato anche a deficit nell'elaborazione e nel riconoscimento dei volti (Langdell, 1978; Corrow et al., 2016). Si ipotizza che questo genere di deficit possano essere attribuiti a un'insufficiente acquisizione delle conoscenze sociali precoci, causate a loro volta dalla mancanza di interesse sociale da un'alterazione di sviluppo a livello di reti e domini specifici per il riconoscimento facciale (Grüter et al., 2008).

Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato come l'esposizione in utero a VPA, generalmente utilizzato come farmaco antiepilettico o come stabilizzante dell'umore, sia correlata a un maggiore rischio per il nascituro di sviluppare ASD (Rasalam et al., 2005; Christensen et al., 2013). Ad esempio, sono stati osservati comportamenti sociali deficitari in roditori esposti a VPA durante lo sviluppo embrionale (Roullet et al., 2010) e anche studi con pulcini domestici confermano come l'esposizione prenatale a VPA provochi alterazioni dei comportamenti sociali precoci, risparmiando altre funzioni cognitive e motorie (Sgadò et al., 2018; Zachar et al., 2019). È stato descritto infatti come questi pulcini non esprimano la naturale preferenza nei confronti di stimoli simili a conspecifici, come galline impagliate (Sgadò et al., 2018) o pattern di movimento tipici di agenti animati (Lorenzi et al., 2019). Di interesse rilevante sono i dati relativi alla risposta di preferenza verso i volti. Uno studio

recente ha dimostrato come i pulcini trattati con VPA non prestino attenzione a stimoli sociali raffiguranti rappresentazioni schematiche simili a volti (“face-like”) e trascorrono un tempo maggiore ad esplorare stimoli non sociali (Adiletta et al., 2021). Risultati analoghi giungono anche dall’osservazione di macachi esposti a VPA (Zhao et al., 2019) e di bambini ad alto rischio di ASD (Di Giorgio et al., 2016).

Grazie a una vasta quantità di evidenze provenienti da specie differenti, è ormai appurato come ciascuno dei due emisferi sia specializzato nell’elaborazione di informazioni differenti (Rogers, 2021). Nello specifico, l’emisfero destro sarebbe coinvolto preferenzialmente in processi relativi alla cognizione sociale come nella percezione dell’espressione facciale e nel riconoscimento dei volti (De Renzi et al., 1994).

Considerando che lo studio delle risposte sociali precoci, delle loro alterazioni e delle rispettive basi neurobiologiche possa avere un notevole impatto sulla comprensione dei disturbi del neurosviluppo come l’ASD, l’utilizzo del modello di pulcino di pollo domestico e l’opportunità di riprodurre in questo modello animale alterazioni riconducibili alla malattia umana e di studiarne gli effetti aprono nuove prospettive per indagare il ruolo della lateralizzazione emisferica nell’ ASD.

Nella prima parte di questostudio, ampliando i dati recentemente raccolti da Adiletta e colleghi (2021), è stato implementato un nuovo apparato di test con stimoli digitali, con l’obiettivo di semplificare la gestione delle procedure sperimentali.

È stato quindi somministrato un test di preferenza spontanea in cui sono stati presentati in sincronia due stimoli digitali, rispettivamente stimolo sociale (“face-like”) e non sociale (“non face”) (**Figura 5b**), con i quali è stato possibile analizzare le predisposizioni sociali di due gruppi di pulcini ed osservare una risposta di preferenza simile a quella precedentemente osservata per gli stimoli fisici (Rosa-Salva et al., 2010). I dati hanno mostrato una risposta paragonabile a quanto precedentemente descritto, sottolineando un effetto deleterio del trattamento con VPA sulla risposta di approccio allo stimolo sociale (Adiletta et al., 2021). Le femmine del gruppo di controllo hanno infatti mostrato una preferenza significativa per gli stimoli sociali digitali (face-like), mostrando una differenza sostanziale rispetto a quelle del gruppo VPA e suggerendo un effetto deleterio del valproato sulla risposta precoce a stimoli schematici che rappresentano un volto. Questi risultati sono parzialmente in linea con quelli riportati da Adiletta e collaboratori (2021), i quali hanno riscontrato una preferenza per lo stimolo “face-like” significativamente maggiore per il gruppo di femmine di controllo, nonostante l’assenza di una significativa interazione tra sesso e trattamento. In aggiunta,

dalla valutazione del tempo trascorso nei diversi settori dell'apparato, emerge una differenza significativa tra i pulcini di controllo e quelli esposti al VPA, in quanto i primi trascorrono una maggiore quantità di tempo nel settore dello stimolo sociale (Figura 7). Questi dati sono in contrasto con quelli riportati da Adiletta e collaboratori (2021), i quali riportano che siano i pulcini esposti a VPA a trascorrere una maggiore quantità di tempo nei pressi dello stimolo non sociale. In entrambi i casi è comunque possibile osservare una preferenza significativa per gli stimoli sociali solo nel gruppo di pulcini femmina di controllo, e non del gruppo VPA, mentre non si osservano particolari differenze nel comportamento dei maschi in entrambi i gruppi di trattamento. Sarebbero quindi necessarie ulteriori indagini per chiarire le basi della dissociazione del comportamento in relazione al sesso e all'interazione di questo fattore con l'esposizione prenatale all'acido valproico.

Una volta verificata l'efficacia degli stimoli digitali nel suscitare una risposta di preferenza simile a quella riportata in letteratura, l'apparato è stato utilizzato in un secondo test di preferenza spontanea con lo scopo di valutare la risposta lateralizzata agli stimoli sociali nei due gruppi sperimentali (CTRL e VPA). È stato quindi testato un secondo gruppo di pulcini esposti alla luce a partire dal settimo giorno di sviluppo embrionale, con cicli di luce/buio di 12 ore, con lo scopo di indurre un'asimmetria cerebrale più accentuata (Chiandetti, 2013, Archer, 2014). Dal confronto dei due gruppi si è osservato come l'effetto dell'esposizione embrionale alla luce determini il declino della preferenza per lo stimolo sociale, osservata invece nel gruppo incubato al buio, e determini un generale appiattimento delle risposte in tutti i gruppi sperimentali (**Figura 10**). I risultati ottenuti sono discordanti rispetto alle evidenze presenti in letteratura, è stato infatti osservato come la normale stimolazione della luce, a causa dei pattern tipici di cova dimostrati dalle galline, soprattutto durante l'ultimo periodo di incubazione, influisca sul comportamento dei pulcini in termini di diminuzione di risposte tipicamente associate alla paura e allo stress (Archer et al., 2014) le quali impattano anche sul comportamento sociale e sullo stato di benessere dei pulcini. Tuttavia i risultati dell'esposizione alla luce sono modulati da molteplici fattori quali la tipologia di sorgente luminosa, l'intensità della luce e la sua lunghezza d'onda, le cui variazioni possono esercitare un'influenza determinante durante un periodo particolarmente delicato come quello dello sviluppo embrionale. È quindi possibile che queste variabili, assieme al tempo di esposizione alla stimolazione luminosa possano aver in qualche modo disturbato il normale sviluppo comportamentale dei pulcini provocando quindi l'appiattimento generale della preferenza osservato nelle nostre analisi. Studi futuri

chiariranno gli effetti dell'esposizione alla luce sull'asimmetria cerebrale e sul comportamento più in generale.

Una volta valutato l'effetto della luce sulla risposta di approccio dei pulcini in relazione al trattamento, le analisi della seconda parte dell'esperimento si sono concentrate sull'utilizzo del campo visivo nell'osservazione dei due stimoli nei gruppi di trattamento e di esposizione alla luce. Analizzando quindi le videoregistrazioni del test di preferenza spontanea tramite un algoritmo di tracking degli animali, che utilizza deep neural networks, e la successiva analisi del campo visivo (Visual Field Analysis) è stato possibile scomporre le caratteristiche del comportamento in frame (equivalenti al tempo, considerando 20 fps, 1 frame = 1//20 di secondo) e monitorare gli spostamenti della testa e la posizione degli occhi dei pulcini durante il test. Dal Visual Field Analysis si sono quindi ottenute due misure: il numero di frame trascorsi utilizzando l'emicampo frontale binoculare (Frontale) o quelli relativi all'utilizzo dell'emicampo monoculare (Laterale, destro e sinistro) che grazie alla decussazione quasi completa delle vie visive permette di valutare la codifica dello stimolo da parte dell'emisfero controlaterale (Cowan et al. 1961; Butler e Hodos 2005).

Dai risultati ottenuti, contrariamente a quanto ipotizzato, l'esposizione alla luce durante lo sviluppo embrionale non sembra determinare differenze a livello di lateralizzazione dell'osservazione degli stimoli sociali da parte degli animali. I risultati indicano come i pulcini maschi esposti a VPA mostrino un maggiore utilizzo dell'emicampo monoculare sinistro per l'analisi dello stimolo non sociale, al contrario, nelle femmine esposte a VPA, lo stimolo non sociale è analizzato prediligendo l'utilizzo del campo visivo destro, come indicato dall'analisi dell'Indice di lateralizzazione.

Appare evidente che questi risultati sono in disaccordo con quanto riportato in letteratura non mostrando in nessuno dei gruppi di esposizione alla luce un preferenziale utilizzo del campo visivo sinistro nell'osservazione dello stimolo sociale, come atteso. La letteratura indica un chiaro vantaggio da parte dell'emisfero destro nel riconoscimento individuale e in capacità più generali di rilevare e rispondere alle novità. Sono già state documentate in precedenza differenze relative al sesso su diversi tipi di comportamento sociali e non, che potrebbero dipendere da una differente motivazione a sostenere il contatto sociale nei pulcini femmina. Ad esempio in test di scelta con conspecifici, le femmine mostrano una preferenza per individui familiari mentre i maschi prediligono individui non familiari (Vallortigara, 1994). Considerata l'età precoce dei pulcini analizzati e l'assenza di precedente esperienza visiva, i maschi esposti a VPA potrebbero utilizzare

preferenzialmente l'emicampo sinistro in ottica di esplorazione della novità oppure potrebbero identificare erroneamente lo stimolo come uno stimolo sociale, il che spiegherebbe la preferenza per l'utilizzo dell'emisfero normalmente adibito all'elaborazione e al riconoscimento di stimoli sociali. Quest'ipotesi non è però supportata dall'analisi comportamentale relativa alla scelta dello stimolo, infatti i pulcini maschi esposti a VPA non sembrano mostrare una netta preferenza per lo stimolo non sociale. Per quanto riguarda i risultati relativi a nelle femmine esposte a VPA che prediligono l'utilizzo del campo visivo destro per l'esplorazione dello stimolo non sociale, i risultati sarebbero coerenti con evidenze descritte in letteratura, supportando l'ipotesi che le femmine VPA mostrerebbero un'elaborazione dello stimolo non sociale come un oggetto. L'emisfero sinistro, infatti, risponde a proprietà caratteristiche degli stimoli utilizzandole per categorizzarli consentendo la generazione di una risposta appropriata (Vallortigara e Andrew, 1994). È stato descritto inoltre come, anche per gli stimoli sociali, i pulcini possano prediligere inizialmente l'uso dell'emisfero sinistro per la categorizzazione dello stimolo e, una volta diventato familiare, prediligere quello destro (Vallortigara e Andrew, 1994). Tuttavia, per la tipologia di test da noi realizzata è difficile verificare l'allineamento a questa ipotesi data la breve durata del test di preferenza (12 minuti). Un'ulteriore spiegazione potrebbe essere data dalla specializzazione dell'emisfero sinistro per l'elaborazione di stimoli pericolosi, lo stimolo non sociale potrebbe quindi generare una risposta di paura nei pulcini. Questa ipotesi potrebbe essere verificata tenendo conto di altre misure comportamentali relative allo stress come ad esempio i vocalizzi o i livelli di cortisolo in un test di esposizione singola allo stimolo non sociale.

Dai dati ottenuti nello studio si osserva anche come le femmine VPA trascorrono una quantità di tempo minore nel settore dello stimolo sociale, prediligendo il settore centrale e che utilizzino preferenzialmente l'emicampo visivo sinistro per l'analisi dello stimolo sociale "face-like" (evidenza marginalmente significativa, comparazione multipla $p = 0.063$). Queste evidenze, sembrano suggerire come a livello cerebrale la lateralizzazione dell'elaborazione di stimoli sociali simili a volti possa non essere stata intaccata dall'esposizione al valproato, anche se questa lateralizzazione non è presente nel gruppo sperimentale di controllo.

Inoltre la somministrazione di valproato sembra influire negativamente sull'utilizzo del campo visivo binoculare per lo stimolo sociale "face-like", come emerso dall'analisi dell'esplorazione frontale degli stimoli, questo effetto sembra essere ridimensionato però nei pulcini esposti alla luce. Complessivamente i risultati relativi al campo visivo frontale sembrano ricapitolare in maniera più fedele quelli relativi alla preferenza per lo stimolo

sociale, suggerendo una propensione a visualizzare lo stimolo sociale con il campo visivo frontale rispetto a quello laterale. Anche in questo caso la luce sembra non avere un effetto significativo sull'uso del campo visivo frontale.

Rispetto al ruolo della luce sono sicuramente necessarie ulteriori indagini per chiarirne il ruolo e l'influenza, mentre il minore utilizzo del campo visivo binoculare nel gruppo valproato potrebbe essere dovuto ad alterazioni che determinano anomalie nel contatto visivo che si manifesta in una minor propensione a ricercare il contatto visivo diretto, come osservato nell'ASD, oppure, più in generale a uno scarso interesse nei confronti di stimoli sociali. (Franchini, 2018). Tuttavia, data la carenza di studi comportamentali relativi alla lateralizzazione delle predisposizioni sociali nei pulcini ad un'età così precoce, per determinare quali meccanismi potrebbero essere coinvolti sarebbero necessario estendere le analisi a livello delle strutture cerebrali coinvolte nell'analisi delle predisposizioni sociali nel modello di ASD.

In conclusione, questo studio è il primo con lo scopo di valutare le preferenze visive spontanee in relazione alla lateralizzazione in un modello animale di ASD. Tramite un test di preferenza spontanea, oltre a validare una nuova tipologia di stimoli digitali in grado di elicitare risposte di preferenza spontanea, abbiamo valutato l'effetto dell'esposizione embrionale alla luce e il ruolo della lateralizzazione rispetto alle preferenze sociali in pulcini a cui è stato somministrato acido valproico durante lo sviluppo embrionale. I risultati suggeriscono come il valproato possa produrre delle divergenze tra maschi e femmine sia nella risposta comportamentale di preferenza spontanea agli stimoli che rappresentato un volto, che nell'osservazione degli stimoli e nell'utilizzo preferenziale di un campo visivo come indice di lateralizzazione funzionale. In ogni caso i risultati ottenuti necessitano di ulteriori indagini mirate ad una più chiara comprensione dei meccanismi alterati nel modello animale di ASD, inoltre il paradigma sperimentale dovrebbe essere affiancato da un test di esposizione singola agli stimoli in modo ridurre possibili elementi distraenti per una più chiara analisi della lateralizzazione visiva.

6. BIBLIOGRAFIA

- Abdelsayed, M., & Sokolov, S. (2013). Voltage-gated sodium channels. *Channels*, 7(3), 146–152. <https://doi.org/10.4161/chan.24380>
- Adiletta, A., Pedrana, S., Rosa-Salva, O., & Sgadò, P. (2021). Spontaneous Visual Preference for Face-Like Stimuli Is Impaired in Newly-Hatched Domestic Chicks Exposed to Valproic Acid During Embryogenesis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2021.733140>
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H. et al. (1994) Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* **372**, 669–672 <https://doi.org/10.1038/372669a0>
- Adolphs, R., Tranel, D. & Damasio, (1998). A. The human amygdala in social judgment. *Nature* **393**, 470–474 <https://doi.org/10.1038/30982>
- Amaral, D. G., Behniea, H., & Kelly, J. L. (2003). Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey. *Neuroscience*, 118(4), 1099–1120. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)01001-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)01001-1)
- Andrew, R. J. (1991) The nature of behavioural lateralization in the chick. In *Neural and behavioural plasticity: the use of the chick as a model* (ed. R. J. Andrew), pp. 536–554. Oxford,UK: Oxford University Press.
- Andrew, R. J., & Brennan, A. (1984). Sex differences in lateralization in the domestic chick. *Neuropsychologia*, 22(4), 503–509. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(84\)90045-9](https://doi.org/10.1016/0028-3932(84)90045-9)
- APA PsycNet FullTextHTML. Recuperato 28 luglio 2023, da <https://psycnet.apa.org/fulltext/2020-80417-001.html>
- Archer, G. S., & Mench, J. A. (2014). Natural incubation patterns and the effects of exposing eggs to light at various times during incubation on post-hatch fear and stress responses in broiler (meat) chickens. *Applied Animal Behaviour Science*, 152, 44-51.

- Baillargeon R., Needham A., DeVos J. (1992) The development of young infants' intuitions about support. *Early Development and Parenting*, 1(2), 69– 78.
- Banerjee, A., García-Oscos, F., Roychowdhury, S., Galindo, L. C., Hall, S., Kilgard, M. P., & Atzori, M. (2013). Impairment of cortical GABAergic synaptic transmission in an environmental rat model of autism. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(6), 1309–1318. <https://doi.org/10.1017/S1461145712001216>
- Baron-Cohen, S., Campbell, R., Karmiloff-Smith, A., Grant, J., & Walker, J. (1995). Are children with autism blind to the mentalistic significance of the eyes? *British Journal of Developmental Psychology*, 13(4), 379–398. <https://doi.org/10.1111/j.2044-835X.1995.tb00687.x>
- Baron-Cohen, S., Cox, A., Baird, G., Swettenham, J., Nightingale, N., Morgan, K., Drew, A., & Charman, T. (1996). Psychological Markers in the Detection of Autism in Infancy in a Large Population. *The British Journal of Psychiatry*, 168(2), 158–163. <https://doi.org/10.1192/bjp.168.2.158>
- Bateson, P. (2000). What must be known in order to understand imprinting? In *The evolution of cognition* (pp. 85–102). The MIT Press.
- Bauman M.L., Kemper T.L. (2005) Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci*. Apr-May;23(2- 3):183-7.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. Elsevier srl.
- Beer, J. S., & Ochsner, K. N. (2006). Social cognition: A multi level analysis. *Brain research*, 1079(1), 98-105.
- Benowitz, L. I., & Karten, H. J. (1976). Organization of the tectofugal visual pathway in the pigeon: A retrograde transport study. *Journal of Comparative Neurology*, 167(4), 503–520. <https://doi.org/10.1002/cne.901670407>

- Benton, A. L., & Van Allen, M. W. (1968). Impairment in Facial Recognition in Patients with Cerebral Disease. *Cortex*, 4(4), 344-IN1. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(68\)80018-8](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(68)80018-8)
- Bertenthal, B. I., & Pinto, J. (1994). Global Processing of Biological Motions. *Psychological Science*, 5(4), 221–225. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1994.tb00504.x>
- Blaxill, M., Rogers, T., & Nevison, C. (2022). Autism tsunami: the impact of rising prevalence on the societal cost of autism in the United States. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(6), 63 2627-2643.
- Bolhuis, J. J., & Trooster, W. J. (1988). Reversibility revisited: Stimulus-dependent stability of filial preference in the chick. *Animal Behaviour*, 36(3), 668-674
- Bodin, D., Yeates, K. O., & Cass, J. (2011). Sensitive periods. *Encyclopedia of clinical neuropsychology*, 2255-2256.
- Bolhuis, J. J., & Horn, G. (1997). Delayed Induction of a Filial Predisposition in the Chick after Anaesthesia. *Physiology & Behavior*, 62(6), 1235–1239. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00231-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00231-X)
- Bolhuis, J. J., Johnson, M. H., & Horn, G. (1985). Effects of early experience on the development of filial preferences in the domestic chick. *Developmental Psychobiology*, 18(4), 299–308. <https://doi.org/10.1002/dev.420180403>
- Bolhuis, J. J., Johnson, M. H., & Horn, G. (1989). Interacting mechanisms during the formation of filial preferences: The development of a predisposition does not prevent learning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 15(4), 376–382. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.15.4.376>
- Bolhuis, J. J., McCabe, B. J., & Horn, G. (1986). Androgens and imprinting: Differential effects of testosterone on filial preference in the domestic chick. *Behavioral Neuroscience*, 100(1), 51–56. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.100.1.51>

- Bölte, S., Girdler, S., & Marschik, P. B. (2019). The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(7), 1275–1297. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2988-4>
- Bourgeron, T. (2015). From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), Articolo 9. <https://doi.org/10.1038/nrn3992>
- Brothers, L. (1990). The neural basis of primate social communication. *Motivation and Emotion*, 14(2), 81–91. <https://doi.org/10.1007/BF00991637>
- Bruner, J. S. (1983). Education as social invention. *Journal of Social Issues*, 39, 129 –141. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-4560.1983.tb00179.x>
- Bulgarelli, D., & Molina, P. (2016). Social Cognition in Preschoolers: Effects of Early Experience and Individual Differences. *Frontiers in Psychology*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2016.01762>
- Buschmann, J. U. F., Manns, M., & Güntürkün, O. (2006). “Let There be Light!” pigeon eggs are regularly exposed to light during breeding. *Behavioural processes*, 73(1), 62-67.
- Butler, A. B., & Hodos, W. (2005). *Comparative vertebrate neuroanatomy: evolution and adaptation*. John Wiley & Sons.
- Caharel, S., Leleu, A., Bernard, C., Viggiano, M.-P., Lalonde, R., & Rebaï, M. (2013). Early holistic face-like processing of Arcimboldo paintings in the right occipito-temporal cortex: Evidence from the N170 ERP component. *International Journal of Psychophysiology*, 90(2), 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.06.024>
- Candland, D. K. (1969). Discriminability of facial regions used by the domestic chicken in maintaining the social dominance order. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 69(2), 281–285. <https://doi.org/10.1037/h0028246>

- Cate, C. T. (1986). Does behavior contingent stimulus movement enhance filial imprinting in Japanese quail? *Developmental Psychobiology*, 19(6), 607–614. <https://doi.org/10.1002/dev.420190611>
- Chadman K. K, Yang M, Crawley J. N. (2008). Criteria for Validating Mouse Models of Psychiatric Diseases. *Am J Med Genet Part B* 150B:1–11.
- Chance, M. R. A., & Mead, A. P. (1953). Social behaviour and primate evolution. In *Evolution: Symposia of the society for experimental biology* (Vol. 7, pp. 395–439)
- Chiandetti, C. (2011). Pseudoneglect and embryonic light stimulation in the avian brain. *Behavioral Neuroscience*, 125(5), 775–782. <https://doi.org/10.1037/a0024721>
- Chiandetti, C., Galliussi, J., Andrew, R. J., & Vallortigara, G. (2013). Early-light embryonic stimulation suggests a second route, via gene activation, to cerebral lateralization in vertebrates. *Scientific Reports*, 3(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/srep02701>
- Chiandetti, C., & Vallortigara, G. (2019). Distinct effect of early and late embryonic light-stimulation on chicks' lateralization. *Neuroscience*, 414, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.06.036>
- Chiarotti, F., & Venerosi, A. (2020). Epidemiology of autism spectrum disorders: a review of worldwide prevalence estimates since 2014. *Brain sciences*, 10(5), 274.
- Christensen J., Grønberg T.K., Sørensen M.J., Schendel D., Parner E.T., Pedersen L.H., Vestergaard M. (2013). Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*, 309(16), 1696–1703.
- Colvert, E., Tick, B., McEwen, F., Stewart, C., Curran, S. R., Woodhouse, E., Gillan, N., Hallett, V., Lietz, S., Garnett, T., Ronald, A., Plomin, R., Rijdsdijk, F., Happé, F., & Bolton, P. (2015). Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample. *JAMA Psychiatry*, 72(5), 415–423. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3028>

- Corrow, S. L., Dalrymple, K. A., & Barton, J. J. (2016). Prosopagnosia: Current perspectives. *Eye and Brain*, 8, 165–175. <https://doi.org/10.2147/EB.S92838>
- Costalunga, G., Kobylkov, D., Rosa-Salva, O., Vallortigara, G., & Mayer, U. (2022). Light-incubation effects on lateralisation of single unit responses in the visual Wulst of domestic chicks. *Brain Structure and Function*, 227(2), 497–513. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02259-y>
- Cowan, W. M., Adamson, L., & Powell, T. P. S. (1961). An experimental study of the avian visual system. *Journal of Anatomy*, 95(Pt 4), 545–563.
- Crawley, J. N. (2004). Designing mouse behavioral tasks relevant to autistic-like behaviors. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 10(4), 248–258.
- Cui, K., Wang, Y., Zhu, Y., Tao, T., Yin, F., Guo, Y., Liu, H., Li, F., Wang, P., Chen, Y., & Qin, J. (2020). Neurodevelopmental impairment induced by prenatal valproic acid exposure shown with the human cortical organoid-on-a-chip model. *Microsystems & Nanoengineering*, 6(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/s41378-020-0165-z>
- Daisley, J. N., Mascalzoni, E., Rosa-Salva, O., Rugani, R., & Regolin, L. (2008). Lateralization of social cognition in the domestic chicken (*Gallus gallus*). *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1519), 965–981. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0229>
- Daisley, J. N., Vallortigara, G., & Regolin, L. (2010). Logic in an asymmetrical (social) brain: transitive inference in the young domestic chick. *Social Neuroscience*, 5(3), 309–319.
- Davies, D. C., Horn, G., & McCabe, B. J. (1985). Noradrenaline and learning: Effects of the noradrenergic neurotoxin DSP4 on imprinting in the domestic chick. *Behavioral Neuroscience*, 99(4), 652–660. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.99.4.652>

- Davies, D. C., Johnson, M. H., & Horn, G. (1992). The effect of the neurotoxin DSP4 on the development of a predisposition in the domestic chick. *Developmental Psychobiology*, 25(4), 251–259. <https://doi.org/10.1002/dev.420250403>
- de Gelder, B., Frissen, I., Barton, J., & Hadjikhani, N. (2003). A modulatory role for facial expressions in prosopagnosia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(22), 13105–13110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1735530100>
- Desimone R, Albright T.D, Gross C.G& Bruce C. (1984). Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J. Neurosci.* 4, 2051–2062.
- De Renzi, E., Perani, D., Carlesimo, G. A., Silveri, M. C., & Fazio, F. (1994). Prosopagnosia can be associated with damage confined to the right hemisphere—An MRI and PET study and a review of the literature. *Neuropsychologia*, 32(8), 893–902. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)90041-8](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)90041-8)
- Dehorter, N., & Del Pino, I. (2020). Shifting Developmental Trajectories During Critical Periods of Brain Formation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2020.00283>
- Deng, C., & Rogers, L. J. (1998). Bilaterally projecting neurons in the two visual pathways of chicks. *Brain Research*, 794(2), 281-290. Deng, C., & Rogers, L. J. (1998). Bilaterally projecting neurons in the two visual pathways of chicks. *Brain Research*, 794(2), 281-290.
- Deng, C., & Rogers, L. J. (2002). Social recognition and approach in the chick: Lateralization and effect of visual experience. *Animal Behaviour*, 63(4), 697–706. <https://doi.org/10.1006/anbe.2001.1942>
- Dharmaretnam, M., & Rogers, L. J. (2005). Hemispheric specialization and dual processing in strongly versus weakly lateralized chicks. *Behavioural Brain Research*, 162(1), 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.03.012>

- Diamond, R., & Carey, S. (1986). Why faces are and are not special: An effect of expertise. *Journal of Experimental Psychology: General*, 115(2), 107–117. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.115.2.107>
- Di Giorgio, E., Frasnelli, E., Rosa Salva, O., Luisa Scattoni, M., Puopolo, M., Tosoni, D., Simion, F., & Vallortigara, G. (2016). Difference in Visual Social Predispositions Between Newborns at Low- and High-risk for Autism. *Scientific Reports*, 6(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/srep26395>
- Di Giorgio, E., Loveland, J. L., Mayer, U., Rosa-Salva, O., Versace, E., & Vallortigara, G. (2017). Filial responses as predisposed and learned preferences: Early attachment in chicks and babies. *Behavioural Brain Research*, 325, 90–104. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.018>
- Egorova, O. V., & Anokhin, K. V. (2003). Experimental Analysis of the Processes of Systems Genesis: Expression of the c-fos Gene in the Chick Brain during Treatments Inducing the Development of the Species-Specific Results-of-Action Acceptor. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 33(3), 209–216. <https://doi.org/10.1023/A:1022186911789>
- Elsabbagh, M., Gliga, T., Pickles, A., Hudry, K., Charman, T., & Johnson, M. H. (2013). The development of face orienting mechanisms in infants at-risk for autism. *Behavioural Brain Research*, 251, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.030>
- Fairhall, S. L., & Ishai, A. (2007). Effective Connectivity within the Distributed Cortical Network for Face Perception. *Cerebral Cortex*, 17(10), 2400–2406. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl148>
- Farroni, T., Johnson, M. H., Menon, E., Zulian, L., Faraguna, D., & Csibra, G. (2005). Newborns' preference for face-relevant stimuli: Effects of contrast polarity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(47), 17245–17250. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502205102>
- Fernandez-Carriba, S. F., Loeches, A., Morcillo, A. & Hopkins, W. D. 2002 Functional asymmetry of emotions in primates: new findings in chimpanzees. *Brain Res. Bull.* 57, 561–564. (doi:10.1016/S0361-9230(01)00685-2)

- Franchini, M., Duku, E., Armstrong, V., Brian, J., Bryson, S. E., Garon, N., Roberts, W., Roncadin, C., Zwaigenbaum, L., & Smith, I. M. (2018). Variability in Verbal and Nonverbal Communication in Infants at Risk for Autism Spectrum Disorder: Predictors and Outcomes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(10), 3417–3431. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3607-9>
- Frasnelli, E., Vallortigara, G., & Rogers, L. J. (2012). Left–right asymmetries of behaviour and nervous system in invertebrates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1273–1291. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.006>
- Frith, C. D. (2007). The social brain?. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1480), 671–678. <http://doi.org/10.1098/rstb.2006.2003>
- Frith, C. D., & Frith, U. (2012). Mechanisms of Social Cognition. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 287–313. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100449>
- Frith, U., & Frith, C. (2010). The social brain: Allowing humans to boldly go where no other species has been. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 365(1537), 165–176. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0160>
- Frost BJ, Sun H (1997): Visual motion processing for figure/ground segregation, collision avoidance, and optic flow analysis in the pigeon; in Srinivasan MV, Venkatesh S (eds): From Living Eyes to Seeing Machines. New York, Oxford University Press, pp 80–103.
- Gergely, G., & Csibra, G. (2003). Teleological reasoning in infancy: The naïve theory of rational action. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(7), 287–292. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00128-1](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00128-1)
- Ghashghaei, H. T., & Barbas, H. (2002). Pathways for emotion: Interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. *Neuroscience*, 115(4), 1261–1279. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00446-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00446-3)

- Gillberg, C. (1990). Autism and pervasive developmental disorders. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 31(1), 99–119. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1990.tb02275.x>
- Giolli, R. A., Blanks, R. H. I., & Lui, F. (2006). The accessory optic system: Basic organization with an update on connectivity, neurochemistry, and function. In J. A. Büttner-Ennever (A c. Di), *Progress in Brain Research* (Vol. 151, pp. 407–440). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)51013-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)51013-6)
- Gobbini, M. I., & Haxby, J. V. (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, 45(1), 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.015>
- Gogolla, N., LeBlanc, J. J., Quast, K. B., Südhof, T. C., Fagiolini, M., & Hensch, T. K. (2009). Common circuit defect of excitatory-inhibitory balance in mouse models of autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 1(2), 172–181. <https://doi.org/10.1007/s11689-009-9023-x>
- Goren, C. C., Sarty, M., & Wu, P. Y. (1975). Visual following and pattern discrimination of face-like stimuli by newborn infants. *Pediatrics*, 56(4), 544–549.
- Gray, P. H., Yates, A. T., Sallee, S. J., & Gray, I. M. (1980). Releasers of imprinting: instinctive preferences for living models and those with painted sign-stimuli. *Perceptual and Motor Skills*, 50(2), 591-594.
- Grice, S. J., Halit, H., Farroni, T., Baron-Cohen, S., Bolton, P., & Johnson, M. H. (2005). Neural Correlates of Eye-Gaze Detection in Young Children with Autism. *Cortex*, 41(3), 342–353. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70271-5](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70271-5)
- Griffin, J. W., Bauer, R., & Scherf, K. S. (2021). A quantitative meta-analysis of face recognition deficits in autism: 40 years of research. *Psychological Bulletin*, 147(3), 268–292. <https://doi.org/10.1037/bul0000310>

- Grüter, T., Grüter, M., & Carbon, C.-C. (2008). Neural and genetic foundations of face recognition and prosopagnosia. *Journal of Neuropsychology*, 2(1), 79–97. <https://doi.org/10.1348/174866407X231001>
- Guhl, A. M., & Ortman, L. L. (1953). Visual Patterns in the Recognition of Individuals among Chickens. *The Condor*, 55(6), 287–298. <https://doi.org/10.2307/1365008>
- Güntürkün, O., & Ocklenburg, S. (2017). Ontogenesis of lateralization. *Neuron*, 94(2), 249–263.
- Güntürkün, O., Stacho, M., & Ströckens, F. (2020). chapter 8—The Brains of Reptiles and Birds. In J. H. Kaas (A c. Di), *Evolutionary Neuroscience (Second Edition)* (pp. 159–212). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820584-6.00008-8>
- Güntürkün, O., von Eugen, K., Packheiser, J., & Pusch, R. (2021). Avian pallial circuits and cognition: A comparison to mammals. *Current Opinion in Neurobiology*, 71, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.08.007>
- Guo, K., Meints, K., Hall, C., Hall, S., & Mills, D. (2009). Left gaze bias in humans, rhesus monkeys and domestic dogs. *Animal Cognition*, 12(3), 409–418. <https://doi.org/10.1007/s10071-008-0199-3>
- Guyomarc'h, J. C. (1974). Les Vocalisations des Gallinacés: structure des sons et des répertoires: ontogenèse motrice et acquisition de leur sémantique (Doctoral dissertation, Sc. nat.: Rennes: 1974: C: 56; 198.).
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Fedele, A., Collins, J., Smith, K., Lotspeich, L., Croen, L. A., Ozonoff, S., Lajonchere, C., Grether, J. K., & Risch, N. (2011). Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1095–1102. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., Gobbini, M. I., Haxby, J. V., Hoffman, E. A., Gobbini, M. I., Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face

perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 223–233. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01482-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01482-0)

Haxby, J. V., Ungerleider, L. G., Clark, V. P., Schouten, J. L., Hoffman, E. A., & Martin, A. (1999). The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron*, 22, 189–199. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80690-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80690-X)

Hein, G., & Knight, R. T. (2008). Superior Temporal Sulcus—It's My Area: Or Is It? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(12), 2125–2136. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20148>

Hildesheim, F. E., Debus, I., Kessler, R., Thome, I., Zimmermann, K. M., Steinsträter, O., Sommer, J., Kamp-Becker, I., Stark, R., & Jansen, A. (2020). The Trajectory of Hemispheric Lateralization in the Core System of Face Processing: A Cross-Sectional Functional Magnetic Resonance Imaging Pilot Study. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.507199>

Hillger, L. A., & Koenig, O. (1991). Separable mechanisms in face processing: Evidence from hemispheric specialization. *Journal of cognitive neuroscience*, 3(1), 42-58.

Hodos, W. (1993). The visual capabilities of birds. *Vision, brain, and behavior in birds*, 63.

Horn, G. (1985). *Memory, imprinting, and the brain: an inquiry into mechanisms* (Vol. 10). Clarendon Press.

Horn, G., Bolhuis, J. J., & Hampton, N. G. (1995). Induction and development of a filial predisposition in the chick. *Behaviour*, 132(5–6), 451–477. <https://doi.org/10.1163/156853995X00667>

Humphrey, N. K. (1976). The social function of intellect. In P. P. G. Bateson & R. A. Hinde (Eds.), *Growing Points in Ethology* (pp. 303–317). Cambridge, UK: Cambridge University Press

- Husband, S. A., & Shimizu, T. (1999). Efferent projections of the ectostriatum in the pigeon (*Columba livia*). *Journal of Comparative Neurology*, 406(3), 329–345. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990412\)406:3<329::AID-CNE3>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990412)406:3<329::AID-CNE3>3.0.CO;2-A)
- Iidaka, T. (2012). [The role of the superior temporal sulcus in face recognition and perception]. *Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo*, 64(7), 737–742.
- Iidaka, T. (2014). Role of the fusiform gyrus and superior temporal sulcus in face perception and recognition: An empirical review. *Japanese Psychological Research*, 56(1), 33–45. <https://doi.org/10.1111/jpr.12018>
- Ishai, A. (2008). Let's face it: It's a cortical network. *NeuroImage*, 40(2), 415–419. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.040>
- Jacob, J., Ribes, V., Moore, S., Constable, S. C., Sasai, N., Gerety, S. S., Martin, D. J., Sergeant, C. P., Wilkinson, D. G., & Briscoe, J. (2014). Valproic acid silencing of *ascl1b/Ascl1* results in the failure of serotonergic differentiation in a zebrafish model of fetal valproate syndrome. *Disease Models & Mechanisms*, 7(1), 107–117. <https://doi.org/10.1242/dmm.013219>
- Jarvis, E. D., Güntürkün, O., Bruce, L., Csillag, A., Karten, H., Kuenzel, W., Medina, L., Paxinos, G., Perkel, D. J., Shimizu, T., Striedter, G., Wild, J. M., Ball, G. F., Dugas-Ford, J., Durand, S. E., Hough, G. E., Husband, S., Kubikova, L., Lee, D. W., ... Butler, A. B. (2005). Avian brains and a new understanding of vertebrate brain evolution. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(2), Articolo 2. <https://doi.org/10.1038/nrn1606>
- Johannessen, C. U. (2000). Mechanisms of action of valproate: A commentary. *Neurochemistry International*, 37(2), 103–110. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(00\)00013-9](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(00)00013-9)
- Johnson, M. H. (2005). Subcortical face processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(10), Articolo 10. <https://doi.org/10.1038/nrn1766>

- Johnson, M. H., Bolhuis, J. J., & Horn, G. (1985). Interaction between acquired preferences and developing predispositions during imprinting. *Animal Behaviour*, 33(3), 1000–1006. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(85\)80034-8](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(85)80034-8)
- Johnson, M. H., Davies, D. C., & Horn, G. (1989). A sensitive period for the development of a predisposition in dark-reared chicks. *Animal Behaviour*, 37, 1044–1046. [https://doi.org/10.1016/0003-3472\(89\)90148-6](https://doi.org/10.1016/0003-3472(89)90148-6)
- Johnson, M. H., Dziurawiec, S., Ellis, H., & Morton, J. (1991). Newborns' preferential tracking of face-like stimuli and its subsequent decline. *Cognition*, 40(1), 1–19. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(91\)90045-6](https://doi.org/10.1016/0010-0277(91)90045-6)
- Johnson, M. H., & Horn, G. (1988). Development of filial preferences in dark-reared chicks. *Animal Behaviour*, 36(3), 675–683. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(88\)80150-7](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(88)80150-7)
- Johnson M.H., Morton J. (1991) *Biology and cognitive development: the case of face recognition*. Blackwell Oxford
- Jolly, A. (1966). Lemur social behavior and primate intelligence. *Science*, 153(3735), 501–506. <http://doi.org/10.1126/science.153.3735.501>
- Jones, W., & Klin, A. (2013). Attention to eyes is present but in decline in 2–6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature*, 504(7480), Articolo 7480. <https://doi.org/10.1038/nature12715>
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The Fusiform Face Area: A Module in Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception. *Journal of Neuroscience*, 17(11), 4302–4311. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-11-04302.1997>
- Kanwisher, N., & Yovel, G. (2006). The fusiform face area: A cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1476), 2109–2128. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1934>

- Karten, H. J., & Hodos, W. (1970). Telencephalic projections of the nucleus rotundus in the pigeon (*Columba livia*). *Journal of Comparative Neurology*, 140(1), 35–51. <https://doi.org/10.1002/cne.901400103>
- Kataoka, S., Takuma, K., Hara, Y., Maeda, Y., Ago, Y., & Matsuda, T. (2013). Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 91–103. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001714>
- Kendrick, K. M. (2006). Brain Asymmetries for Face Recognition and Emotion Control in Sheep. *Cortex*, 42(1), 96–98. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70328-9](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70328-9)
- Kiesow, H., Dunbar, R. I. M., Kable, J. W., Kalenscher, T., Vogeley, K., Schilbach, L., Marquand, A. F., Wiecki, T. V., & Bzdok, D. (2020). 10,000 social brains: Sex differentiation in human brain anatomy. *Science Advances*, 6(12), eaaz1170.
- Klin, A., Sparrow, S. S., de Bildt, A., Cicchetti, D. V., Cohen, D. J., & Volkmar, F. R. (1999). A Normed Study of Face Recognition in Autism and Related Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(6), 499–508. <https://doi.org/10.1023/A:1022299920240>
- Klopper, P. H. (1971). Imprinting: Determining its perceptual basis in ducklings. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 75(3), 378–385. <https://doi.org/10.1037/h0030939>
- Knudsen, E. I. (2004). Sensitive Periods in the Development of the Brain and Behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(8), 1412–1425. <https://doi.org/10.1162/0898929042304796>
- Krützfeldt, N. O. E., & Wild, J. M. (2004). Definition and connections of the entopallium in the zebra finch (*Taeniopygia guttata*). *Journal of Comparative Neurology*, 468(3), 452–465. <https://doi.org/10.1002/cne.10972>
- Krützfeldt, N. O. E., & Wild, J. M. (2005). Definition and novel connections of the entopallium in the pigeon (*Columba livia*). *Journal of Comparative Neurology*, 490(1), 40–56. <https://doi.org/10.1002/cne.20627>

- Kuo, Z. Y. (1932). Ontogeny of embryonic behavior in aves. IV. The influence of embryonic movements upon the behavior after hatching. *Journal of Comparative Psychology*, 14(1), 109–122. <https://doi.org/10.1037/h0071451>
- Labuguen, R., Matsumoto, J., Negrete, S. B., Nishimaru, H., Nishijo, H., Takada, M., ... & Shibata, T. (2021). MacaquePose: a novel “in the wild” macaque monkey pose dataset for markerless motion capture. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 14, 581154.
- Làdavas, E., Berti, A. (2020). Neuropsicologia. Quarta edizione. Il Mulino. 400.
- Lambert, P. A., Carraz, G., Borselli, S., & Bouchardy, M. (1975a). [Dipropylacetamide in the treatment of manic-depressive psychosis]. *L'Encephale*, 1(1), 25–31.
- Langdell, T. (1978). Recognition of Faces: An Approach to the Study of Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 19(3), 255–268. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1978.tb00468.x>
- Laverghetta, A. V., & Shimizu, T. (2003). Organization of the ectostriatum based on afferent connections in the zebra finch (*Taeniopygia guttata*). *Brain Research*, 963(1), 101–112. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03949-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03949-5)
- Li, L., Bonneton, F., Tohme, M., Bernard, L., Chen, X. Y., & Laudet, V. (2016). In Vivo Screening Using Transgenic Zebrafish Embryos Reveals New Effects of HDAC Inhibitors Trichostatin A and Valproic Acid on Organogenesis. *PLOS ONE*, 11(2), e0149497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149497>
- Liu, S., Seidlitz, J., Blumenthal, J. D., Clasen, L. S., & Raznahan, A. (2020). Integrative structural, functional, and transcriptomic analyses of sex-biased brain organization in humans. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(31), 18788–18798. <https://doi.org/10.1073/pnas.1919091117>
- Lorenzi, E., Pross, A., Rosa-Salva, O., Versace, E., Sgadò, P., & Vallortigara, G. (2019). Embryonic Exposure to Valproic Acid Affects Social Predispositions for Dynamic Cues of

- Animate Motion in Newly-Hatched Chicks. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00501>
- Mascetti, G. G., & Vallortigara, G. (2001). Why do birds sleep with one eye open? Light exposure of the chick embryo as a determinant of monocular sleep. *Current Biology*, 11(12), 971-974.
- Markram, H., Rinaldi, T., & Markram, K. (2007). The intense world syndrome-an alternative hypothesis for autism. *Frontiers in neuroscience*, 1, 155.
- Mathis, A., Mamidanna, P., Cury, K. M., Abe, T., Murthy, V. N., Mathis, M. W., & Bethge, M. (2018). DeepLabCut: markerless pose estimation of user-defined body parts with deep learning. *Nature neuroscience*, 21(9), 1281-1289.
- Mayer, U., Rosa-Salva, O., Lorenzi, E., & Vallortigara, G. (2016). Social predisposition dependent neuronal activity in the intermediate medial mesopallium of domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*). *Behavioural Brain Research*, 310, 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.019>
- McCrae, R. R., Costa Jr., P. T., Ostendorf, F., Angleitner, A., Hřebíčková, M., Avia, M. D., Sanz, J., Sánchez-Bernardos, M. L., Kusdil, M. E., Woodfield, R., Saunders, P. R., & Smith, P. B. (2000). Nature over nurture: Temperament, personality, and life span development. *Journal of Personality and Social Psychology*, 78(1), 173–186. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.78.1.173>
- McDonald, M. E., & Paul, J. F. (2010). Timing of increased autistic disorder cumulative incidence. *Environmental Science & Technology*, 44(6), 2112-2118.
- McKone E, Martini P& Nakayama K. (2001). Categorical perception of face identity in noise isolates configural processing. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 27, 573–599.[doi:10.1037/0096-1523.27.3.573](https://doi.org/10.1037/0096-1523.27.3.573).
- Mehler, J., & Dupoux, E. (1994). *What Infants Know: The New Cognitive Science of Early Development*. Blackwell Publishers, c/o AIDC, PO Box 20, Williston, VT 05495-0020

- Mench, J. A., & Andrew, R. J. (1986). Lateralization of a food search task in the domestic chick. *Behavioral and Neural Biology*, 46(2), 107–114. [https://doi.org/10.1016/S0163-1047\(86\)90570-4](https://doi.org/10.1016/S0163-1047(86)90570-4)
- Messina, A., Boiti, A., Sovrano, V. A., & Sgadò, P. (2020). Micromolar Valproic Acid Doses Preserve Survival and Induce Molecular Alterations in Neurodevelopmental Genes in Two Strains of Zebrafish Larvae. *Biomolecules*, 10(10), Articolo 10. <https://doi.org/10.3390/biom10101364>
- Morandi-Raikova, A., Danieli, K., Lorenzi, E., Rosa-Salva, O., & Mayer, U. (2021). Anatomical asymmetries in the tectofugal pathway of dark-incubated domestic chicks: Rightwards lateralization of parvalbumin neurons in the entopallium. *Laterality*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1357650X.2021.1873357>
- Morris, R. D., & Hopkins, W. D. (1993). Perception of Human Chimeric Faces by Chimpanzees: Evidence for a Right Hemisphere Advantage. *Brain and Cognition*, 21(1), 111–122. <https://doi.org/10.1006/brcg.1993.1008>
- Morton, J., & Johnson, M. H. (1991). CONSPEC and CONLERN: a two-process theory of infant face recognition. *Psychological review*, 98(2), 164.
- Moscovitch, M., Winocur, G., & Behrmann, M. (1997). What Is Special about Face Recognition? Nineteen Experiments on a Person with Visual Object Agnosia and Dyslexia but Normal Face Recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(5), 555–604. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.555>
- Mukherjee, S. B. (2017). Autism Spectrum Disorders—Diagnosis and Management. *The Indian Journal of Pediatrics*, 84(4), 307–314. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2272-2>
- Nagode, D. A., Meng, X., Winkowski, D. E., Smith, E., Khan-Tareen, H., Kareddy, V., ... & Kanold, P. O. (2017). Abnormal development of the earliest cortical circuits in a mouse model of autism spectrum disorder. *Cell reports*, 18(5), 1100-1108.

- Nath, T., Mathis, A., Chen, A. C., Patel, A., Bethge, M., & Mathis, M. W. (2019). Using DeepLabCut for 3D markerless pose estimation across species and behaviors. *Nature protocols*, *14*(7), 2152-2176.
- Nau, H., Hauck, R.-S., & Ehlers, K. (1991). Valproic Acid-Induced Neural Tube Defects in Mouse and Human: Aspects of Chirality, Alternative Drug Development, Pharmacokinetics and Possible Mechanisms. *Pharmacology & Toxicology*, *69*(5), 310–321. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1991.tb01303.x>
- Neiworth, J. J., Hassett, J. M., & Sylvester, C. J. (2007). Face processing in humans and new world monkeys: The influence of experiential and ecological factors. *Animal Cognition*, *10*(2), 125–134. <https://doi.org/10.1007/s10071-006-0045-4>
- Nguyen, A. P., Spetch, M. L., Crowder, N. A., Winship, I. R., Hurd, P. L., & Wylie, D. R. W. (2004). A Dissociation of Motion and Spatial-Pattern Vision in the Avian Telencephalon: Implications for the Evolution of “Visual Streams”. *Journal of Neuroscience*, *24*(21), 4962–4970. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0146-04.2004>
- Nicolini, C., & Fahnstock, M. (2018). The valproic acid-induced rodent model of autism. *Experimental Neurology*, *299*, 217–227. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.04.017>
- Nishigori, H., Kagami, K., Takahashi, A., Tezuka, Y., Sanbe, A., & Nishigori, H. (2013). Impaired social behavior in chicks exposed to sodium valproate during the last week of embryogenesis. *Psychopharmacology*, *227*(3), 393–402. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-2979-y>
- Nomi, J. S., & Uddin, L. Q. (2015). Developmental changes in large-scale network connectivity in autism. *NeuroImage: Clinical*, *7*, 732–741. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.024>
- Ojeda, J., & Ávila, A. (2019). Early Actions of Neurotransmitters During Cortex Development and Maturation of Reprogrammed Neurons. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *11*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsyn.2019.00033>

- Ornoy, A. (2009). Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reproductive Toxicology*, 28(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.014>
- Pascalis, O., de Haan, M., & Nelson, C. A. (2002). Is Face Processing Species-Specific During the First Year of Life? *Science*, 296(5571), 1321–1323. <https://doi.org/10.1126/science.1070223>
- Pascalis, O., Scott, L. S., Kelly, D. J., Shannon, R. W., Nicholson, E., Coleman, M., & Nelson, C. A. (2005). Plasticity of face processing in infancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(14), 5297–5300. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406627102>
- Pelphrey, K. A., Sasson, N. J., Reznick, J. S., Paul, G., Goldman, B. D., & Piven, J. (2002). Visual Scanning of Faces in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(4), 249–261. <https://doi.org/10.1023/A:1016374617369>
- Piepers, D., & Robbins, R. (2012). A Review and Clarification of the Terms “holistic,” “configural,” and “relational” in the Face Perception Literature. *Frontiers in Psychology*, 3. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2012.00559>
- Pinsk, M. A., DeSimone, K., Moore, T., Gross, C. G., & Kastner, S. (2005). Representations of faces and body parts in macaque temporal cortex: A functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(19), 6996–7001. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502605102>
- Price, J. L. (2003). Comparative Aspects of Amygdala Connectivity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985(1), 50–58. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07070.x>
- Proverbio, A. M., Brignone, V., Matarazzo, S., Del Zotto, M., & Zani, A. (2006). Gender and parental status affect the visual cortical response to infant facial expression. *Neuropsychologia*, 44(14), 2987–2999. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.015>

- Proverbio, A. M., & Galli, J. (2016). Women are better at seeing faces where there are none: An ERP study of face pareidolia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(9), 1501–1512. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw064>
- Proverbio, A. M., Mazzara, R., Riva, F., & Manfredi, M. (2012). Sex differences in callosal transfer and hemispheric specialization for face coding. *Neuropsychologia*, 50(9), 2325–2332. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.036>
- Proverbio, A. M., Riva, F., Martin, E., & Zani, A. (2010). Face coding is bilateral in the female brain. *PLoS ONE*, 5, e11242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011242>
- Rasalam, A. D., Hailey, H., Williams, J. H. G., Moore, S. J., Turnpenny, P. D., Lloyd, D. J., & Dean, J. C. S. (2005). Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47(8), 551–555. <https://doi.org/10.1017/S0012162205001076>
- Rashid, N., & Andrew, R. J. (1989). Right hemisphere advantage for topographical orientation in the domestic chick. *Neuropsychologia*, 27(7), 937–948. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(89\)90069-9](https://doi.org/10.1016/0028-3932(89)90069-9)
- Regolin, L., Marconato, F., & Vallortigara, G. (2004). Hemispheric differences in the recognition of partly occluded objects by newly hatched domestic chicks (*Gallus gallus*). *Animal Cognition*, 7, 162-170.
- Rein, B., Ma, K., & Yan, Z. (2020). A standardized social preference protocol for measuring social deficits in mouse models of autism. *Nature Protocols*, 15(10), Articolo 10. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0382-9>
- Reiner, A., Yamamoto, K., & Karten, H. J. (2005). Organization and evolution of the avian forebrain. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 287A(1), 1080–1102. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20253>
- Rinaldi, T., Kulangara, K., Antonello, K., & Markram, H. (2007). Elevated NMDA receptor levels and enhanced postsynaptic long-term potentiation induced by prenatal exposure to valproic

acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(33), 13501–13506.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0704391104>

Robbins, R. (2005). Face and object processing: What changes with experience?

Rodier, P. M., Ingram, J. L., Tisdale, B., & Croog, V. J. (1997). Linking etiologies in humans and animal models: Studies of autism. *Reproductive Toxicology*, 11(2), 417–422.
[https://doi.org/10.1016/S0890-6238\(97\)80001-U](https://doi.org/10.1016/S0890-6238(97)80001-U)

Rogers, L. J. (1990). Light input and the reversal of functional lateralization in the chicken brain. *Behavioural Brain Research*, 38(3), 211–221.

Rogers, L. J. (2021). Brain Lateralization and Cognitive Capacity. *Animals*, 11(7), Articolo 7.
<https://doi.org/10.3390/ani11071996>

Rogers, L. J., & Bolden, S. W. (1991). Light-dependent development and asymmetry of visual projections. *Neuroscience Letters*, 121(1), 63–67. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90650-I](https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90650-I)

Rogers, L. J., & Deng, C. (1999). Light experience and lateralization of the two visual pathways in the chick. *Behavioural Brain Research*, 98(2), 277–287. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(98\)00094-1](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(98)00094-1)

Rogers, L. J., & Sink, H. S. (1988). Transient asymmetry in the projections of the rostral thalamus to the visual hyperstriatum of the chicken, and reversal of its direction by light exposure. *Experimental Brain Research*, 70(2), 378–384. <https://doi.org/10.1007/BF00248362>

Rosa Salva, O., Farroni, T., Regolin, L., Vallortigara, G., & Johnson, M. H. (2011). The evolution of social orienting: evidence from chicks (*Gallus gallus*) and human newborns. *PloS one*, 6(4), e18802.

- Rosa Salva O., Grassi M., Lorenzi E., Regolin L., Vallortigara G. (2016). Spontaneous preference for visual cues of animacy in naïve domestic chicks: The case of speed changes. *Cognition*, Dec;157:49-60. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2016.08.014>
- Rosa Salva, O., Mayer, U., & Vallortigara, G. (2015). Roots of a social brain: Developmental models of emerging animacy-detection mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 50, 150–168. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.015>
- Rosa-Salva, O., Mayer, U., & Vallortigara, G. (2019). Unlearned visual preferences for the head region in domestic chicks. *PLoS One*, 14(9), e0222079.
- Rosa Salva, O., Regolin, L., & Vallortigara, G. (2007). Chicks discriminate human gaze with their right hemisphere. *Behavioural Brain Research*, 177(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.11.020>
- Rosa Salva, O., Regolin, L., & Vallortigara, G. (2012). Inversion of contrast polarity abolishes spontaneous preferences for face-like stimuli in newborn chicks. *Behavioural Brain Research*, 228(1), 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.11.025>
- Rosa-Salva, O., Hernik, M., Broseghini, A., & Vallortigara, G. (2018). Visually-naïve chicks prefer agents that move as if constrained by a bilateral body-plan. *Cognition*, 173, 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2018.01.004>
- Rosa-Salva, O., Regolin, L., & Vallortigara, G. (2010). Faces are special for newly hatched chicks: Evidence for inborn domain-specific mechanisms underlying spontaneous preferences for face-like stimuli. *Developmental Science*, 13(4), 565–577. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00914.x>
- Rossion, B., & Jacques, C. (2011). The N170: Understanding the time course of face perception in the human brain. *The Oxford handbook of ERP components*, 115-142.
- Roulet, F. I., Wollaston, L., deCatanzaro, D., & Foster, J. A. (2010). Behavioral and molecular changes in the mouse in response to prenatal exposure to the anti-epileptic drug valproic acid. *Neuroscience*, 170(2), 514–522. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.06.069>

- Rugani, R., Rosa Salva, O., Regolin, L., & Vallortigara, G. (2015). Brain asymmetry modulates perception of biological motion in newborn chicks (*Gallus gallus*). *Behavioural Brain Research*, 290, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.032>
- Rybakowski, F., Bialek, A., Chojnicka, I., Dziechciarz, P., Horvath, A., Janas-Kozik, M., Jeziorek, A., Pisula, E., Piwowarczyk, A., Slopian, A., Sykut-Cegielska, J., Szajewska, H., Szczaluba, K., Szymanska, K., Urbanek, K., Waligórska, A., Wojciechowska, A., Wroniszewski, M., & Dunajska, A. (2014). [Autism spectrum disorders—Epidemiology, symptoms, comorbidity and diagnosis]. *Psychiatria polska*, 48(4), 653–665.
- Sakai, A., Matsuda, T., Doi, H., Nagaishi, Y., Kato, K., & Nakashima, K. (2018). Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(16), 4270–4275. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716479115>
- Sangrigoli, S., Pallier, C., Argenti, A.-M., Ventureyra, V. A. G., & de Schonen, S. (2005). Reversibility of the Other-Race Effect in Face Recognition During Childhood. *Psychological Science*, 16(6), 440–444. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.01554.x>
- Sawada, K., Kamiya, S., & Aoki, I. (2021). Neonatal valproic acid exposure produces altered gyrification related to increased parvalbumin-immunopositive neuron density with thickened sulcal floors. *PLOS ONE*, 16(4), e0250262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250262>
- Schmid, K. L., & Wildsoet, C. F. (1998). Assessment of visual acuity and contrast sensitivity in the chick using an optokinetic nystagmus paradigm. *Vision Research*, 38(17), 2629–2634. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(97\)00446-X](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(97)00446-X)
- Schneider, T., & Przewłocki, R. (2005). Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Animal Model of Autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300518>

- Schulman, A. H., Hale, E. B., & Graves, H. B. (1970). Visual stimulus characteristics for initial approach response in chicks (*Gallus domesticus*). *Animal Behaviour*, *18*, 461–466. [https://doi.org/10.1016/0003-3472\(70\)90040-0](https://doi.org/10.1016/0003-3472(70)90040-0)
- Sergent, J., Ohta, S., & Macdonald, B. (1992). Functional neuroanatomy of face and object processing: a positron emission tomography study. *Brain*, *115*(1), 15-36.
- Sewards T.V., Sewards, M. (2002) Innate visual object recognition in vertebrates: some proposed pathways and mechanisms. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* *132*, 861–891.
- Sgadò, P., Rosa-Salva, O., Versace, E., & Vallortigara, G. (2018). Embryonic Exposure to Valproic Acid Impairs Social Predispositions of Newly-Hatched Chicks. *Scientific Reports*, *8*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24202-8>
- Shah P., Gaule A., Bird G., Cook R. (2013) Robust orienting to protofacial stimuli in autism. *Curr Biol*. Dec 16;23(24):R1087-8. doi: 10.1016/j.cub.2013.10.034.
- Shimizu T., Karten H.J. (1993) The avian visual system and the evolution of the neocortex. In: Zeigler H.P., Bischof H.J. (Eds.) *Vision, Brain and Behavior in Birds*. MIT Press. Cambridge, MA, pp. 103-114.
- Shimizu, T., Patton, T. B., & Husband, S. A. (2010). Avian Visual Behavior and the Organization of the Telencephalon. *Brain Behavior and Evolution*, *75*(3), 204–217. <https://doi.org/10.1159/000314283>
- Simion, F., Regolin, L., & Bulf, H. (2008). A predisposition for biological motion in the newborn baby. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(2), 809–813. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707021105>
- Simpson, J. I. (1984). The Accessory Optic System. *Annual Review of Neuroscience*, *7*(1), 13–41. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.07.030184.000305>

- Sinha, P., Cree, S. L., Miller, A. L., Pearson, J. F., & Kennedy, M. A. (2021). Transcriptional analysis of sodium valproate in a serotonergic cell line reveals gene regulation through both HDAC inhibition-dependent and independent mechanisms. *The Pharmacogenomics Journal*, 21(3), Articolo 3. <https://doi.org/10.1038/s41397-021-00215-x>
- Sovrano, V. A., & Andrew, R. J. (2006). Eye use during viewing a reflection: Behavioural lateralisation in zebrafish larvae. *Behavioural Brain Research*, 167(2), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.09.021>
- Spelke E.S., Breinlinger K., Macomber J., Jacobson K. (1992) Origins of knowledge. *Psychol Rev.* Oct;99(4):605-32.
- Spelke, E. S., & Kinzler, K. D. (2007). Core knowledge. *Developmental Science*, 10(1), 89–96. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2007.00569.x>
- Spelke E.S., Van de Walle G. (1993) “Perceiving and reasoning about objects: Insights from infants”, in *Spatial Representation* Eds Eilan, N, Brewer, W, McCarthy, R (New York: Basil Blackwell)
- Sugita, Y. (2008). Face perception in monkeys reared with no exposure to faces. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(1), 394–398. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706079105>
- Tanaka, J. W., & Farah, M. J. (1993). Parts and Wholes in Face Recognition. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 46(2), 225–245. <https://doi.org/10.1080/14640749308401045>
- Tanaka J& Farah M (2003) Holistic face recognition. Analytic and holistic processes in the perception of faces, objects and scenes , Peterson M& Rhodes G vol. 2. Oxford, UK:Oxford University
- Tiedt, H. O., Weber, J. E., Pauls, A., Beier, K. M., & Lueschow, A. (2013). Sex-differences of face coding: Evidence from larger right hemispheric M170 in men and dipole source modelling. *PLoS ONE*, 8(7), e69107.

- Tomalski, P., Csibra, G., & Johnson, M. H. (2009). Rapid Orienting toward Face-like Stimuli with Gaze-Relevant Contrast Information. *Perception*, 38(4), 569–578. <https://doi.org/10.1068/p6137>
- Tommasi, L., & Vallortigara, G. (2001). Encoding of geometric and landmark information in the left and right hemispheres of the avian brain. *Behavioral Neuroscience*, 115(3), 602–613. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.3.602>
- Tsao, D. Y., Freiwald, W. A., Knutsen, T. A., Mandeville, J. B., & Tootell, R. B. H. (2003). Faces and objects in macaque cerebral cortex. *Nature Neuroscience*, 6(9), Articolo 9. <https://doi.org/10.1038/nn1111>
- Turati, C., Simion, F., Milani, I., & Umiltà, C. (2002). Newborns' preference for faces: What is crucial? *Developmental Psychology*, 38(6), 875–882. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.38.6.875>
- Vallortigara, G. (1992). Right hemisphere advantage for social recognition in the chick. *Neuropsychologia*, 30(9), 761–768. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(92\)90080-6](https://doi.org/10.1016/0028-3932(92)90080-6)
- Vallortigara G. (2012) Core knowledge of object, number, and geometry: a comparative and neural approach. *Cogn Neuropsychol*. 29(1-2):213-36. Epub 2012 Jan 31.
- Vallortigara, G. (2000). Comparative neuropsychology of the dual brain: a stroll through animals' left and right perceptual worlds. *Brain and language*, 73(2), 189-219.
- Vallortigara, G., & Andrew, R. J. (1991). Lateralization of response by chicks to change in a model partner. *Animal Behaviour*, 41(2), 187–194. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(05\)80470-1](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(05)80470-1)
- Vallortigara, G., & Andrew, R. J. (1994). Olfactory lateralization in the chick. *Neuropsychologia*, 32(4), 417–423. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)90087-6](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)90087-6)

- Vallortigara, G., Cozzutti, C., Tommasi, L., & Rogers, L. J. (2001). How birds use their eyes: Opposite left-right specialization for the lateral and frontal visual hemifield in the domestic chick. *Current Biology*, 11(1), 29–33. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00027-0)
- Vallortigara, G., Rogers, L. (2005). Survival with an asymmetrical brain: advantages and disadvantages of cerebral lateralization. *Behavioral and brain sciences*.
- Vallortigara G., Rosa Salva O. (2016). Toolkits for cognition: From core knowledge to genes. In Tucci, V. (Ed.) *Neurophenome: Cutting-edge Approaches and Technologies in Neurobehavioral Genetics*, Wiley-Blackwell.
- von Fersen, L., & Güntürkün, O. (1990). Visual memory lateralization in pigeons. *Neuropsychologia*, 28(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90081-X](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90081-X)
- Vuilleumier, P. (2000). Faces call for attention: Evidence from patients with visual extinction. *Neuropsychologia*, 38(5), 693–700. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00107-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00107-4)
- Vuilleumier, P., & Sagiv, N. (2001). Two eyes make a pair: Facial organization and perceptual learning reduce visual extinction. *Neuropsychologia*, 39(11), 1144–1149. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00048-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00048-3)
- Wada, Y., & Yamamoto, T. (2001). Selective impairment of facial recognition due to a haematoma restricted to the right fusiform and lateral occipital region. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(2), 254–257. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.2.254>
- Winston, J. S., Gottfried, J. A., Kilner, J. M., & Dolan, R. J. (2005). Integrated Neural Representations of Odor Intensity and Affective Valence in Human Amygdala. *Journal of Neuroscience*, 25(39), 8903–8907. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1569-05.2005>
- Woodward, A. L. (1999). Infants' ability to distinguish between purposeful and non-purposeful behaviors. *Infant Behavior and Development*, 22(2), 145–160. [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(99\)00007-7](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(99)00007-7)
- Worley, N. B., Djerdjaj, A., & Christianson, J. P. (2019). Convolutional neural network analysis of social novelty preference using DeepLabCut. *BioRxiv*, 736983.

- Wylie, D. R. W., Gutierrez-Ibanez, C., Pakan, J. M. P., & Iwaniuk, A. N. (2009). The optic tectum of birds: Mapping our way to understanding visual processing. *Canadian Journal of Experimental Psychology / Revue canadienne de psychologie expérimentale*, 63(4), 328–338. <https://doi.org/10.1037/a0016826>
- Yin R. (1969) Looking at upside down faces. *J. Exp. Psychol.* 81, 141–145. doi:10.1037/h0027474
- Young, A. W., & De Haan, E. H. (1992). Face recognition and awareness after brain injury. In *The neuropsychology of consciousness* (pp. 69-90). Academic Press.
- Zachar, G., Tóth, A. S., Gerecsei, L. I., Zsebők, S., Ádám, Á., & Csillag, A. (2019). Valproate Exposure in ovo Attenuates the Acquisition of Social Preferences of Young Post-hatch Domestic Chicks. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00881>
- Zangenehpour, S., & Chaudhuri, A. (2005). Patchy Organization and Asymmetric Distribution of the Neural Correlates of Face Processing in Monkey Inferotemporal Cortex. *Current Biology*, 15(11), 993–1005. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.04.031>
- Zanon, M., Lemaire, B. S., & Vallortigara, G. (2021). Steps towards a computational ethology: an automatized, interactive setup to investigate filial imprinting and biological predispositions. *Biological Cybernetics*, 115(6), 575-584.
- Zhao, H., Wang, Q., Yan, T., Zhang, Y., Xu, H., Yu, H., Tu, Z., Guo, X., Jiang, Y., Li, X., Zhou, H., & Zhang, Y. Q. (2019). Maternal valproic acid exposure leads to neurogenesis defects and autism-like behaviors in non-human primates. *Translational Psychiatry*, 9(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0608-1>