

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA

**DOTTORATO DI RICERCA IN NEUROSCIENZE
XX CICLO**

**LA COMPrensIONE DELL'INTENZIONALITA'
MOTORIA NEI BAMBINI CON
DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Vittorio Gallese

Tutor:
Chiar.mo Prof. Giuseppe Cossu

Tesi di Dottorato di Sonia Boria

ANNO ACCADEMICO 2008/2009

Vorrei ringraziare tutte le persone che mi hanno accompagnato durante il periodo di Dottorato. Ognuna di loro ha dato un contributo importante, pur se diverso, alla mia crescita sia sul piano professionale che umano.

Il mio primo pensiero va a tutti i bambini che hanno partecipato agli esperimenti, per ciascuno di loro conservo un simpatico ed affettuoso ricordo, e alle loro famiglie.

Un sincero ringraziamento va alla Dott.ssa Monti e alla Dott.ssa Pieraccini del Centro di Neuropsichiatria Infantile dell'AUSL 11 di Empoli, alla Dott.ssa Dalla Vecchia, alla Dott.ssa Santelli e alla Dott.ssa Giuberti del Centro Autismo di Reggio Emilia per il reclutamento dei soggetti e la raccolta dei dati.

Un ringraziamento generale va a tutti i docenti e dottorandi del Dipartimento di Neuroscienze per le opportunità di studio e approfondimento sulle tematiche inerenti le neuroscienze.

Il ringraziamento più grande va al Prof. Cossu che mi ha accompagnato nelle fasi più significative del lavoro, fondamentale riferimento per la mia maturazione sul piano scientifico e umano. Lo ringrazio molto per la fiducia costante che ha sempre conservato nei miei confronti.

Un ringraziamento speciale va al Prof. Rizzolatti, per avermi dato l'opportunità di lavorare a fianco ad uno scienziato straordinario, di assistere e partecipare a discussioni scientifiche, teorico-metodologiche di cui conserverò sempre un prezioso ricordo e che hanno arricchito notevolmente le mie conoscenze.

Ringrazio inoltre il Prof. Corrado Sinigaglia per i suggerimenti teorici.

Infine un affettuoso ringraziamento va ai miei colleghi del gruppo di ricerca: Maddalena Fabbri-Destro, Luigi Cattaneo, Laura Sparaci e Vania Veroni, senza i quali questo lavoro non sarebbe stato possibile.

INDICE

INTRODUZIONE.....	5
1. AUTISMO.....	8
1.1. Cenni storici.....	8
1.2. Epidemiologia.....	13
1.3. Meccanismi eziopatogenetici.....	14
<i>Modelli interpretativi della clinica.....</i>	<i>15</i>
<i>Basi neurobiologiche.....</i>	<i>18</i>
<i>Fattori causali.....</i>	<i>19</i>
1.4. Deficit motori.....	21
1.5. Criteri diagnostici dello spettro autistico.....	22
1.6. Prognosi.....	26
1.7. Trattamento.....	27
2. ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA MOTORIO.....	30
2.1. Movimento, atto motorio, azione e intenzione.....	30
2.2. Organizzazione e controllo corticale del movimento volontario	31
2.3. Parcellazione anatomica delle corteccie premotoria e parietale posteriore.....	33
<i>La corteccia premotoria.....</i>	<i>34</i>
<i>La corteccia parietale posteriore.....</i>	<i>36</i>
2.4. La rappresentazione motoria degli oggetti nel circuito AIP-F5.....	37
2.5. Lo scopo dell'atto motorio.....	39
<i>Neuroni motori.....</i>	<i>39</i>
<i>Neuroni "mirror".....</i>	<i>40</i>
2.6. Organizzare gli atti motori in azioni finalizzate: catene motorie.....	43
2.7. Dall'organizzazione dell'azione alla comprensione delle intenzioni.....	44
2.8. Il sistema dei neuroni "mirror" nell'uomo.....	45
2.9. Il meccanismo "mirror" e l'autismo.....	49

3. OBIETTIVI DEGLI STUDI.....	51
4. I° STUDIO.....	53
4.1. MATERIALI E METODI (<i>primo esperimento</i>).....	53
4.1.1. Partecipanti.....	53
4.1.2. Materiali e procedure.....	54
<i>Apparato di registrazione ed elaborazione del segnale</i>	
<i>elettromiografico (EMG).....</i>	55
4.1.3. Analisi statistica.....	57
4.2. RISULTATI.....	57
4.3. MATERIALI E METODI (<i>secondo esperimento</i>).....	60
4.3.1. Partecipanti.....	60
4.3.2. Materiali e procedure.....	61
4.4. RISULTATI.....	61
4.5. CONCLUSIONI (<i>primo studio</i>).....	64
5. II° STUDIO.....	66
5.1. MATERIALI E METODI.....	66
5.1.1. Partecipanti.....	66
5.1.2. Materiali e procedure.....	67
5.1.3. Analisi statistica.....	69
5.2. RISULTATI.....	70
5.3. CONCLUSIONI (<i>secondo studio</i>).....	72
6. DISCUSSIONE.....	74
BIBLIOGRAFIA.....	79

INTRODUZIONE

“Uno dei più grandi errori dei nostri giorni consiste nel pensare al movimento di per sé, come qualcosa di separato dalle funzioni superiori (...). Lo sviluppo mentale deve essere connesso con il movimento e dipendente da esso (...). Se si osserva un bambino appare evidente che lo sviluppo della sua mente deriva dai suoi movimenti(...). Mente e movimento sono parti della stessa entità”

Maria Montessori, 1967

La sindrome autistica è stata per lungo tempo considerata una patologia delle cosiddette funzioni superiori del cervello ed inizialmente classificata fra le psicosi.

Tuttavia gli sviluppi degli ultimi quindici anni di ricerca hanno evidenziato come il disturbo dello spettro autistico accanto alle alterazioni caratteristiche in ambito socio-comunicativo ed emotivo, comporti anche particolari deficit di organizzazione del movimento. Kanner, già nel lontano 1943, aveva riportato che *“quasi tutte le madri ricordavano il loro stupore di fronte all’incapacità del bambino di assumere una postura anticipatoria prima di essere preso in braccio”*. In particolare è stata evidenziata la ridotta capacità del sistema motorio dei bambini affetti da autismo a compiere efficaci previsioni sia sulle perturbazioni che l’ambiente può indurre sul movimento, sia viceversa sugli effetti che il loro movimento avrà sull’ambiente. Peculiari deficit della motilità spontanea del neonato sono stati addirittura proposti come possibile indicatore diagnostico precoce di autismo. Un altro filone di ricerca ha rilevato deficit motori anche per quanto riguarda i movimenti oculari, con particolare riferimento ai movimenti lenti di inseguimento.

Dal punto di vista neuro-anatomico si è evidenziato come la sede della disfunzione motoria principalmente studiata sia il cervelletto, tuttavia non è affatto escluso che possano esistere anomalie di funzionamento anche a livello corticale.

Studi recenti hanno mostrato che nei bambini affetti da sindrome autistica vi è una ipofunzionalità del sistema “mirror”. Il sistema “mirror” potrebbe costituire il potenziale

meccanismo per spiegare sia il deficit motorio che il deficit sociale e comunicativo associati all'autismo.

L'ipotesi più accettata sulla funzione fondamentale del sistema "mirror" è che esso sia alla base della comprensione delle azioni fatte dagli altri. L'osservazione di un'azione eseguita da un altro individuo genera, infatti, un pattern motorio simile a quello che compare quando un individuo esegue quell'azione. Il "matching" tra la rappresentazione motoria di un'azione (azione conosciuta) ed un'azione osservata (azione da riconoscere) permetterebbe di capire le azioni degli altri individui. Oltre alla comprensione delle azioni altrui, il meccanismo "mirror" sembra essere implicato anche nella comprensione dell'intenzione altrui. Infatti, quando si osserva un'azione eseguita da un'altra persona, si ottengono due informazioni fondamentali: il "che cosa" l'agente sta facendo e il "perché" lo sta facendo. Se noi, per esempio, osserviamo una persona afferrare una mela ovviamente capiamo che sta afferrando un oggetto, però, in aggiunta, possiamo capire il perché di questa azione, ovvero, possiamo capire l'intenzione dell'agente. L'ipotesi che il sistema "mirror" sia coinvolto nella comprensione dell'intenzione è stata proposta nel 1998 da Gallese e Goldman. Solo recentemente, però, questa ipotesi è stata dimostrata da uno studio fMRI condotto da Iacoboni e collaboratori (2005). In questo esperimento, ai soggetti venivano presentate azioni di mano inserite in un contesto che permetteva all'osservatore di comprendere l'intenzione dell'attore ed azioni sempre eseguite con la mano in assenza di contesto. Il risultato principale dello studio, è stato quello di dimostrare che le azioni "contestualizzate" portavano all'attivazione del sistema "mirror", indicando quindi che tale sistema, in aggiunta alla comprensione dell'azione, permette la comprensione dell'intenzione dell'azione degli altri. Sebbene questi risultati forniscano l'indicazione del coinvolgimento del sistema "mirror" nella comprensione dell'intenzione, non spiegano ancora il meccanismo sottostante tale capacità. Un tentativo in questa direzione è stato fatto da Fogassi e collaboratori (2005) i quali, hanno dimostrato che neuroni di afferramento del lobulo parietale inferiore (LPI) della scimmia (area PFG) possono codificare lo stesso atto motorio (es. afferrare) mostrando una risposta marcatamente diversa quando tale atto è incluso in azioni eseguite per scopi diversi (es. "prendere per mangiare" oppure "prendere per piazzare"). Una parte di questi stessi neuroni, definiti "neuroni mirror parietali", risponde anche quando la scimmia osserva lo sperimentatore che afferra un oggetto o un pezzo di cibo, all'interno di un contesto che suggerisce lo scopo finale dell'azione.

Questi dati sono stati interpretati suggerendo che il lobulo parietale inferiore possa contribuire all'organizzazione dell'azione concatenando insieme i singoli atti motori per raggiungere uno scopo finale, quindi traducendo intenzioni motorie in azioni.

Il modello di controllo motorio basato sulle catene proposto da Fogassi e collaboratori, che fornisce un substrato anatomico per interpretare lo scopo delle azioni effettuate da altri, si presta bene all'interpretazione dei deficit comportamentali e di movimento presenti nella sindrome autistica.

1 AUTISMO

“Si tratta di un’incapacità innata di formare il consueto contatto affettivo con le persone, biologicamente determinata (...), proprio come altri bambini vengono al mondo con handicap fisici o intellettivi innati.”

Leo Kanner, 1943

L’Autismo è una sindrome comportamentale causata da un disordine dello sviluppo biologicamente determinato, con esordio nei primi tre anni di vita.

E’ caratterizzato da deficit nei comportamenti comunicativi e sociali e da un interesse limitato per l’ambiente circostante al quale, il soggetto autistico reagisce poco e spesso in maniera stereotipata (Dawson et al., 2002).

L’Autismo, si configura come una disabilità “permanente” che accompagna il soggetto nel suo ciclo vitale, anche se le caratteristiche del deficit sociale assumono un’espressività variabile nel tempo.

Essere autistici si traduce, con gradi variabili di gravità, nell’incapacità di entrare in comunicazione con il mondo degli altri, di stabilire un contatto visuo-attentivo con gli altri, di imitarne il comportamento e di comprenderne pensieri, emozioni e sensazioni (Gallese, 2006).

1.1. Cenni storici

Autismo dal greco *autòs* che significa «sé stesso» è il termine per la prima volta introdotto agli inizi del ventesimo secolo da Bleuler (1916), padre della moderna Psichiatria, per descrivere l’isolamento sociale osservato in alcuni pazienti schizofrenici. Le prime pubblicazioni sull’autismo come un disturbo specifico risalgono agli anni quaranta quando due medici austriaci Leo Kanner e Hans Asperger utilizzarono, indipendentemente l’uno dall’altro, il termine Autismo.

Nel 1943 Leo Kanner pubblica un articolo nella rivista *Nervous Child* intitolato *Disturbi autistici del contatto affettivo*, dove descrive 11 bambini di età compresa tra i 2 e i

10 anni (9 maschi e 2 femmine) che presentano un complesso di sintomi caratteristico e diverso da quello osservato in altre forme di deficit dello sviluppo mentale. Questo articolo è stato il primo tentativo di spiegare l'autismo da un punto di vista teorico ed è ancora oggi un punto di riferimento per le ricerche su questo disturbo. Le caratteristiche essenziali del disturbo introdotte da Kanner ed attualmente ancora considerate valide sono:

- l'isolamento autistico;
- Il desiderio di ripetitività;
- Isole preservate di capacità cognitive;

egli sosteneva che l'isolamento sociale costituisse la caratteristica principale che accomunava i bambini da lui osservati: *«il disturbo fondamentale più evidente, patognomonico, è l'incapacità dei bambini di rapportarsi nel modo usuale alla gente e alle situazioni» [...].Un profondo isolamento domina tutto il comportamento»*. Nell'ambito di un'incapacità generalizzata di comunicare sono presenti in modo particolare turbe gravi del linguaggio e delle relazioni sociali. *«I suoni e i movimenti del bambino e tutte le sue prestazioni sono così monotonamente ripetitive quanto lo sono le sue espressioni verbali. Vi è un limite netto alla varietà delle sue attività spontanee. Il comportamento del bambino è governato da un desiderio ansiosamente ossessivo di conservare la ripetitività»*. Kanner concluse assumendo che questi bambini siano venuti al mondo con *un'incapacità innata di formare il consueto contatto affettivo, fornito biologicamente, con le persone, proprio come altri bambini vengono al mondo con handicap fisici o intellettivi innati*.

Il medico austriaco Hans Asperger, un anno dopo la pubblicazione del primo articolo di Kanner, descrisse un gruppo di bambini che presentavano un disturbo che definì "una psicopatia autistica". L'isolamento sociale, le stereotipie e la resistenza ai cambiamenti di routine ricalcavano in maniera sorprendente le caratteristiche degli 11 bambini descritti da Kanner. Come Kanner, Asperger suggerì che vi fosse un *disturbo di contatto a qualche livello profondo degli affetti e/o degli istinti*. Entrambi misero in evidenza le caratteristiche della comunicazione, le difficoltà nell'adattamento sociale, le stereotipie dei movimenti e le eccellenti capacità intellettive in aree ristrette. I soggetti di Asperger si distinguevano per l'essere caratterizzati da una forma di pensiero concreto, dall'ossessione per alcuni argomenti, dall'eccellente memoria e spesso da modalità comportamentali e relazionali eccentriche.

I bambini affetti dalla Sindrome di Asperger possono diventare individui funzionanti ad alto livello (con QI normale o superiore alla norma), in grado di mantenere un lavoro, di essere ben inseriti nel contesto sociale e di vivere in maniera indipendente.

Asperger individuò però tre importanti aree nelle quali i suoi soggetti differivano da quelli di Kanner:

1. linguaggio: i soggetti di Asperger avevano un eloquio scorrevole. Nei soggetti di Kanner, invece, non si aveva linguaggio o esso non era usato in maniera "comunicativa";
2. motricità: nella opinione di Kanner, i bambini risultavano "impacciati" solo rispetto a compiti di motricità complessa; secondo Asperger essi lo erano sia in motricità complessa che fine.
3. capacità di apprendere: Kanner pensava che i bambini mostrassero prestazioni più elevate quando apprendevano in maniera meccanica, quasi automatica; Asperger li descriveva invece come "pensatori astratti".

In conclusione si configurarono due quadri diagnostici differenti: l'*Autismo classico di Kanner* e la *Sindrome di Asperger*. Tuttavia le somiglianze tra le due sono notevoli tanto che Happè (1994) si chiese se per caso la sindrome di Asperger non sia piuttosto "un'etichetta per tutte le persone autistiche con QI relativamente elevato".

Dopo il primo scritto, nel 1955 Kanner spostò l'attenzione sulle caratteristiche comportamentali dei genitori di questi bambini e in particolare della madre, generalmente "fredda", distaccata, più attenta al miglioramento della sua carriera e posizione sociale che alla cura dei figli. Suppose inoltre una maggiore incidenza dell'autismo nelle classi socio-culturali più elevate.

Nel ventennio successivo alle osservazioni di Kanner, anche grazie all'impostazione teorica di quest'ultimo, furono le teorie psicodinamiche il principale punto di riferimento nello studio dell'autismo. Gli autori di impostazione psicodinamica indirizzarono i loro sforzi per indagare la possibilità che la sindrome autistica fosse dovuta ad una alterazione del rapporto madre-bambino.

Bettelheim fu senza dubbio uno di quelli che impostò il suo lavoro basandosi principalmente su questa interpretazione. I deficit della persona con autismo, per Bettelheim, non erano quindi organici, ma venivano innescati come reazione alla mancanza di affettività e di attenzione da parte dei genitori. Questi bambini si ritiravano in una forma di isolamento che li proteggeva dalle influenze esterne. Bettelheim ha molto

influito nel promuovere questa teoria coniato il termine di "madri-frigorifero" per designare la freddezza e il distacco con cui le mamme di bambini autistici si occupavano dei loro figli.

Nel 1967, anno in cui Bettelheim scrisse "La fortezza vuota", la mancanza di ricerche e di metodi scientifici per comprendere l'autismo avevano contribuito al diffondersi di numerosi interpretazioni prive di fondamento scientifico.

Queste teorie sono state ampiamente confutate da successivi studi epidemiologici (Sanua, 1987), grazie all'avvento di nuove tecniche di studio più raffinate della struttura anatomo-funzionale cerebrale.

A partire dagli anni '60 le critiche al modello psicomodinamico, accusato di colpevolizzare ingiustamente i genitori, si fanno sempre più forti. I genitori di bambini con autismo infatti non mostravano tratti patologici o di personalità significativamente diversi da quelli di bambini non affetti.

Il primo autore a sostenere in modo sistematico che la causa della sindrome autistica non fossero i genitori, ma che il disturbo avesse una base organica è stato Rimland (1968). Secondo l'autore, infatti, l'autismo era causato da alterazioni morfologiche e funzionali a base organica. Ne scaturì l'approccio organicista, che cercava d'individuare alterazioni organiche alla base della sindrome.

Negli anni settanta M. Rutter (1978) specificò ulteriormente il quadro descritto da Kanner, individuando, attraverso uno studio comparato di bambini autistici e bambini con altri tipi di disturbo, alcuni sintomi tipici dell'autismo infantile. Questi comprendono: un'incapacità a sviluppare rapporti sociali, una particolare forma di ritardo nello sviluppo del linguaggio con presenza di ecolalia e inversione pronominale e vari fenomeni rituali e compulsivi. Rutter, inoltre, sottolineò che circa i tre quarti dei bambini con autismo hanno anche un ritardo mentale.

Nonostante la varietà di elementi raccolti congruenti con quest'ipotesi, non ne è stato ancora isolato uno in particolare che possa essere considerato come caratteristico di tutte le forme di autismo, tanto che attualmente si è portati a credere che non esista un "unico autismo", ma che in questa categoria siano invece comprese diverse patologie e manifestazioni sintomatiche provocate da diverse cause organiche.

Nel 1979 Lorna Wing e Judith Gould svolsero uno studio fondamentale mirato a definire le caratteristiche distintive dell'autismo. Lo scopo principale era quello di

identificare quanti tra i bambini esaminati mostrassero una qualsiasi delle caratteristiche principali dell'autismo:

- Un grave disturbo sociale definito come incapacità di impegnarsi in un'interazione reciproca a due vie;
- Un grave disturbo della comunicazione definito come deficit della comunicazione sia verbale che non verbale;
- Un grave deficit nelle attività immaginative sostituite da un comportamento ripetitivo (definito come l'incapacità di impegnarsi in normali giochi simbolici con le bambole).

In questo modo valutarono con quale frequenza ciascun sintomo poteva presentarsi in una popolazione di bambini portatori di handicap, indipendentemente dalle precedenti diagnosi. Questo campione comprendeva tutti i bambini con ritardo mentale (capaci di camminare) e tutti i bambini con almeno uno dei tre comportamenti tipici dell'autismo, indipendentemente dal ritardo. Lo studio suggerisce che il disturbo sociale patologico può assumere forme diverse in età diverse, e quindi può verificarsi a qualsiasi livello di capacità. Per indagare le altre due caratteristiche, divisero poi i gruppi di bambini con e senza il deficit sociale in sottogruppi basati sull'età di comprensione del linguaggio (sopra e sotto i 20 mesi). Solo nei bambini della fascia più alta di capacità si poteva riscontrare inequivocabilmente un disturbo della comunicazione e del gioco immaginativo. La scoperta più importante fu che tutti i bambini con disturbo sociale nella fascia critica più alta di capacità presentavano un disturbo in ciascuna delle tre aree, nessuno dei bambini socievoli mostrava alcuna delle altre due caratteristiche. Solo i bambini della fascia più alta di capacità (giunti ad un'età mentale superiore ai 20 mesi), mostravano un disturbo nella comunicazione sia verbale che non verbale, e nel gioco di finzione.

In definitiva è emerso che i disturbi della socializzazione, della comunicazione e dell'immaginazione hanno la tendenza ad apparire insieme piuttosto che in maniera isolata. Quindi l'autismo fu identificato come una *sindrome* caratterizzata da una *triade di disturbi* e non più come un'associazione di sintomi distinti scelti arbitrariamente. Inoltre, lo studio Camberwell approfondì la valutazione del disturbo sociale da un punto di vista qualitativo distinguendo tre diverse tipologie di persone affette da autismo:

- *il riservato* (“*alone*”) abbastanza simile ai pazienti descritti da Kanner;
- *il passivo* (“*passive*”) soprattutto nei confronti dell'ambiente circostante;

- *lo strano* socialmente attivo (“active but odd”), ma con comportamenti incongruenti e inconsueti.

Ciascuno di questi tipi di comportamento può rivelarsi nello stesso bambino in situazioni differenti e a differenti età.

1.2. Epidemiologia

Il primo studio epidemiologico sull'autismo fu condotto nel 1966 da Victor Lotter presso la MRC Social Psychiatry Unit di Londra. Un campione di 78.000 bambini compresi tra gli 8 e i 10 anni, su un'area geograficamente definita, fu esaminato in base ai criteri di Kanner e Eisenberg circoscritti ai soggetti socialmente isolati e con routine e ritualità elaborati. L'incidenza rilevata fu di 4.5 su 10.000 con un rapporto tra maschi e femmine di 2.6/1. Successivamente si capì che la particolare associazione di criteri comportamentali utilizzata, non includeva tutte le possibili combinazioni di deficit riscontrabili nello spettro autistico. Sono stati difatti osservati bambini di intelligenza normale con rituali elaborati ma che non presentano isolamento e viceversa bambini socialmente isolati con manierismi motori non ascrivibili a routine elaborate.

Nel 2002 Wing e Potter ampliarono l'indagine epidemiologica mediante 39 studi di popolazione condotti in differenti paesi; questo studio conferma l'ipotesi che l'autismo non è associato in modo particolare ad una classe sociale o a un'area geografica definita ma ad una causa biologica a prescindere dalle condizioni sociali e ambientali.

Gli studi più recenti ed affidabili, che utilizzano i criteri standard dei manuali diagnostici, mostrano un'incidenza di casi di autismo di circa 60 ogni 10.000 soggetti (Chakrabarti e Forbomme, 2001), con una stima di casi nella forma classica di 8-30 casi su 10.000. La maggioranza degli esperti sostiene che l'aumento di incidenza registrato non rispecchia un reale incremento dei casi ma alla più accurata metodologia di indagine e analisi diagnostica.

Non è stato ancora condotto alcun studio epidemiologico su larga scala che includa tanto gli adulti quanto i bambini, in modo da cogliere anche i casi di intelligenza media e superiore che possono venire alla luce solo nell'adolescenza o nell'età adulta. In particolare negli studi di incidenza rivolti solo ai soggetti più giovani possono sfuggire i casi con Sindrome di Asperger. Alcuni studi effettuati in Svezia hanno stimato che questa sindrome si presenta in 36-48 casi su 10 000 bambini nelle scuole d'obbligo ovvero lo

0.4% (Kadesjo et al., 1999). Se ciò viene confermato, la stima relativa a tutta la gamma di disturbi autistici, a prescindere dall'età o dalle capacità intellettive, potrebbe essere circa l'1% della popolazione totale (valore vicino a quello rilevato per la schizofrenia).

Attualmente almeno un bambino su 1.000 mostra alcuni caratteri tipici dell'autismo anche se non manifesta il pattern comportamentale completo della triade sintomatologica (Forbomme, 2002).

E' stato ampiamente accertato che il tasso di incidenza è da 4-5 volte maggiore nel sesso maschile rispetto al sesso femminile con un rapporto in media di 4 a 1. Nella sindrome di Asperger questa disparità sembra più evidente con un rapporto di circa 15 a 1. (Lord et al., 1982) La ragione di tale evidente differenza non è stata ancora chiarita, tuttavia si è osservato che nei bassi livelli di capacità il numero di maschi affetti è minore, mentre le femmine colpite mostrano un deterioramento cognitivo più grave. (Wing, 1984)

La scarsità di femmine ai livelli alti di capacità potrebbe indicare un'origine biologica dell'autismo. Sono state avanzate diverse ipotesi; si potrebbe trattare di un maggiore vulnerabilità del sesso maschile o al contrario la presenza di fattori protettivi nel sesso femminile. (Probabilmente nelle femmine è necessaria una lesione organica più grave e un'influenza genetica maggiore.) In realtà uno studio più recente ha confermato che le differenze di sesso sono maggiormente correlate con i punteggi del QI rispetto alla gravità clinica dell'autismo. Queste scoperte sono coerenti con i risultati di altri studi che hanno dimostrato come l'autismo *di per sé* sia relativamente indipendente dalle capacità intellettive e dalle abilità apprese (Volkmar et al., 1993).

1.3. Meccanismi eziopatogenetici

Le cause dell'Autismo sono attualmente sconosciute. La natura del disturbo, infatti, coinvolgendo i complessi rapporti mente-cervello, non rende possibile il riferimento al modello sequenziale eziopatogenetico, comunemente adottato nelle discipline mediche: eziologia --> anatomia patologica --> patogenesi --> sintomatologia (Rapin, 2004). Va, inoltre, considerato che l'autismo, quale sindrome definita in termini esclusivamente comportamentali, si configura come la via finale comune di situazioni patologiche di svariata natura e con diversa eziologia (Baird, 2003).

L'eziologia, l'anatomia patologica e la patogenesi si pongono per quel che riguarda l'autismo, come tre aree di ricerca ancora distinte, in quanto i rapporti causali fra di esse restano attualmente indefiniti.

Gli innumerevoli studi dedicati all'argomento possono essere collocati in tre aree di ricerca:

1. i modelli interpretativi della clinica (la patogenesi);
2. le basi neurobiologiche (l'anatomia patologica);
3. i fattori causali (l'eziologia).

Modelli interpretativi della clinica

Il tentativo di spiegare le alterazioni osservate nell'ambito della comunicazione e dell'interazione sociale nei bambini affetti da autismo, ha portato negli anni 80, a diverse teorie neuro-cognitive fra cui la teoria socio-affettiva, la teoria della mente, la teoria della coerenza centrale debole e la teoria di un deficit nelle funzioni esecutive sono le più accreditate.

La **Teoria socio-affettiva** parte dal presupposto che l'essere umano nasce con una predisposizione innata ad interagire con l'altro (Hobson, 1993). Si tratta di un bisogno primario non inferito dalle esperienze, né condizionato o dettato da altri tipi di bisogni. E' un qualcosa che appartiene al corredo genetico del bambino, come patrimonio della specie, e che viene definito con diversi termini, quali *empatia non inferenziale* (Hobson, 1989) o *intersoggettività primaria* (Trevarthen et al., 2001). Peraltro, il neonato anche se molto attento agli stimoli sensoriali sembra mostrare una particolare predilezione per quelli di natura sociale (Dawson et al., 1998). Secondo la teoria socio-affettiva, pertanto, esisterebbe nell'autismo un'innata incapacità, biologicamente determinata, di interagire emozionalmente con l'altro. Tale incapacità, secondo una reazione a cascata, porterebbe all'incapacità di imparare a riconoscere gli stati mentali degli altri, alla compromissione dei processi di simbolizzazione, al deficit del linguaggio, al deficit della cognizione sociale.

Il termine **Teoria della mente** è stato introdotto per la prima volta da Woodruff e Premack (1979) per indicare la continua attività di attribuzione agli altri degli stati mentali come credenze, desideri, inganni, scoperte e così via, nonché la capacità di intendere, spiegare e predire il comportamento altrui governato da tali stati intenzionali (Barale e Uccelli, 2006).

Negli anni '80 Baron-Cohen, Leslie e Frith ipotizzarono che il deficit dell'interazione sociale nei bambini con autismo fosse dovuto ad una compromissione dell'intersoggettività cioè della capacità di attribuire ad altri intenzioni, desideri, sentimenti e credenze, un deficit dunque nella teorie della mente.

Si tratta di un "modulo" cognitivo, che matura progressivamente nel tempo per realizzarsi intorno ai 4 anni. In particolare, nei primi anni di vita il bambino attraverso lo sguardo referenziale, l'attenzione condivisa e il gioco di finzione si approprierebbe della capacità di leggere progressivamente le emozioni, i desideri e le credenze, di organizzarli in un sistema di conoscenze e di giungere ad effettuare delle *rappresentazioni delle rappresentazioni* mentali degli altri (*metarappresentazioni*).

Secondo questo tipo di approccio, l'autismo sarebbe legato ad un'incapacità del bambino di accedere ad una Teoria della Mente, rimanendo in una situazione di cecità mentale (Baron-Cohen, 1995). Il bambino autistico, cioè, sarebbe incapace di comprendere e riflettere sugli stati mentali propri ed altrui e, conseguentemente, di comprendere e prevedere il comportamento degli altri. I bambini con autismo molto piccoli infatti, non hanno normalmente alcuna idea dei mezzi a loro disposizione, diversi dalle urla, per influenzare le azioni di altre persone a loro favore (Cohen e Volkmar, 1997). Una teoria della mente menomata fornisce una spiegazione credibile a numerose caratteristiche autistiche, come le insufficienti pragmatiche sociali, l'impossibilità di leggere le espressioni facciali o il tono della voce, socializzazione inadeguata e mancanza di attenzione congiunta, ma meno convincente è l'idea che la teoria della mente possa spiegare per intero la complessità dell'autismo.

La teoria della **Coerenza Centrale Debole** propone che i soggetti autistici abbiano una preferenza per uno stile di elaborazione dell'informazione basato sui dettagli (Happè, 1996).

Secondo Uta Frith (1994) questo stile cognitivo può essere presente anche in persone non autistiche cioè costituisce un fenotipo cognitivo più globale che conferisce dei vantaggi nell'elaborazione superiore dei dettagli percettivi.

Nel sistema cognitivo normale vi è la capacità innata di integrare l'informazione frammentata in rappresentazioni globali coerenti o significative per il contesto: questa capacità sembra ridotta nei bambini autistici e di conseguenza i loro sistemi di elaborazione dell'azione sono caratterizzati dal distacco. Normalmente l'operazione di coerenza centrale permette agli esseri umani di dare priorità alla comprensione del

significato: così in una frase si coglie il senso del messaggio, che viene ricordato anche meglio se può essere inserito in un contesto più ampio.

Questo tipo di funzionamento è stato provato da esperimenti in cui vengono utilizzati materiali diversi, ma accomunati dal contrasto tra gli stimoli che sono separati fra loro e gli stimoli che sono saldati insieme: in un tipo si confrontano le parole non connesse e quelle connesse (in virtù del significato sottostante); in un altro vi sono suoni senza senso in un ordine non prevedibile e in uno prevedibile (in virtù della sottostante struttura della sequenza); in un altro ancora sono impiegate forme isolate e nascoste (legate dal disegno globale). I risultati hanno mostrato un'alta prestazione dei bambini autistici nei compiti che richiedono l'isolamento degli stimoli e favoriscono il distacco, rispetto alla loro scarsa prestazione nei compiti che richiedono la connessione di stimoli e favoriscono la coerenza, al contrario di quanto avviene nei bambini a sviluppo tipico più piccoli e in quelli con ritardo mentale. Si presuppone quindi che una forza coesiva centrale sia una caratteristica naturale del sistema cognitivo, ma si presenta significativamente disturbata nell'autismo.

Tuttavia mancano dati di supporto sulle associazioni con altri contenuti di autismo quali le abilità sociali e i contenuti evolutivi della teoria sono deboli.

Infine, le **Funzioni esecutive** sono le funzioni che regolano i processi di pianificazione, controllo e coordinazione del sistema cognitivo e che governano l'attivazione e la modulazione di schemi e processi più elementari. L'impiego delle funzioni esecutive è indispensabile per tutti i tipi di *problem solving*, non solo per quelli più complicati ed astratti, come la soluzione di problemi matematici ma hanno un ruolo importante anche nell'acquisizione delle abilità sociali. La comprensione delle persone (metacognizione), per esempio è una di queste, perché la sensibilità ad obiettivi, emozioni o desideri altrui richiede uno sganciamento dell'attenzione dai propri stati mentali. Questi deficit sono probabilmente correlati ad una compromissione di meccanismi corticali a carico della corteccia prefrontale. Inoltre la presenza di casi simili all'interno di gruppi familiari potrebbe evidenziare una comune base genetica (Ozonof et al., 2004).

Il deficit delle funzioni esecutive comporta problemi nell'auto-organizzazione di qualsiasi comportamento che non sia abituale e quindi potrebbe spiegare la presenza dei comportamenti stereotipati e degli interessi ristretti (Frith, 2007). Tuttavia questi deficit esecutivi non sono specifici dell'autismo e non è tutt'ora chiara la correlazione con i disturbi sociali.

Basi neurobiologiche

Sul versante degli aspetti neurobiologici i contributi negli ultimi 20 anni di ricerca sono stati molteplici.

Le prime osservazioni riguardo ad una base neurobiologica dell'autismo risalgono ai primi anni 80, quando i casi di autismo furono distinti in idiopatici e secondari (Prior et al., 1984).

Successivamente, studi di neurofisiologia e neuroimmagine hanno messo in evidenza delle anomalie strutturali, ma soprattutto deficit a carico dei sistemi funzionali cerebrali. Tramite questi studi dunque si è passati a considerare l'autismo non più come deficit di una specifica regione corticale (alterazione strutturale localizzata), bensì come un disordine neuronale caratterizzato dal coinvolgimento diffuso di diversi sistemi di connessione corticale (Williams et al., 2006).

L'ipotesi neurobiologica attuale definisce l'autismo come *un disordine neurobiologico dello sviluppo poligenetico localizzato in modo predominante nel sistema nervoso centrale e associato ad un coinvolgimento multi organo* (Nancy et al., 2007).

Strutture anatomiche. Gli studi morfologici del sistema nervoso centrale tramite tecniche di *brain imaging* non invasive, ottenute tramite TAC e RMN, hanno rilevato spesso anomalie in diverse strutture cerebrali, quali il cervelletto (Courchesne et al., 2001; Kemper e Bauman, 1998), il lobo frontale (Castelli et al., 2001; Schultz et al., 2003), il sistema limbico, con particolare riferimento all'amigdala e all'ippocampo (Schultz et al., 2000; Courchesne et al., 2001).

Attualmente sono sempre più numerosi gli studi di *neuroimaging* funzionale (RM funzionale, PET, SPECT) effettuati durante lo svolgimento di compiti linguistici o di *problem solving* sociale, che hanno permesso di identificare nei soggetti normali le strutture encefaliche coinvolte nella realizzazione di obiettivi mentali specifici (Castelli et al., 2001; Schultz et al., 2003; Anderson et al., 2003; Dawson et al., 1998). Diverse ricerche hanno permesso di rilevare che tali aree cerebrali in individui con autismo presentano spesso una minore attività.

Tali studi, peraltro, cominciano a fornire elementi a supporto dei vari modelli formulati, permettendo di individuare le strutture anatomiche che sottendono le funzioni ipotizzate (Dawson et al., 1998; Adolphs, 1999).

Neurotrasmettitori. E' stato ipotizzato che anomalie quantitative o qualitative a livello della neurotrasmissione/neuromodulazione nel sistema fronto striatale (in particolare la serotonina, la dopamina, l'ossitocina e la vasopressina), possano essere coinvolte nel determinismo del disturbo autistico (Poustka et al., 1997; Volkmar et al., 2004). Questi dati sono ipotesi e richiedono ulteriori studi.

Fattori causali

E' l'area di ricerca che cerca di individuare i possibili fattori in grado di avviare la sequenza eziopatogenetica da cui in ultimo deriva il quadro comportamentale di tipo autistico.

Periodo pre-peri-neonatale. Qualsiasi condizione che interferisca con lo sviluppo del cervello può avere teoricamente effetti a lungo termine sulle funzioni sensoriali, linguistiche, sociali e mentali di un bambino, tali da determinare una sintomatologia autistica. Allo stato attuale, tuttavia, non è stata dimostrata alcuna significativa associazione fra una di tali *noxae* patologiche e l'autismo. Peraltro, gli studi che sembrano indicare una maggiore incidenza di patologie perinatali in popolazioni di soggetti autistici rispetto a gruppi di controllo rinforzano l'ipotesi secondo cui i soggetti con disordini geneticamente determinati presentano una ridotta competenza a nascere, che li predispone ad una sofferenza pre-peri-natale (Gillberg et al., 1992).

Ereditarietà e geni. Studi recenti sono fortemente indicativi di una predisposizione genetica (Volkmar et al., 2004). Molte indagini familiari confermano un ruolo importante svolto dall'ereditarietà nel determinismo del disturbo autistico:

- i gemelli monozigoti hanno probabilità maggiori rispetto ai gemelli eterozigoti di essere entrambi affetti da autismo;
- i genitori di un bambino autistico hanno un rischio di avere un altro bambino autistico (ricorrenza), che risulta da 50 a 100 volte maggiore rispetto al rischio per la popolazione generale (prevalenza);
- alcuni membri della famiglia di soggetti con autismo presentano caratteristiche comportamentali simili, anche se più lievi;
- alcune condizioni patologiche ereditate geneticamente, come la Sindrome da X Fragile e la Sclerosi Tuberosa, si presentano spesso in comorbidità con l'autismo. Dal 3 al 25% di pazienti con Sindrome da X Fragile presenta anche autismo. La

sindrome da X Fragile è stata trovata invece in sporadici casi nelle persone autistiche, prevalentemente negli individui di sesso maschile. Per quel che riguarda la Sclerosi Tuberosa, dal 17 al 60% di coloro che ne sono affetti sono anche autistici. Al contrario, gli individui con autismo presentano in una percentuale variabile fra lo 0.4 e il 3% anche Sclerosi Tuberosa; il tasso aumenta fino all'8-14% se è presente anche epilessia.

I riscontri epidemiologici sopra accennati hanno spinto diversi gruppi di ricerca ad individuare i geni coinvolti nel determinismo dell'Autismo. L'evidenza più forte che è emersa da tali ricerche è che non esiste "il gene" dell'Autismo, ma esistono piuttosto una serie di geni che contribuiscono a conferire una vulnerabilità verso la comparsa del disturbo (Bayley et al., 1996; Szatmari et al., 1998; Folstein e Rosen-Sheidley, 2001).

I loci genici di maggiore interesse sono stati individuati sul cromosoma 7 (IMGSAC, 1998; CLSA, 1999; IMGSAC, 2001a), sul 2, sul 16 e sul 17 (IMGSAC, 2001b).

Nella prospettiva già suggerita, in rapporto alla quale il quadro clinico dell'autismo rappresenta la via finale comune di una serie di disordini neurobiologici di fondo (Rapin, 2004; Baird, 2003), è evidente che i geni implicati possono essere molteplici e di diversa natura. Va, pertanto, rivisto il paradigma rigido di "un-gene-un-disturbo". Normalmente, infatti, nel complesso progetto di sviluppo dell'encefalo si coordinano una serie di geni con funzioni diversificate (attivazione, modulazione, inibizione), dalla cui interazione si realizza la trama morfo-funzionale preposta all'utilizzazione dei dati esperienziali e alla loro organizzazione in sistemi di conoscenza e di relazione. Da tale prospettiva discendono due considerazioni fondamentali. La prima riguarda il fatto che se più geni con effetti diversi sono comunque inseriti in un unico processo, il deficit di uno qualsiasi di loro può condurre allo stesso risultato: la vulnerabilità all'autismo. La seconda considerazione attiene strettamente al concetto di vulnerabilità e riguarda il ruolo fondamentale dell'ambiente nell'attualizzazione di tale vulnerabilità. Il ruolo dell'ambiente va, infatti, considerato sia nella sua capacità di incidere "direttamente" sul genotipo, condizionando il complesso meccanismo di interazione genica, sia "indirettamente", slatentizzando un assetto neurobiologico geneticamente inadeguato all'elaborazione e alla metabolizzazione degli stimoli normalmente afferenti al sistema nervoso centrale.

Immunologia e Vaccini. Sebbene si sia da tempo sviluppato un certo interesse sulle relazioni tra autismo e malattie autoimmunitarie, al momento attuale non ci sono

evidenze che meccanismi immunologici possano causare o contribuire all'emergenza delle anomalie organiche riscontrate nell'autismo.

Recentemente è stata inoltre posta attenzione sull'ipotesi di una correlazione temporale stretta tra le vaccinazioni e la comparsa di alcuni comportamenti autistici (Wakefield et al., 1998). Allo stato attuale però non ci sono dati che indichino che un qualsiasi vaccino aumenti il rischio di sviluppare autismo o qualsiasi altro disturbo del comportamento (Parker et al., 2004).

1.4. Deficit motori

I soggetti affetti da autismo, oltre alla classica triade sintomatologica, risultano affetti da numerosi disturbi motori (Bauman, 1992).

In letteratura sono descritte numerose osservazioni cliniche riguardo a deficit neurologici. In particolare è presente un ritardo nell'acquisizione delle funzioni motorie primarie, che si manifesta nella difficoltà a organizzare in modo fluido e coordinato una serie di movimenti. I bambini con autismo risultano così scoordinati, goffi e maldestri. Questi segni tendono ad accentuarsi in condizioni di stress.

Altri segni neurologici di minor entità riguardano la coordinazione della motilità fine: movimenti coreiformi delle estremità, incoordinazione del movimento di opposizione del pollice.

Inoltre i bambini con autismo mostrano una persistenza dei riflessi "primitivi" (presenti nel neonato) e alterazioni del tono muscolare. Sono infatti stati descritti come ipotonicici. (Bauman, 1992)

Leary e Hill (1996) sostengono che i disturbi motori, osservati nell'autismo, possono essere considerati fondamentalmente su tre piani: il primo, include i disturbi della funzione motoria come anomalie posturali, alterazioni del tono muscolare e comparsa di movimenti involontari (tics); il secondo, i movimenti diretti ad uno scopo (azioni): difficoltà nella pianificazione motoria, movimenti spontanei ripetitivi, difficoltà linguistiche; infine i disturbi comportamentali, pervasivi.

Uno studio svolto da Hughes e collaboratori nel 1996, attraverso un'analisi della sequenza di atti motori reach-grasp-place (raggiungi, afferra, piazza), ha mostrato che i

bambini con autismo presentavano un deficit nella pianificazione dell'azione costituita da una sequenza di più atti motori.

Studi successivi hanno ulteriormente mostrato come il disturbo autistico comporti anche deficit di organizzazione del movimento. In particolare è stata evidenziata la ridotta capacità del loro sistema motorio a compiere efficaci previsioni sia sulle perturbazioni che l'ambiente può indurre sul movimento, sia viceversa sugli effetti che il loro movimento avrà sull'ambiente (Schmitz, 2003; Nayate et al., 2005).

Particolari deficit della motilità spontanea del neonato sono stati proposti come possibile indicatore diagnostico precoce di autismo (Teitelbam et al., 2004).

Un altro settore di ricerca ha evidenziato deficit motori anche per quanto riguarda i movimenti oculari, con particolare riferimento ai movimenti lenti di inseguimento (Sweeney et al., 2004). Dal punto di vista neuro-anatomico il cervelletto, i gangli della base, incluse diverse aree della corteccia sede di circuiti parieto-frontali, sono le sedi in cui sono state riscontrate alterazioni anatomo-funzionali di rilievo nei soggetti affetti da autismo.

Recenti studi conferiscono al sistema motorio un ruolo chiave nel mediare la capacità di eseguire e di comprendere le intenzioni altrui. E' dunque plausibile ipotizzare che il danno a carico di tali meccanismi possa essere alla base dei deficit riscontrati nell'autismo.

1.5. Criteri diagnostici dello Spettro Autistico

Il concetto di autismo ha subito nel corso di mezzo secolo notevoli modifiche, come il passaggio da un'unica sindrome, che poteva variare lungo un continuum di gravità crescente ad uno *spettro di disturbi* indicante manifestazioni cliniche molto diverse e associate in vario modo.

Nelle classificazioni successive a quella di Kanner sembra intravedersi il tentativo di svincolarsi dalla sua classificazione e di abbandonare così la concezione che vede l'autismo inserito nel gruppo delle schizofrenie. Nel 1980 nella terza edizione del manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-III) il cambiamento di percezione dell'autismo si concretizza con l'introduzione del capitolo dedicato ai Disturbi Generalizzati dello Sviluppo e con l'abbandono definitivo del concetto di autismo come

psicosi infantile del DSM-II (1968). Nella nuova classificazione internazionale dell'OMS (Tabella 1), l'autismo è compreso nei disturbi dello sviluppo neurobiologico, con una forte componente organica (altamente probabile, anche se non ancora individuata con sicurezza), dedotta dalla presenza di una concordanza genetica superiore al 50%.

L'autismo è attualmente riconosciuto come uno dei Disturbi Pervasivi o Generalizzati dello Sviluppo (DPS).

Da un punto di vista esclusivamente clinico-descrittivo il nucleo fondamentale del disturbo autistico (triade) si può presentare nei diversi pazienti con notevoli variazioni nel grado di espressività clinica. Inoltre accanto al disturbo di base si manifestano, in modo variabile, una serie di sintomi caratteristici e disturbi associati (Ritardo Mentale, Epilessia).

Per la evidente variabilità clinica e per la frequente associazione con diversi disturbi neurologici si preferisce parlare di uno spettro di disturbi autistici. All'interno dello spettro autistico si vengono ad individuare diversi sottogruppi:

- Disturbo Autistico
- Sindrome di Asperger
- Sindrome di Rett
- Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza
- Disturbo generalizzato dello Sviluppo non altrimenti specificato (incluso l'Autismo Atipico)

Concludendo, l'Autismo è un disturbo di cui ancora non si conosce l'eziologia. Di conseguenza attualmente gli unici criteri diagnostici sono basati su indicatori comportamentali definiti dal Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi Mentali (DSM-VI) redatto dall'American Psychiatric Association, e dalla Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) redatta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Poiché la diagnosi di Disturbo Autistico è basata su parametri esclusivamente comportamentali risulta indispensabile oltre che riferirsi a situazioni di osservazione standardizzate, adottare scale di valutazione opportunamente elaborate per il "comportamento" autistico. Gli strumenti con significato diagnostico, maggiormente utilizzati a livello internazionale sono i seguenti:

Childhood Autism Rating Scale (CARS) (Schopler et al., 1988). E' una scala di valutazione del comportamento autistico che permette di esplorare, raccogliendo informazioni in contesti vari e da fonti multiple, 15 aree di sviluppo: relazioni interpersonali, imitazione, affettività, utilizzo del corpo, gioco ed utilizzo degli oggetti,

livello di adattamento, responsività agli stimoli visivi, responsività agli stimoli uditivi, modalità sensoriali, reazioni d'ansia, comunicazione verbale, comunicazione extra-verbale, livello di attività, funzionamento cognitivo, impressioni generali dell'esaminatore. A ciascun'area viene assegnato un punteggio da 1 a 4 (1 = nella norma; 2 = lievemente anormale; 3 = moderatamente anormale; 4 = gravemente anormale per l'età). Per determinare il grado di anormalità nelle aree di sviluppo analizzate l'esaminatore deve considerare la peculiarità, la frequenza, l'intensità e la durata del comportamento considerato. La somma dei punteggi riportati in ciascun' area può variare da 15 a 60 ed esprime il livello di gravità dell'autismo. La maggioranza degli studi sembra fissare il cut-off a 30 per i bambini e a 27 per gli adolescenti (Mesibov et al., 1989). Può essere utilizzata a partire dai 2 anni di età.

Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) (Lord et al., 2000). Si tratta di uno strumento ampiamente diffuso per la diagnosi di autismo, complementare all'intervista strutturata per genitori (ADI-R). Inizialmente creati come strumenti per la ricerca, sono stati adattati per l'uso sistematico nella pratica clinica. L'ADOS è basata sull'osservazione diretta e standardizzata del bambino ed è strutturato in moduli che esplorano il comportamento sociale in contesti comunicativi naturali. I diversi moduli comprendono prove selezionate in base all'età e al livello linguistico.

Può essere utilizzato a partire dai 2 anni (anche per bambini non verbali), fino all'età adulta.

Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (Lord et al., 1994). È lo strumento diagnostico per la valutazione del disturbo autistico che generalmente viene accompagnato all'ADOS. Consiste in un'intervista semistrutturata destinata ai genitori, basata su domande relative ai comportamenti appartenenti alla triade sintomatologica e al tipo di gioco condotto dal bambino.

A. Un totale di 6 (o più) voci da (1), (2), e (3), con almeno 2 da (1), e uno ciascuno da (2) e (3):

1) compromissione qualitativa dell'interazione sociale, manifestata con almeno 2 dei seguenti:

- a) marcata compromissione nell'uso di svariati comportamenti non verbali, come lo sguardo diretto, l'espressione mimica, le posture corporee e i gesti, che regolano l'interazione sociale
- b) incapacità di sviluppare relazioni coi coetanei adeguate al livello di sviluppo
- c) mancanza di ricerca spontanea della condivisione di gioie, interessi o obiettivi con altre persone (per es., non mostrare, portare, né richiamare l'attenzione su oggetti di proprio interesse)
- d) mancanza di reciprocità sociale o emotiva;

2) compromissione qualitativa della comunicazione come manifestato da almeno 1 dei seguenti:

- a) ritardo o totale mancanza dello sviluppo del linguaggio parlato (non accompagnato da un tentativo di compenso attraverso modalità alternative di comunicazione come gesti o mimica)
- b) in soggetti con linguaggio adeguato, marcata compromissione della capacità di iniziare o sostenere una conversazione con altri
- c) uso di linguaggio stereotipato e ripetitivo o linguaggio eccentrico
- d) mancanza di giochi di simulazione vari e spontanei, o di giochi di imitazione sociale adeguati al livello di sviluppo;

3) modalità di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati, come manifestato da almeno 1 dei seguenti:

- a) dedizione assorbente ad uno o più tipi di interessi ristretti e stereotipati anomali o per intensità o per focalizzazione
- b) sottomissione del tutto rigida ad inutili abitudini o rituali specifici
- c) manierismi motori stereotipati e ripetitivi (battere o torcere le mani o il capo, o complessi movimenti di tutto il corpo)
- d) persistente ed eccessivo interesse per parti di oggetti;

B. Ritardi o funzionamento anomalo in almeno una delle seguenti aree, con esordio prima dei 3 anni di età:

- (1) interazione sociale,
- (2) linguaggio usato nella comunicazione sociale,
- (3) gioco simbolico o di immaginazione.

C. L'anomalia non è meglio attribuibile al Disturbo di Rett o al Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza.

Tabella 1. Criteri diagnostici del disturbo autistico (del DSM-IV-TR).

1.6. Prognosi

L'Autismo si configura come una disabilità "permanente" che accompagna il soggetto nel suo ciclo vitale, anche se le caratteristiche del deficit sociale assumono un'espressività variabile nel tempo.

La prognosi a qualunque età è fortemente condizionata dal grado di funzionamento cognitivo, che a tutt'oggi sembra rappresentare l'indicatore più influente riguardo all'*outcome* futuro. I bambini che sviluppano il linguaggio entro i 5 anni sembrano avere prognosi migliore, ma occorre ricordare che il linguaggio, sia in comprensione che in produzione, appare anch'esso fortemente condizionato dal livello di funzionamento cognitivo.

Studi di follow-up hanno evidenziato che un QI di 70 o più (almeno nei test non verbali), pur rappresentando un indicatore molto influente per un outcome positivo, non protegge con certezza da uno scarso adattamento sociale in età adulta (Howlin et al., 2004).

Nel complesso, la particolare pervasività della triade sintomatologica e l'andamento cronico del quadro patologico determinano abitualmente nell'età adulta condizioni di disabilità, con gravi limitazioni nelle autonomie e nella vita sociale. Al presente un'altissima percentuale (dal 60% al 90%) di bambini autistici divengono adulti non autosufficienti e continuano ad aver bisogno di cure per tutta la vita. In alcuni casi adulti autistici possono continuare a vivere nella loro casa, avvalendosi di un'assistenza domiciliare o della supervisione da parte di operatori, che si occupano anche di programmi incentrati sul rinforzo di abilità. Un numero molto minore di soggetti autistici (15-20%) è in grado di vivere e lavorare all'interno della comunità, con vari gradi di indipendenza.

Alcune persone affette da autismo possono arrivare a condurre una vita normale o addirittura eccellere in campo lavorativo. Un esempio è Temple Grandin, una donna autistica affetta da Sindrome di Asperger ad alto funzionamento, diventata famosa in tutto il mondo per essere stata descritta da Oliver Sacks in "Un antropologo su Marte".

Attualmente lavora come professore associato dell'Università Statale del Colorado. La Grandin è molto nota anche per aver scritto note autobiografiche sul proprio disturbo, per la sua attività di progettista di attrezzature per il bestiame e per aver realizzato la "hug machine" cioè la macchina per gli abbracci, capace di trasmetterle "quel senso di calma e di piacere che aveva sognato fin da bambina".

1.7. Trattamento

La finalità a lungo termine del progetto terapeutico è quella di favorire l'adattamento del soggetto al suo ambiente, il migliore possibile in rapporto alle specifiche caratteristiche del suo essere autistico. Ciò, al fine di garantire una soddisfacente qualità di vita al soggetto e all'intero sistema famiglia.

In questa prospettiva, l'intero arco dell'età evolutiva è il periodo durante il quale vengono messi in atto una serie di interventi finalizzati a:

- correggere comportamenti disadattivi;
- pilotare la spinta maturativa per facilitare l'emergenza di competenze (sociali, comunicativo-linguistiche, cognitive) che possano favorire il futuro adattamento del soggetto all'ambiente in cui vive;
- favorire lo sviluppo di un soddisfacente adattamento emozionale (controllo degli impulsi, modulazione degli stati emotivi, immagine di sé).

Considerando l'eterogeneità e la complessità dei quadri clinici che vengono a configurarsi all'interno dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo, risulta evidente che non esiste un'unica terapia adatta a tutti i soggetti affetti da autismo. Le proposte terapeutiche efficaci possono essere, infatti diverse non solo tra un soggetto e l'altro ma anche per lo stesso soggetto in base alla fase di sviluppo psico-fisico. Esistono diversi tipi di intervento terapeutico e diversi modelli di "presa in carico" che riassumerò brevemente.

Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped Children (TEACCH) - University of North Carolina School of Medicine at Chapel Hill.

Il programma TEACCH prevede un insegnamento strutturato basato sull'approfondita valutazione dei punti di forza e di debolezza di ciascun bambino e su alcuni principi di carattere generale: l'organizzazione dell'ambiente fisico, la scansione precisa delle attività, la valorizzazione degli ausili visivi e la partecipazione della famiglia al programma d'intervento. L'obiettivo è il potenziamento delle autonomie del soggetto e il miglioramento della sua qualità di vita personale, sociale e lavorativa. I genitori sono considerati la fonte più attendibile di informazioni sul proprio bambino e vengono coinvolti nel programma di trattamento, sia per consentire la generalizzazione delle competenze acquisite sia per garantire una coerenza di approccio in ogni attività di vita del soggetto (Schopler et al., 1980; Schopler et al., 1983). Il programma TEACCH, pur

utilizzando tecniche comportamentali come il rinforzo, non è di tipo strettamente comportamentale: infatti, piuttosto che forzare il bambino a modificare il comportamento attraverso la ripetitività e il rinforzo positivo o negativo, si preferisce modificare l'ambiente in modo che l'apprendimento sia reso più agevole (Marcus et al., 2000). Il coinvolgimento dei genitori, la strutturazione e la prevedibilità dell'ambiente, l'adeguatezza delle richieste, nonché la chiarezza, la concretezza e la stabilità dei messaggi sono, in sintesi, i principi basilari del modello.

The University of California at Los Angeles (UCLA) Young Autism Project.

Ideato da Lovaas (Lovaas et al., 1979; 1981), si basa sul modello dell'*Applied Behavior Analysis* (ABA) e prevede sezioni intensive di apprendimento di compiti distinti tra loro (*Discrete Trial Training*, DTT). Il presupposto teorico è che ogni comportamento è scomponibile ed ha una causa (antecedente) ed una conseguenza, entrambe controllabili attraverso un'attenta analisi del comportamento ed un addestramento. Il metodo promuove l'utilizzo di rinforzi positivi come punto-chiave per il cambiamento ed il modellamento del comportamento. Secondo i sostenitori, il compito rinforzato positivamente continuerà, mentre quello ignorato o punito si fermerà. Il metodo prevede un grande coinvolgimento della famiglia.

Denver Model at the University of Colorado Health Sciences Center.

Il modello sostenuto da Sally Rogers (Rogers et al., 2000) utilizza strategie che rientrano nell'"approccio evolutivo", ovvero interattivo. In particolare, viene enfatizzato il ruolo del gioco, inteso come modalità di apprendimento che può promuovere:

- processi di assimilazione e generalizzazione di una serie di pattern cognitivi, comunicativi e linguistici;
- potenziamento delle relazioni sociali attraverso l'adulto, che si fa promotore di relazioni e facilita quelle tra pari;
- sviluppo di affetti positivi, che vengono stimolati nel bambino per renderlo più motivato all'interno delle attività psicopedagogiche;
- sostegno della comunicazione, che viene elicitata e potenziata sia a livello verbale che non verbale;
- sviluppo del pensiero simbolico attraverso attività di gioco;

- ricorso a routine ed ambienti strutturati, che forniscano una sorta di regolazione esterna.

La Thérapie d'Echange et de Développement (TED) dell'Université François Rabelais, CHU de Tours.

Il metodo di trattamento TED, ideato da Lelord (Lelord et al., 1978) e progressivamente rielaborato dal gruppo di Tours (Barthélèmy et al., 1995), consiste in un programma di stimolazione precoce, individualizzato, focalizzato su alcune funzioni, quali attenzione, percezione, motricità, imitazione, comunicazione, regolazione. E' basato sui principi di tranquillità (la seduta avviene in una stanza con pochi arredi, priva di stimoli visivi per favorire l'attenzione del bambino e la decodifica dei messaggi), disponibilità dell'operatore e reciprocità (viene stimolata la comunicazione attraverso giochi e attività che comportino scambio di oggetti, gesti e vocalizzi o parole tra terapisti e bambini).

Prevede, inoltre, un ambiente stabile, prevedibile e rassicurante, con precise sequenze temporali delle attività.

Infine l'approccio farmacologico è attualmente esclusivamente sintomatico, basato sull'utilizzo di farmaci capaci di incidere in maniera significativa sul controllo dei disturbi comportamentali. In particolare i neurolettici tipici (aloperidolo) e atipici (risperidone) sono efficaci nel controllare l'agitazione, l'aggressività auto ed etero-diretta. Mentre per quanto riguarda i comportamenti ripetitivi, sono efficaci gli inibitori specifici della ricaptazione della serotonina come la fluoxetina.

2. ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA MOTORIO

2.1 Movimento, atto motorio, azione e intenzione

“Le azioni volontarie sono state inizialmente considerate come una varietà di riflessi, con un certo grado di autonomia rispetto agli stimoli esterni. In effetti, affinché un’azione possa essere generata internamente, è necessario ammettere l’esistenza di uno stato interno nel quale possa essere codificata, conservata e in fine eseguita indipendentemente dall’ambiente esterno: questa necessità di uno stato interno (una rappresentazione) era tutt’altro che chiara agli albori della fisiologia”

Marc Jeannerod, 2006

In termini neurofisiologici il *movimento* può essere inteso come il risultato dell’attivazione di un limitato distretto muscolare che produce lo spostamento nello spazio di una o più articolazioni, come avviene mediante la stimolazione elettrica della corteccia motoria che si traduce in un movimento semplice, come per esempio la flessione del pollice o della porzione distale delle dita della mano controlaterale al lato stimolato.

Gli *atti motori* possono includere più movimenti semplici, eseguiti in modo fluido, sinergico e coinvolgenti anche diverse articolazioni: ma la loro caratteristica distintiva è che, rispetto ai movimenti semplici, sono contraddistinti da uno specifico scopo motorio. Per esempio, “afferrare” un oggetto piccolo richiede una flessione del pollice e dell’indice fino alla completa presa di possesso dell’oggetto stesso. Ma anche “grattarsi”, o “graffiare” implicano una flessione molto simile degli stessi effettori, pollice e indice: tuttavia, questi ultimi atti sono diversi e distinti rispetto all’afferrare in quanto non ne condividono lo stesso scopo motorio.

Nelle condizioni ecologiche in cui vivono molti animali e tutti i primati, incluso l’uomo, non è sufficiente poter eseguire atti motori finalizzati. È infatti continuamente necessario programmare intere sequenze di atti motori, coordinandone i singoli scopi (come “raggiungere”, “prendere”, “portare”, ecc...) in *azioni* più complesse, contraddistinte da uno scopo finale sovraordinato.

“Sebbene l’azione sia unitaria in termini di scopo finale, dal punto di vista motorio appare formata da vari segmenti, ciascuno dotato del suo specifico scopo. Questi segmenti d’azione sono gli atti motori. Raggiungere, afferrare con la mano, tenere, portare alla bocca, afferrare con la bocca sono i diversi atti motori che insieme formano l’azione il cui scopo finale è ingerire il cibo”(Rizzolatti et al., 1988; Rizzolatti et al., 2001).

Il conseguimento dello scopo motorio di ciascuno dei singoli atti che compongono la sequenza è indispensabile per poter eseguire il successivo, e per consentire in ultima analisi la realizzazione dello scopo finale dell’azione che, in questo senso, ne identifica la causa funzionale o, in altri termini, “il perché” debba essere messa in atto. Una recente prospettiva neurofisiologica (Fogassi et al., 2005; Iacoboni et al., 2005) riconosce in quest’ultima accezione del termine “scopo” quello “stato interno o rappresentazione” (Jeannerod, 2006), che è alla base dei processi di selezione e organizzazione dell’azione stessa: *l’intenzione motoria*.

2.2. Organizzazione e controllo corticale del movimento volontario

Secondo lo schema di Jackson (1873), l’organizzazione del sistema motorio sarebbe articolata in modo gerarchico, con una complessità funzionale progressivamente crescente dal midollo spinale alla corteccia cerebrale. In base a questo modello, la corteccia assumerebbe un ruolo cruciale sia nella pianificazione che nel controllo esecutivo dei movimenti. Quasi quarant’anni più tardi, Alfred Campbell (1905) suggerì una possibile base anatomica dell’organizzazione funzionale del sistema motorio proposta da Jackson. In base alle sue mappe citoarchitettoniche la corteccia motoria precentrale medierebbe funzioni motorie di tipo prettamente esecutivo, mentre il livello delle funzioni motorie di ordine superiore sarebbe rappresentato dalla cosiddetta “corteccia precentrale intermedia”: Brodmann nel 1909, studiando l’organizzazione citoarchitettonica della corteccia del cercopiteco, fondamentalmente condivise l’impostazione di Campbell ed enfatizzò l’idea che la corteccia precentrale (o area 4) e il settore rostrale immediatamente adiacente ad essa (area 6), costituissero un gruppo di aree funzionalmente affini, presumibilmente motorie.

Nei decenni successivi del XX secolo proliferarono gli studi citoarchitettonici e di microstimolazione che fornirono molte versioni diverse delle mappe corticali originariamente proposte da Brodmann, condividendo comunque il principio in base al

quale funzioni psicologiche distinte devono occupare aree distinte della corteccia cerebrale.

Tra questi spiccano Woolsey e Penfield che, negli anni Cinquanta, proposero una suddivisione sostanzialmente bipartita della corteccia motoria di scimmia (Woolsey, 1952) e uomo (Penfield, 1951) comprendente un'area motoria primaria o M1, anteriormente al solco centrale, e un'area motoria supplementare o SMA, sulla superficie mesiale dell'emisfero. Entrambe le aree presentavano un'organizzazione somatotopica completa dei movimenti corporei schematizzata sotto forma di due "omuncoli", più dettagliata in M1, meno precisa in SMA (Figura1).

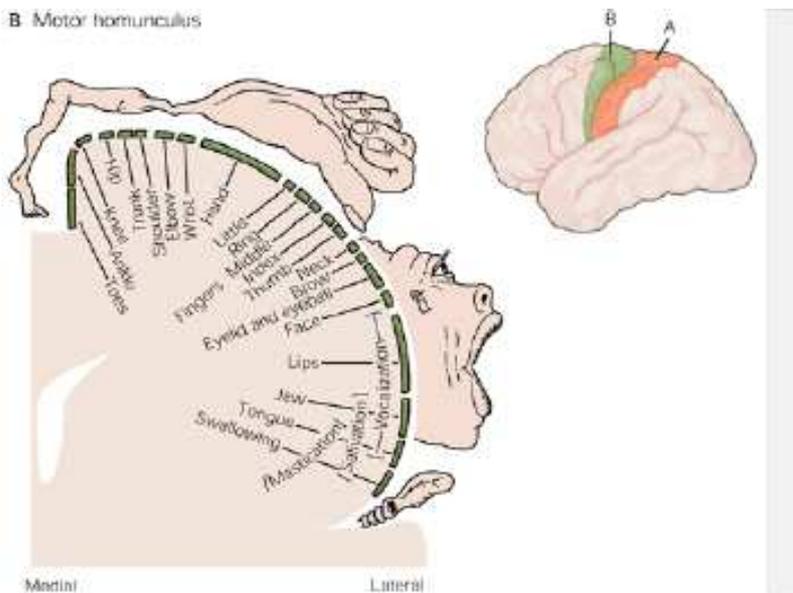


Figura 1. Rappresentazione schematica dell'Homunculus motorio di Wilder Penfield (A: Corteccia somatosensoriale. B: Corteccia motoria).

Questo schema risultava perfettamente coerente con l'idea che sensazione, percezione e azione, in quanto funzioni psicologiche distinte e gerarchicamente ordinate, dovessero occupare aree corticali diverse e segregate nelle quali il flusso di informazioni procedrebbe in maniera per lo più seriale, da un "cervello che sa" ad un "cervello che fa".

Gli “omuncoli” motori di Woolsey e Penfield sembravano incarnare perfettamente il versante esecutivo di questo modello.

Il “cervello che sa” veniva invece identificato con le regioni associative parietali posteriori. Nella nomenclatura di Brodmann la corteccia parietale posteriore della scimmia comprende due aree distinte e separate da un solco filogeneticamente molto antico: il solco intraparietale. Medialmente ad esso si trova l’area 5, identificabile con il lobulo parietale superiore (LPS), lateralmente l’area 7, che coincide con il lobulo parietale inferiore (LPI), (Brodmann, 1909). La corteccia parietale posteriore, in generale, era ritenuta un’ampia regione corticale sede d’integrazione di diverse modalità sensoriali allo scopo di fornire le basi neurali per processi percettivi complessi come quelli relativi a spazio e schema corporeo, considerati indipendenti dalle funzioni motorie.

Questa concezione dicotomica di percezione e azione era già stata dichiarata insoddisfacente da tempo da alcuni autori quali Sperry, secondo il quale *“la percezione è fondamentalmente una implicita preparazione a rispondere”* (Sperry, 1952). Ma è soltanto a partire dalla metà degli anni ‘70, con i primi pionieristici studi di Hyvarinen (1981) e Mountcastle (1975), che inizia a delinearsi un ruolo cruciale della corteccia parietale posteriore nelle funzioni di controllo motorio.

Secondo una visione più moderna, un mosaico di aree parietali (Pandya e Seltzer, 1982; Gregoriou et al., 2006), ciascuna ricevente specifiche afferenze sensoriali, sarebbe deputato ad operare trasformazioni sensori-motorie appropriate per l’azione (Rizzolatti et al., 1997), ma anche a fornire le basi sensori-motorie per funzioni cognitive di ordine superiore quali la percezione dello spazio (Andersen et al., 1997; Rizzolatti et al., 1997; Sakata et al., 1997; Colby, 1998), la comprensione dell’azione (Gallese et al., 2002; Rizzolatti e Matelli, 2003), e persino la previsione delle intenzioni motorie degli altri (Fogassi et al., 2005; Fogassi e Luppino, 2005).

2.3. Parcellazione anatomica delle cortecce premotoria e parietale posteriore

Le rappresentazioni bipartite delle cortecce precentrale e parietale posteriore proposte da Brodmann sono state recentemente sostituite da parcellazioni più complesse e articolate che associano a ciascuna area non solo caratteristiche anatomiche e odologiche peculiari, bensì anche ruoli funzionali che vanno ben oltre il semplice controllo motorio del comportamento (Rizzolatti et al., 2001; Rizzolatti e Luppino, 2001; Ferrari et al., 2004;

Fogassi e Luppino, 2005), tradizionalmente riconosciuto come la funzione precipua ed esclusiva della corteccia agranulare frontale.

La corteccia premotoria

Il lobo frontale dei primati è costituito anatomicamente da due settori fondamentali. Il primo, più rostrale, granulare, coincide con la corteccia prefrontale ed assolve a funzioni di codifica della “rilevanza comportamentale degli stimoli” (Sakagami e Watanabe, 2007), di “utilizzo prospettico di informazioni memorizzate per il controllo del comportamento” (Passingham e Sakai, 2004) e di pianificazione motoria (Tanji e Hoshi, 2001). Il secondo, più caudale, risulta caratterizzato da una pressoché totale mancanza del IV strato e identifica dunque quella corteccia agranulare frontale che Brodmann aveva suddiviso nelle aree 4 e 6, dotate di evidenti funzioni motorie.

Studi anatomici condotti a partire dalla metà degli anni '80 fino ad oggi (Matelli et al., 1985; Barbas e Pandya, 1987; Matelli et al., 1991; Petrides e Pandya, 1994) hanno rivelato che le cortecce motoria e premotoria, identificabili rispettivamente con le aree 4 e 6 di Brodmann, sono citoarchitettonicamente disomogenee e suddivisibili in un mosaico di almeno 7 aree distinte, denominate da F1 a F7, tra le quali F1 corrisponde all'area motrice primaria (area 1), mentre le aree da F2 a F7 identificano le porzioni ventrale (F4 ed F5), dorsale (F2 ed F7) e mesiale (F3 ed F6) della corteccia premotoria, o area 6 di Brodmann.

Rizzolatti e Luppino (2001) propongono un ulteriore criterio di classificazione delle aree citoarchitettoniche della corteccia premotoria basato sulle differenti connessioni anatomiche, in particolare estrinseche, delle aree posteriori (F1-F5) rispetto a quelle anteriori (F6 ed F7). Queste ultime, infatti, non presentano connessioni consistenti né col midollo spinale né con l'area motrice primaria (He et al., 1993; Galea e Darian-Smith, 1994; He et al., 1995) in quanto le loro proiezioni discendenti terminano a livello di varie regioni troncoencefaliche (Keizer e Kuypers, 1989; Porter e Lemon, 1993) e le loro connessioni intrinseche terminano prevalentemente a livello delle altre aree premotorie (Luppino et al., 1993). Ma il dato più interessante è rappresentato dalle cospicue connessioni di queste aree con la corteccia prefrontale (Luppino et al., 1993) che potrebbero fornire, in particolar modo all'area F6, informazioni motivazionali, mnemoniche e relative alle contingenze contestuali di elevata complessità (Tanji, 2001; Hoshi e Tanji, 2004), configurando le aree anteriori della corteccia premotoria come un

sistema “prefronto-dipendente” deputato a controllare “quando” e “in quali circostanze” l’attività delle aree premotorie posteriori debba tradursi nell’esecuzione effettiva di un’azione (Rizzolatti e Luppino, 2001).

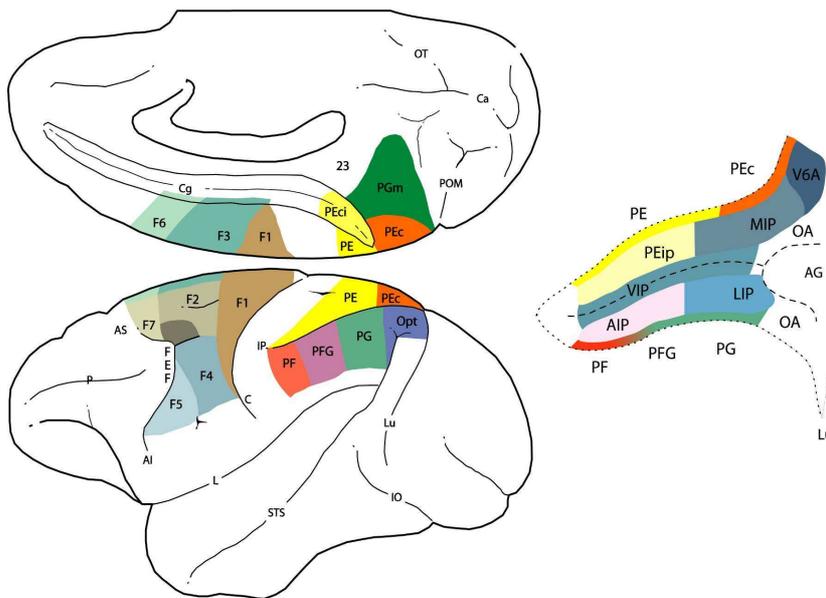


Figura 2 *Visione mesiale e laterale del cervello della scimmia che rivela la parcellizzazione anatomico-funzionale della corteccia motoria e della corteccia parietale posteriore. Le aree della corteccia parietale posteriore sono indicate con la lettera P seguita da una (o più) lettere, secondo la convenzione di von Economo, modificata da Pandya, Seltzer, 1982. A destra sono riportate le aree nascoste all’interno del solco intraparietale (IP): AIP area intraparietale anteriore, LIP area intraparietale laterale, MIP area intraparietale mediale, PEip area PE intraparietale, VIP area intraparietale ventrale. Altre abbreviazioni: Cg solco del cingolo, DLPFd corteccia prefrontale dorsolaterale dorsale, DLPFv corteccia prefrontale dorsolaterale ventrale, SI corteccia somatosensoriale primaria, POs solco parieto-occipitale.*

Le aree premotorie posteriori, al contrario, sono state considerate dagli stessi autori (Luppino e Rizzolatti, 2000; Rizzolatti e Luppino, 2001) un sistema articolato, parieto-dipendente, che riceve ricche connessioni topograficamente organizzate dal lobo parietale, in particolare dalla corteccia parietale posteriore. Queste connessioni, che veicolano

informazioni sensoriali cruciali nelle trasformazioni sensori-motorie per l'esecuzione e il controllo del movimento (Gallese et al., 1994; Matelli e Luppino, 2000; Fogassi et al., 2001) sono state ritenute anche alla base di processi di costruzione di una rappresentazione motoria dello spazio (Fogassi et al., 1992; 1996; Rizzolatti et al., 1997; Matelli e Luppino, 2001) e nel riconoscimento e comprensione dell'azione altrui (Gallese et al., 1996; Fadiga et al., 2000; Rizzolatti et al., 2001; Rizzolatti e Craighero, 2004).

La corteccia parietale posteriore

Il lobo parietale nei primati occupa un vasto territorio corticale posteriormente al solco centrale: la sua porzione più anteriore, immediatamente adiacente al solco, corrisponde alla corteccia somatica primaria (aree 3a, 3b, 1 e 2 di Brodman), mentre la corteccia parietale posteriore è localizzata caudalmente.

Anche la corteccia parietale posteriore, come le regioni premotorie frontali, è stata oggetto di numerosi studi anatomici che hanno contribuito ad articolare una descrizione ben più complessa di quella bipartita originariamente proposta da Brodmann (Vogt e Vogt, 1919; Von Bonin e Bailey, 1947).

Una più recente parcellazione basata su criteri citoarchitettonici e odologici è stata proposta da Pandya e Seltzer (1982). I risultati di questo studio indicano che il LPS, procedendo in senso rostro-caudale a partire dall'area 2 di Brodmann, è composto da due settori principali: le aree PE e Pec. Nello stesso lavoro, gli autori suddividono il LPI in senso rostro-caudale in tre aree, PF, PG e Opt, alle quali aggiungono una regione di transizione tra le aree PF e PG che, non essendo chiaramente identificata come area architettonica a sé stante, indicano con la sigla PFG. (vedi figura 2)

In una recente parcellazione citoarchitettonica di Gregoriou e coll. (2006) la suddivisione in tre aree distinte del LPI proposta da Pandya e Seltzer viene confermata ed estesa, conferendo una identità autonoma anche all'area PFG. Le regioni corticali del solco intraparietale che giacciono nel banco dorsale (PEip, MIP), da un lato, e in quello laterale incluso il fondo del solco (AIP, LIP e VIP), dall'altro, appartengono rispettivamente al LPS e al LPI (Rizzolatti e Matelli, 2003).

2.4. La rappresentazione motoria degli oggetti nel circuito AIP-F5

La corteccia premotoria ventrale di scimmia, e in particolare l'area F5, contiene neuroni che codificano specifici atti motori piuttosto che singoli movimenti (Rizzolatti et al., 1987; Gentilucci et al., 1989). Una prima classe di queste cellule comprende neuroni coinvolti nella codifica di azioni prossimali, come "raggiungere col braccio" o "portare verso il corpo o verso la bocca". Una seconda classe include invece i neuroni che codificano azioni distali: "afferrare con la mano", "afferrare con mano e bocca", "tenere" e "strappare". Una caratteristica peculiare dei neuroni che codificano azioni distali, in particolare l'*afferramento*, è che la maggior parte di essi presenta una spiccata selettività per il modo in cui l'atto deve essere eseguito, specificando il tipo di prensione da utilizzare ("presa di precisione con opposizione di pollice e indice", "presa palmare a mano piena", "prensione con tutte le dita"). Infine, la metà dei neuroni motori di F5 rispondono anche alla stimolazione somatosensoriale e circa un quinto di essi mostrano interessanti risposte visive (Rizzolatti et al., 1988). Questi risultati sono stati interpretati suggerendo che F5 contenga un repertorio neuronale di atti motori che costituirebbe una sorta di "vocabolario di atti", le cui caratteristiche sarebbero coerentemente riprodotte dalle risposte somatosensoriali e visive dei singoli neuroni.

Già nel corso dei primi studi sulle proprietà dei neuroni di F5 condotti alla fine degli anni '80, infatti, era stato notato che la scarica di quelle cellule che presentavano risposte visive alla semplice presentazione di oggetti era particolarmente complessa da evocare. In generale, era necessario ricorrere a stimoli salienti per la scimmia e, almeno nel caso dei neuroni che codificavano atti distali, risultava spesso cruciale la dimensione dello stimolo presentato: in particolare, esisteva chiaramente una relazione tra le dimensioni dell'oggetto capace di evocare la risposta del neurone e la selettività motoria del neurone stesso per il tipo di prensione. Studi più recenti (Murata et al., 1997; Raos et al., 2005) hanno verificato queste ipotesi mediante paradigmi sperimentalmente più controllati, confermando che i neuroni visuo-motori di F5 che presentano una selettività motoria per il tipo di prensione, esprimono la stessa selettività anche quando la scimmia semplicemente osserva l'oggetto, senza eseguire alcun movimento diretto ad esso (neuroni "canonici").

Risultati analoghi erano stati già riportati studiando, con lo stesso paradigma sperimentale, l'area AIP, nella quale si trovano neuroni che scaricano durante movimenti della mano (Sakata et al., 1995; Murata et al., 2000). La congruenza nella selettività visuo-

motoria riscontrata nei neuroni di F5 è infatti marcatamente presente anche in AIP. In quest'ultima area si trovano persino neuroni che non rispondono quando la scimmia esegue l'atto di afferramento "al buio", ossia in assenza di controllo visivo (neuroni a dominanza visiva). Quest'ultima classe di cellule è assente in F5. Nel complesso, i dati elettrofisiologici e anatomici convergono nell'indicare che il circuito parietofrontale che connette le aree AIP ed F5 riveste un'importanza cruciale nelle trasformazioni visuo-motorie che consentono di afferrare correttamente gli oggetti, trasformando la rappresentazione visiva di tipo pittorico delle caratteristiche tridimensionali dell'oggetto nel programma motorio adeguato al suo afferramento o manipolazione (Jeannerod et al., 1995).

Quest'ultimo aspetto dell'interpretazione dei dati elettrofisiologici è stato inoltre confermato da studi in cui una sostanza GABA-agonista ad azione reversibile veniva iniettata in corteccia, inattivando transitoriamente l'attività neuronale di quei settori di F5 (Fogassi et al., 2001) ed AIP (Gallese et al., 1994) in cui i neuroni con risposte visive e visuomotorie erano stati registrati. Applicando lo stesso paradigma utilizzato per lo studio dell'attività neuronale, è stato possibile dimostrare che sia l'inattivazione di F5 che quella di AIP provocano profonde alterazioni nel processo di conformazione della mano alle caratteristiche strutturali degli oggetti da afferrare. La scimmia fallisce drasticamente la presa di precisione con la mano controlaterale al sito d'iniezione e riesce a concludere l'afferramento soltanto mediante ripetute correzioni basate sul feed-back somatosensoriale.

Inoltre, l'inattivazione di ampie regioni di F5 ha consentito di evidenziare anche una compromissione delle fasi di conformazione della mano ipsilaterale, per il resto risparmiata da effetti puramente esecutivi. Questi risultati suggeriscono, da un lato, che il ruolo funzionale del circuito parietofrontale AIP-F5 è effettivamente cruciale nelle trasformazioni sensorimotorie per l'afferramento, dall'altro, che il risultato di queste trasformazioni sensorimotorie assume, almeno in F5, una valenza non esclusivamente motoria (Gallese et al., 1997; Fogassi et al., 2001).

L'interpretazione più plausibile di questo gruppo di studi assegna al sistema motorio un ruolo non prettamente esecutivo, e riconosce ad F5 la capacità di rappresentare in un formato "motorio" l'informazione strutturale intrinseca all'immagine sensoriale degli oggetti. In altri termini, mentre nelle aree inferotemporali è codificata e permane la rappresentazione puramente visiva dell'oggetto, nei circuiti parieto-premotori questa "immagine" viene tradotta nelle diverse possibilità d'azione e d'interazione con

quell'oggetto, che Gibson definisce *affordances*. “*Nascondigli con forme diverse suggeriscono (afford) possibilità diverse di abitarli. E solidi con forme diverse suggeriscono diverse possibilità per interagire con essi e manipolarli. L'uomo, il più grande manipolatore, esprime queste ultime possibilità al massimo livello*” (Gibson, 1979).

2.5. Lo scopo dell'atto motorio

Neuroni motori

Fin dai primi studi sui neuroni motori dell'area F5 della scimmia si è posto il problema di identificare quale fosse il significato funzionale della risposta di cellule che scaricavano in relazione ad un particolare atto motorio, come “afferrare”, specificando anche il modo in cui tale atto doveva essere realizzato (per esempio una “presa di precisione” o una “presa palmare”), ma prescindendo molto spesso dal tipo di effettore utilizzato per compierlo (Rizzolatti et al., 1987; Rizzolatti et al., 1988; Gentilucci et al., 1989). La codifica di questi neuroni sembrava legata ad una proprietà astratta dell'atto motorio che lo caratterizzava in quanto tale, sia che fosse eseguito con la mano destra, la sinistra, oppure con la bocca. E tale proprietà è stata identificata nello scopo dell'atto motorio stesso.

Studi più recenti (Umiltà et al., 2008), hanno valutato sperimentalmente la consistenza di questa ipotesi registrando neuroni motori dell'area F5 mentre la scimmia afferrava pezzetti di cibo con la mano, oppure utilizzando due diversi tipi di strumento: una pinza normale, il cui uso richiedeva gli stessi movimenti di flessione delle dita utilizzati per afferrare con la mano, ed una pinza invertita, il cui uso richiedeva un pattern temporale di movimenti delle dita opposto rispetto a quello necessario per afferrare con la mano o la pinza normale. I risultati di questo studio indicano che la maggior parte dei neuroni di F5 che codificano azioni di afferramento con la mano rispondono ugualmente bene anche quando la scimmia afferra il cibo utilizzando i due diversi tipi di strumento anche se, nel caso della pinza invertita, i movimenti sono caratterizzati da un pattern opposto a quello necessario per afferrare con la mano o la pinza normale. Questi risultati corroborano dunque l'ipotesi suggerita da Rizzolatti e collaboratori (1987), indicando che i neuroni di

F5 codificano una rappresentazione astratta dell'atto che può essere identificabile con il suo scopo o significato motorio (Rizzolatti e Fadiga, 1998).

Neuroni motori con proprietà apparentemente analoghe a quelle dei neuroni studiati nei primi lavori sull'area F5 erano già stati descritti a metà degli anni '70 nelle porzioni rostrali della convessità del LPI da Hyvarinen e Poranen (1974) e Leinonen e Nyman (1979), sebbene il ruolo degli aspetti più astratti della codifica dello scopo motorio di questi neuroni non sia emerso che recentemente (Fogassi et al., 1998; Gallese et al., 2002; Ferrari et al., 2003).

Neuroni "mirror"

La presenza di neuroni "canonici" nell'area F5 testimonia la possibilità di evocare la rappresentazione motoria di un atto non solo quando è necessario eseguirlo attivamente, ma anche quando la scimmia osserva un oggetto la cui descrizione motoria, in termini di "modalità di interazione con esso", è contenuta nel suo "vocabolario motorio". Ma l'ambiente ecologico è popolato non solo dagli oggetti inanimati del mondo fisico, bensì anche dagli oggetti animati del mondo sociale *"che possono essere spinti e spostati da forze esterne (...), ma che possono anche muoversi attivamente sotto l'influenza di forze interne. E gli animali sono senz'altro gli oggetti di percezione più complessi che l'ambiente possa presentare ad un osservatore"* (Gibson, 1979). Alcuni neuroni visuo-motori di F5 sono caratterizzati dall'interessante proprietà di codificare un atto motorio, dotato del suo specifico scopo immediato (come per esempio "afferrare"), sia quando la scimmia esegue attivamente il movimento diretto ad un oggetto, sia quando semplicemente osserva un'altra scimmia o un attore umano compiere lo stesso atto (di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996). Analogamente ai neuroni "canonici", la cui attivazione rappresenta un meccanismo di identificazione e preattivazione delle potenzialità pragmatiche di un oggetto osservato, anche in questo caso (Figura 3), l'informazione visiva è in grado di attivare una rappresentazione nel repertorio motorio dell'osservatore, che "rispecchia" però il movimento osservato: questa peculiare proprietà suggerì di denominare questi neuroni "mirror" (Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996).

Sembra quindi plausibile ritenere che l'informazione convogliata dalla risposta di un neurone "mirror", sia durante l'esecuzione sia durante l'osservazione di un certo atto effettuato da altri, corrisponda alla rievocazione di una "rappresentazione interna

dell'azione" in chiave motoria (Jeannerod, 1994; Rizzolatti et al., 1996) o, in altri termini, di una "idea" di movimento (Fadiga et al., 2000).

Diversi lavori negli ultimi anni hanno contribuito a confermare sperimentalmente che l'informazione codificata dai neuroni "mirror" identifica lo scopo motorio dell'atto osservato. A differenza dell'immagine sensoriale dell'atto in sè, il suo scopo motorio può essere inferito anche quando le fasi finali del movimento, che implicano l'interazione della mano con l'oggetto, avvengono dietro uno schermo opaco e sono quindi invisibili. Circa la metà dei neuroni "mirror" di F5, infatti, rispondono con intensità simile quando la scimmia osserva un atto di afferramento anche se la fase terminale del movimento avviene dietro uno schermo. Il dato più interessante di questo studio è che lo stesso neurone non risponde ad uno stimolo percettivamente identico (l'atto di afferramento parzialmente nascosto) se la scimmia *sa* che non c'è alcun oggetto dietro lo schermo e l'azione viene dunque semplicemente mimata (Umiltà et al., 2001).

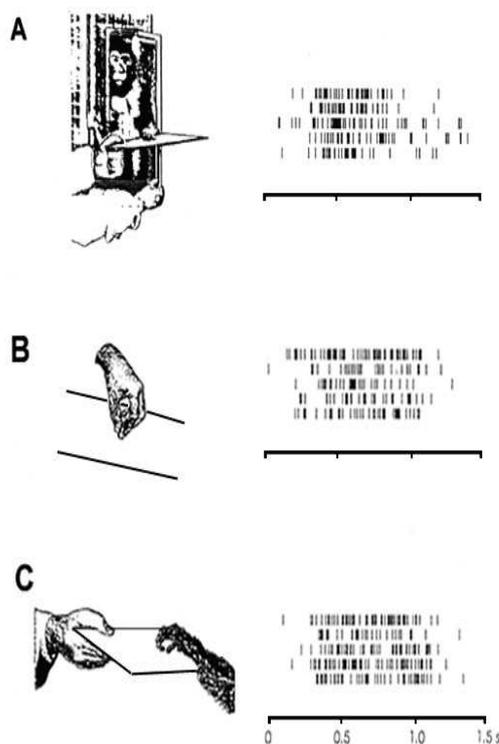


Figura 3. Attivazione di un "neurone specchio afferrare". La scimmia registrata in A osserva un'altra scimmia seduta di fronte a lei afferrare del cibo; in B osserva lo sperimentatore afferrare del cibo, in C compie il medesimo atto. Ogni pannello illustra 5 tentativi di 1,5 s. L'attività spontanea da parte della scimmia registrata è praticamente assente (Rizzolatti et al. 1996).

Ulteriori esperimenti hanno dimostrato che il livello di astrazione della rappresentazione motoria dell'azione che può essere raggiunto dai neuroni "mirror" di F5 è tale che alcuni di essi, codificanti azioni come "rompere" o "strappare", che producono come conseguenza sensoriale un suono caratteristico e riconoscibile, si attivano in modo simile a prescindere dal fatto che l'atto (come per esempio "rompere" una nocciolina), sia eseguito, osservato o "ascoltato" (Kohler et al., 2002; Keysers et al., 2003).

Un recente studio (Ferrari et al., 2005) ha dimostrato inoltre che lo scopo dell'atto motorio è apparentemente l'unico elemento effettivamente necessario, e in alcuni casi persino sufficiente, per evocare la risposta visiva di un neurone "mirror". Nelle porzioni più laterali dell'area F5 sono stati infatti registrati neuroni "mirror" che rispondono quando la scimmia esegue azioni di afferramento con la mano e la bocca, ma anche quando l'animale osserva uno sperimentatore "prendere" un pezzetto di cibo con uno strumento artificiale, come una bacchetta appuntita o una pinza. La peculiarità di queste cellule è che in alcuni casi la risposta visiva è persino selettiva per l'azione eseguita con lo strumento anziché con la mano. La congruenza delle risposte visiva e motoria di questi neuroni risiede dunque nel condividere lo stesso "scopo motorio", ossia "prendere possesso" del bersaglio dell'azione.

Cellule che rispondono durante l'osservazione di atti motori come quelli in grado di evocare la risposta visiva dei neuroni "mirror" di F5 sono state descritte anche a livello delle porzioni rostrali della corteccia del STS, ma in questa regione i neuroni non si attivano durante l'esecuzione del movimento da parte dell'animale (Perrett et al., 1989). Inoltre, studi odologici hanno dimostrato la pressoché totale assenza di connessioni tra STS ed F5 (Matelli et al., 1986), mentre quest'ultima risulta connessa con la porzione rostrale del LPI (area PFG), che è a sua volta bersaglio di proiezioni dal STS (Rizzolatti et al., 1998; Rozzi et al., 2006). Studi elettrofisiologici di registrazione da singole cellule della porzione rostrale del LPI, verosimilmente coincidente con l'area PFG, hanno documentato la presenza, anche in questa regione, di neuroni con proprietà "mirror" (neuroni "mirror" parietali) del tutto analoghe a quelle mostrate dai neuroni di F5 (Gallese et al., 2002; Ferrari et al., 2003; Tanaka et al., 2004), suggerendo che il circuito parieto-premotorio che connette la convessità rostrale del LPI con l'area F5 potrebbe rappresentare un sistema corticale per la rappresentazione e la comprensione automatica dello scopo dell'azione.

2.6. Organizzare gli atti motori in azioni finalizzate: catene motorie

Gli studi sui primati hanno quindi evidenziato che nella corteccia cerebrale esistono diverse rappresentazioni astratte del movimento, identificabili nella scarica dei neuroni parietali e premotori che codificano atti motori in termini di scopo immediato al servizio dell'esecuzione, della percezione e di alcune forme automatiche di comprensione dell'azione (Rizzolatti et al., 2001). Ma quali sono i meccanismi corticali che consentono di organizzare e articolare nel tempo in modo coerente i singoli atti motori per dare origine a più complesse azioni finalizzate?

Fogassi e collaboratori (2005) hanno documentato, nei settori rostrali del LPI identificabili con l'area PFG, la presenza di neuroni motori che codificano l'atto di afferramento mostrando un'attivazione marcatamente diversa quando questo stesso atto era incluso in azioni dirette a fini diversi. I neuroni registrati venivano studiati formalmente con un paradigma comprendente due condizioni principali. Nella prima condizione, la scimmia doveva raggiungere e afferrare un pezzetto di cibo e portarlo alla bocca; nella seconda, doveva raggiungere e afferrare un oggetto e piazzarlo in un contenitore. Va notato che l'atto di afferramento studiato in questo esperimento era lo stesso in entrambe le condizioni, ma era seguito da due atti diversi: portare il cibo alla bocca, nella prima, piazzare l'oggetto lateralmente, nella seconda. I risultati confermano che i neuroni di PFG registrati durante l'esperimento codificano tutti l'atto motorio di afferramento, in alcuni casi con la stessa intensità di scarica indipendentemente dalla condizione sperimentale.

Ma il dato più interessante consiste nella dimostrazione che la maggior parte dei neuroni registrati presentavano un'intensità di scarica differente durante l'afferramento in relazione al successivo atto motorio: "portare alla bocca" oppure "piazzare" l'oggetto afferrato. Una serie di esperimenti di controllo ha consentito di dimostrare che la forza, la cinematica del movimento di raggiungimento e della configurazione della mano, il tipo di stimolo afferrato o la localizzazione del contenitore in cui piazzare non sono in grado di spiegare le differenze di scarica riscontrate. Gli autori hanno suggerito pertanto che i neuroni del LPI che codificano singoli atti motori siano inclusi in catene neuronali precostituite, ciascuna dedicata alla codifica di una specifica azione: in ogni azione, la codifica di ciascun atto motorio sarebbe facilitata da quella dell'atto precedente e faciliterebbe quella del successivo. Presupponendo che la scimmia decida ciò che *intende* fare prima di iniziare l'atto di afferramento, l'intenzione dell'azione si rifletterebbe

nell'intensità di scarica con cui viene codificato l'atto di afferramento stesso. Questo fenomeno di riflessione dell'intenzione motoria su un sistema di neuroni organizzati in catene avrebbe profonde conseguenze su una fondamentale capacità cognitiva, ossia quella di comprendere le intenzioni degli altri.

2.7. Dall'organizzazione dell'azione alla comprensione delle intenzioni

Una parte dei neuroni dell'afferramento del LPI presentano proprietà "mirror" (Gallese et al., 2002; Ferrari et al., 2003). Nel corso dello stesso studio di Fogassi (4) e collaboratori (2005) la risposta dei "neuroni mirror parietali" è stata valutata nelle stesse due condizioni del compito motorio. In questo caso però, la scimmia si limitava ad *osservare* uno sperimentatore che raggiungeva e afferrava un pezzetto di cibo e lo portava alla bocca (Condizione 1) oppure raggiungeva e afferrava un oggetto e lo piazzava in un contenitore collocato di fianco all'oggetto (Condizione 2). I risultati indicano che la risposta visiva della maggior parte dei neuroni "mirror" è diversa se l'atto di afferramento osservato è seguito dagli atti di "portare alla bocca" oppure "piazzare" l'oggetto afferrato.

Il ruolo generalmente attribuito e riconosciuto ai neuroni "mirror" consiste nel permettere all'individuo che osserva di capire lo scopo motorio di un atto osservato in quanto quest'ultimo attiva lo stesso insieme di neuroni che sono attivi durante l'esecuzione dello stesso atto finalizzato da parte del soggetto. Gli autori suggeriscono che quando l'atto codificato è incluso in una catena che conduce alla realizzazione motoria dello scopo finale dell'azione, questa proprietà neuronale consente alla scimmia di predire lo scopo dell'azione osservata, riconoscendo dunque l'intenzione dell'individuo che agisce (Fogassi et al., 2005; Rizzolatti et al., 2005). *"In relazione a quale catena motoria è attivata, l'osservatore avrà una rappresentazione di ciò che, più probabilmente, l'agente sta per fare"*. Ciò che si rivela più complicato risulta essere la specificazione di *come* la selezione di una particolare catena potrebbe avvenire: quello che l'osservatore vede è in ultima analisi semplicemente una mano che afferra un pezzo di cibo o un oggetto. In questo senso esistono almeno due fattori che, pur non essendo stati studiati esplicitamente, gli autori indicano come probabilmente cruciali nel determinare la selezione della catena. Il primo risulta essere il contesto in cui viene eseguita l'azione (la presenza o l'assenza del contenitore in cui piazzare l'oggetto, per esempio), il secondo il tipo di oggetto bersaglio

dell'azione (il cibo suggerirebbe più immediatamente l'esecuzione di un'azione di "prendere-per-mangiare"), ma è evidente che i due elementi potrebbero verosimilmente interagire e la selezione più o meno netta di una catena tra quelle possibili costituisce un risultato probabilistico come, d'altronde, probabilistico è il risultato dell'inferenza che ne deriverebbe: la comprensione dell'intenzionalità motoria dell'altro.

2.8. Il sistema dei neuroni "mirror" nell'uomo

Prove dell'esistenza del meccanismo specchio nell'uomo sono state ottenute sia mediante tecniche non invasive di neurofisiologia sia grazie ad esperimenti di "brain imaging". Si sapeva da tempo che se una persona compie dei movimenti, ad esempio chiude ed apre la mano, i ritmi cerebrali registrati mediante elettroencefalografia (EEG) dalle regioni centrali della corteccia cerebrale aumentano di frequenza, cioè, nel linguaggio elettroencefalografico, si desincronizzano. Una desincronizzazione dei ritmi cerebrali indica che la corteccia cerebrale aumenta la sua attività. Studi sia di EEG che di magnetoencefalografia (MEG), una tecnica simile all'EEG ma basata sulla registrazione di campi magnetici generati dall'attività elettrica cerebrale, hanno dimostrato che la semplice osservazione di un'azione che, quando eseguita desincronizza la corteccia, determina una sua desincronizzazione. Un'azione osservata "raggiunge" quindi nell'uomo, come nella scimmia, le aree motorie e le attive.

Altre prove dell'esistenza del sistema specchio nell'uomo, provengono da studi in cui si registravano le risposte dei muscoli controllati da una determinata zona di corteccia durante la sua stimolazione magnetica attraverso lo scalpo ("Stimolazione Magnetica Transcranica" o TMS). La logica alla base degli esperimenti era la seguente: se l'osservazione di un determinato atto motorio (es. afferrare) determina un aumento dell'eccitabilità della corteccia motoria, la risposta registrata dai muscoli usati dal soggetto per eseguire quello stesso atto motorio dovrebbe aumentare rispetto ad una condizione di riposo. I risultati degli esperimenti di TMS hanno confermato quest'ipotesi: l'osservazione di un atto motorio eseguito da un altro individuo determina un aumento selettivo dell'attività dei muscoli coinvolti nell'esecuzione dell'atto motorio osservato.

Se gli esperimenti neurofisiologici hanno dimostrato l'esistenza del meccanismo specchio nell'uomo, essi, tuttavia, per la loro natura, non erano in grado di dare

informazioni sulla sua localizzazione. Questo è stato ottenuto usando le tecniche di brain imaging (Tomografia ad Emissione di Positroni o PET, e la Risonanza Magnetica Funzionale o fMRI). Mediante queste tecniche, si è dimostrato che il sistema-specchio nell'uomo è costituito da due componenti principali:

- il lobulo parietale inferiore e l'area premotoria ventrale compresa l'area di Broca, parte posteriore del giro frontale inferiore. (Rizzolatti e Sinigaglia, 2006).
- l'insula e corpo cingolato anteriore.

Per comprendere le implicazioni funzionali del sistema "mirror" sono stati effettuati numerosi studi.

COMPRESIONE DELL'AZIONE ALTRUI. Studi di neuroimmagine hanno cercato di stabilire, in questi ultimi anni, se e quali erano i movimenti maggiormente rappresentati nel "sistema mirror" dell'uomo. Dai risultati è emerso che nel settore frontale del sistema-specchio sono rappresentati i movimenti di piede, mano e bocca con un'ordinata distribuzione (organizzazione somatotopica). Diversa appare, invece, la logica dell'organizzazione del "sistema mirror" nel lobo parietale. In un recente esperimento di risonanza magnetica funzionale, a soggetti volontari sono state presentate azioni quali prendere, tirare a sé, spingere, fare cadere, eseguite con diversi effettori quali la mano, la bocca e il piede. I risultati dell'esperimento hanno evidenziato che, diversamente dal lobo frontale, dove l'organizzazione si basa sull'effettore usato, nel lobo parietale le varie azioni sono codificate secondo il loro significato: azioni con valenza positiva (prendere, tirare a sé) sono localizzate più in basso e davanti, mentre quelle con valenza negativa più indietro e in alto. Tale organizzazione del lobulo parietale può essere messa in relazione con il ruolo che questa regione ha nella comprensione generale dell'azione osservata, più che nel riconoscimento specifico dell'effettore che la esegue. Per il lobo parietale, ciò che importa non è tanto se il piede, la mano o la bocca eseguono l'azione, quanto piuttosto se quella azione ha valenza positiva o negativa (Fabbri-Destro e Rizzolatti 2008).

Di conseguenza quando osserviamo azioni eseguite da altri con la bocca, la mano, o il piede, attiviamo regioni del nostro sistema motorio fronto-parietale corrispondenti a quelle che entrano in gioco quando noi stessi eseguiamo azioni simili a quelle che stiamo osservando. Non ci limitiamo a vedere con la parte visiva del nostro cervello, ma utilizzando anche il nostro sistema motorio (Gallese, Keysers e Rizzolatti 2004; Rizzolatti e Craighero 2004).

COMPRESIONE DELL'INTENZIONE ALTRUI. L'ipotesi che il sistema dei neuroni "mirror" sia coinvolto nella comprensione dell'intenzione è stata proposta da Gallese e Goldman nel 1998. Solo recentemente tale ipotesi è stata dimostrata da uno studio di fMRI condotto da Iacoboni e collaboratori. In questo esperimento a soggetti volontari sono stati presentati tre serie di video. Nella prima serie, definita "contesto", ai soggetti venivano mostrati alcuni oggetti (una teiera, una tazza, un piatto con dei biscotti) sistemati o come se una persona dovesse iniziare la colazione o l'avesse terminata. Nella seconda serie, definita "azione", i soggetti vedevano la mano di una persona che afferrava una tazza senza alcun contesto; nella terza e ultima serie, definita "intenzione", i soggetti vedevano la stessa mano che afferrava la tazza nei contesti prima e dopo la colazione. I contesti suggerivano ai soggetti quale potesse essere l'intenzione dell'agente che aveva afferrato la tazza: bere o sparecchiare la tavola.

Particolarmente interessante è stato il paragone tra le condizioni "intenzione" ed "azione" che ha mostrato che quando i soggetti comprendevano l'intenzione dell'azione osservata, vi era un marcato aumento dell'attività di una parte del sistema dei neuroni specchio ed in particolare dell'omologo dell'area di Broca di destra. È interessante notare che l'osservazione dei video in cui la tazza era afferrata per bere determinava una attivazione maggiore rispetto alla condizione in cui la tazza veniva afferrata per sparecchiare la tavola. Questi risultati sono in accordo con quelli ottenuti nella scimmia che mostrano la presenza di molti più neuroni che codificano l'afferrare per mangiare rispetto a quelli che codificano l'afferrare per mettere nel contenitore.

Un secondo esperimento di fMRI basato sulla tecnica di inibizione di stimoli ripetuti, ha mostrato come l'emisfero di destra sia sensibile al risultato di un'azione come quella di aprire e chiudere una scatola indipendentemente dal modo in cui questo viene eseguito. Questi dati forniscono un ulteriore prova a favore del fatto che il sistema dei neuroni specchio dell'emisfero destro si attivi in modo specifico quando l'osservatore comprende l'intenzione dell'agente (Hamilton et al., 2008).

Allo scopo di approfondire maggiormente il contributo dei neuroni specchio nella comprensione di azioni intenzionali, recentemente è stato condotto un esperimento di fMRI con l'obiettivo di indagare quali siano le aree cerebrali coinvolte quando si osserva un'azione intenzionale rispetto ad una non intenzionale. Ai soggetti sono stati presentati dei video di azioni fatte con differenti effettori, ognuno in doppia versione: uno nel quale l'attore raggiungeva lo scopo dell'azione (azione-intenzionale), l'altro in cui l'attore

eseguita un'azione simile ma senza raggiungere lo scopo (azione non-intenzionale). I risultati hanno mostrato che entrambi i tipi di azione attivavano il sistema dei neuroni specchio con la differenza che le azioni non-intenzionali attivavano anche le aree attenzionali. I risultati indicano che quando un individuo osserva un'azione inaspettata (azione non-intenzionale), la corteccia motoria invece che simulare l'azione, segnala la stranezza dell'evento che si traduce in una maggiore attivazione delle aree dell'attenzione (Buccino et al., 2007).

In conclusione, i dati della scimmia e quelli dell'uomo, mostrano che l'intenzione che sottende l'azione eseguita da altri, viene compresa (in caso di azioni semplici) dal sistema motorio grazie al sistema dei neuroni specchio. Ciò ovviamente non implica che questo sia l'unico meccanismo che ci permette di capire le azioni degli altri: esistono meccanismi che permettono di capire l'intenzione altrui sulla base di ragionamenti logico-deduttivi. Quello che però il sistema dei neuroni specchio dà è una conoscenza diversa, per così dire esperienziale, basata sull'attività di circuiti che codificano la stessa azione di quella osservata.

IMITAZIONE. Il “sistema mirror”, fornendo una copia motoria dell'azione osservata, appare essere il candidato neurale ideale non solo della comprensione dell'azione altrui ma anche della capacità di imitare gli altri. Chiare evidenze in favore di questa ipotesi, provengono da numerosi studi che mostrano come questo sistema sia coinvolto nella ripetizione di azioni fatte da altri ma anche nell'apprendimento per imitazione. Mentre la ripetizione immediata di un'azione osservata è sostenuta quasi esclusivamente dal sistema-specchio, l'apprendimento per imitazione richiede l'intervento del lobo prefrontale, in particolare dell'area 46, il cui ruolo sarebbe quello di combinare atti motori elementari in schemi motori più complessi. (Fabbri-Destro e Rizzolatti, 2008).

CAPACITÀ DI RICONOSCERE LE EMOZIONI ALTRUI /EMPATIA La componente insulare del sistema “mirror” potrebbe fornire la base anatomica della capacità di riconoscere le emozioni altrui (empatia). Diversi studi di brain imaging infatti dimostrano che la regione anteriore dell'insula si attiva alla vista di espressioni facciali di disgusto degli altri (Phillips et al, 1997; Sprengelmeyer et al, 1998; Schienle et al, 2002).

La base funzionale di tale capacità, come per la comprensione delle azioni, implica che siano presenti due meccanismi differenti: il primo consiste in un'elaborazione cognitiva degli aspetti sensoriali del comportamento emotivo; il secondo, in un riconoscimento diretto delle emozioni da parte delle strutture coinvolte nella produzione

delle emozioni (centri visceromotori). Il riconoscimento diretto determina nell'osservatore l'esperienza dell'emozione osservata. In altre parole l'osservazione di volti altrui che esprimono un'emozione determinerebbe un'attivazione dei neuroni specchio della corteccia premotoria. Questi invierebbero alle aree somatosensoriali e all'insula una copia del loro pattern di attivazione (copia efferente), simile a quello che inviano quando è l'osservatore a vivere quell'emozione. La risultante attivazione delle aree sensoriali, analoga a quella che si avrebbe quando l'osservatore esprime spontaneamente quell'emozione ("come se"), sarebbe alla base della comprensione delle reazioni emotive degli altri.

2.9. Il meccanismo "mirror" e l'autismo

In seguito alla scoperta di "meccanismi mirror" nel macaco e successivamente nell'uomo, alcuni ricercatori si sono chiesti se alcuni aspetti della sindrome autistica non fossero dovuti ad una ipofunzione di questi neuroni.

Sebbene tale possibile legame tra l'autismo e sistema dei neuroni "mirror" sia stato proposto alcuni anni fa da Williams e collaboratori (2001) e da Altschuller e collaboratori (1997), solo di recente, esperimenti di neurofisiologia e di neuroimmagine hanno portato prove a favore di tale ipotesi. Oberman e collaboratori (2005) hanno effettuato un'analisi EEG delle onde cerebrali *mu* in bambini con sviluppo tipico e in bambini affetti da autismo. Poiché il ritmo *mu* (8-13 Hz) registrato sulla corteccia senso motoria riflette l'attività dei neuroni "mirror", un modo per misurare l'integrità di questo sistema è quello di misurare la risposta *mu* durante l'esecuzione e l'osservazione di azioni. È stato stabilito che il *mu* si sopprime quando gli individui eseguono e osservano un'azione. Lo studio ha dimostrato che in esecuzione, la registrazione dell'attività elettrica non mostrava alcuna differenza sostanziale tra i due gruppi, nella fase di osservazione dei movimenti altrui, le onde *mu* erano sopresse soltanto nei bambini con sviluppo ma non in quelli autistici.

La disfunzionalità dei neuroni "mirror" negli individui autistici ha trovato successivamente ulteriori conferme grazie ad analisi eseguite con altri metodi in diverse parti del mondo: alla Helsinki University of Technology con la magnetoencefalografia, MEG (Nishitani et al., 2004), tecnica di misurazione delle correnti elettromagnetiche prodotte dalle correnti elettriche cerebrali; all'Università di Montreal con la Stimolazione

magnetica transcranica TMS (Theoret et al., 2005), una tecnica che produce movimenti muscolari inducendo correnti elettriche nella corteccia motoria; all'Università della California a Los Angeles con la Risonanza magnetica funzionale fMRI (Iacoboni et al., 2005).

In sintesi, l'ipotesi avanzata da questi autori è che alla base dell'incapacità dei bambini con autismo di entrare in relazione con gli altri (di capire gli altri) ci sia un mal funzionamento del "sistema mirror", in quanto necessario per la codifica dell'azione altrui. (Dapretto et al. 2006).

3. OBIETTIVI DEGLI STUDI

Da studi condotti sulla scimmia, come precedentemente discusso, è noto che il sistema dei neuroni “mirror” è organizzato in catene motorie che permettono all’individuo di trasformare le sue intenzioni generali in precise intenzioni motorie.

L’obiettivo del primo studio condotto è quello di dimostrare che l’organizzazione del sistema motorio in catene sia alterata nei bambini con disturbo dello spettro autistico, ipotizzando che il deficit *primario* di questi ultimi, risieda non nell’incapacità di comprendere gli altri, bensì nell’incapacità di organizzare il proprio comportamento intenzionale. Questa loro incapacità sarebbe dunque, di conseguenza, la base dell’incapacità nel comprendere gli altri.

Se si accetta questa ipotesi, ci si dovrebbe aspettare che i bambini con sindrome autistica abbiano, oltre ad un deficit nel comprendere le intenzioni altrui, anche un deficit nel reclutamento di appropriate catene motorie intenzionali, quando sono chiamati a compiere un’azione finalizzata.

A tale fine abbiamo testato un gruppo di bambini con disturbo dello spettro autistico (DSA) confrontandolo con un gruppo di bambini con sviluppo tipico (ST) utilizzando un paradigma sperimentale simile a quello utilizzato sulla scimmia da Fogassi e collaboratori. Abbiamo condotto due esperimenti in cui abbiamo registrato l’attività elettromiografica (EMG) di entrambi i gruppi di bambini mentre osservavano azioni fatte da altri (primo esperimento) e mentre loro stessi eseguivano le stesse azioni (secondo esperimento).

Postulando che i bambini con DSA presentano un deficit nell’assemblare i singoli atti motori in un’unica azione caratterizzata da uno scopo specifico e che ciò comporti un deficit nella comprensione dell’intenzione altrui, questo necessariamente solleva la seguente questione: quali aspetti dell’azione osservata non vengono compresi? L’atto motorio “what” (es. afferrare) o il perché l’atto motorio viene eseguito, ovvero il “why” dell’azione? (es. per mangiare o per piazzare).

Per capire quali aspetti della comprensione dell’intenzione altrui, siano compromessi, quando i bambini con autismo osservano un’azione eseguita da un agente,

abbiamo condotto un ulteriore studio comportamentale allo scopo di differenziare la comprensione del “*what*” dell’atto motorio da quella del “*why*” dell’azione.

Definiamo atto motorio una serie di movimenti che permettono all’individuo di raggiungere un “goal” motorio (es. afferrare un oggetto). Per azione, una serie di atti motori (es. reaching, grasping, bringing to) che permettono il raggiungimento di un’intenzione.

4. I° STUDIO

4.1. MATERIALI E METODI

(Primo esperimento: Attivazione muscolare durante l'osservazione di azioni)

4.1.1. Partecipanti

A questo esperimento ha preso parte un gruppo costituito da 7 bambini (6 maschi e 1 femmina) con autismo ad alto funzionamento (HF), di età compresa dai 5.1 ai 9 anni (età media 6.2) reclutati presso il centro di Neuropsichiatria Infantile di Empoli.

Il gruppo di controllo era invece composto da 8 bambini con sviluppo tipico (ST) di età compresa dai 5.1 ai 9.1 (età media 6.5) reclutati presso le scuole elementari locali.

I bambini autistici sono stati diagnosticati mediante le scale ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) (Lord et al., 2000) e ADI-R (Autistic Diagnostic Interview-Revised) (Lord et al., 1994). Tutti rientravano in una diagnosi di Autismo ad alto funzionamento (HF).

Gli autistici HF sono quei bambini che, pur rientrando nella diagnosi di autismo, presentano un quoziente intellettivo nella norma ($QI > 70$) e uno sviluppo del livello linguistico, almeno sul piano formale, adeguato all'età.

I due gruppi presentavano un livello intellettivo, valutato attraverso le scale di intelligenza WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children Revised) (Rubini e Padovani, 1986) e WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) (Orsini e Picone, 1996) equiparabili (Tabella 2). La media del QI dei bambini con ST era di 104.6 (± 6.6), quella dei bambini HF era di 98 (± 12.4). I soggetti erano tutti destrimani. La lateralizzazione è stata valutata ponendo alcuni oggetti di fronte ai bambini e facendogli afferrare.

Tutte le procedure sono state approvate dal Comitato etico locale e i genitori dei partecipanti hanno dato il loro consenso scritto.

4.1.2 Materiali e procedure

L' esperimento comparava il comportamento dei due gruppi di bambini in una situazione nella quale osservavano lo sperimentatore afferrare una caramella per mangiarla o afferrare una pallina di carta per metterla in un contenitore. Il contenitore era posto sulla spalla dello sperimentatore, in modo che la traiettoria delle due azioni fosse cinematicamente simile. Di fronte allo sperimentatore erano presenti 2 touch sensitive device che segnalavano il rilascio della mano dal tavolo e il contatto con l'oggetto da afferrare (Figura 3).

Soggetto	Sesso	Età	QI	ADOS (n modulo)	ADI-R (interazione sociale)
GB	M	6.8	85	10 (modulo2)	10
AM	M	6.11	104	10 (modulo 3)	15
GN	F	5.9	80	12 (modulo 2)	23
DM	M	6.1	106	8 (modulo 2)	14
MM	M	7.11	110	17 (modulo 3)	16
AP	M	5.1	91	10 (modulo 2)	6
LC	M	9.1	110	7 (modulo 4)	13

Tabella 2. Descrizione clinica del campione sperimentale. Cut-off del punteggio ADOS: modulo 2 da 8 a 12: nello spettro da 12 in su: autismo. Modulo 3 and 4 da 7 a 10: nello spettro, da 10 in su, autismo. Cut-off del punteggio ADI-R = 10.

Durante le prove abbiamo registrato l'attività elettromiografica (EMG) del muscolo miloioideo (MH) del bambino che osservava e dello sperimentatore che eseguiva l'azione, utilizzando degli elettrodi di superficie (PG 10 S). Il miloioideo fa parte dei muscoli abbassatori della mandibola ossia quelli che spingono la mandibola verso il basso. E' di forma quadrilatera, si tende tra la mandibola e l'osso ioide formando il pavimento della bocca. Più precisamente le sue fibre si inseriscono da un lato sulla *linea miloioidea della*

mandibola e dall'altro su di una cucitura fibrosa tesa tra la mandibola e l'osso ioide. Le fibre più laterali del muscolo raggiungono direttamente il corpo dell'osso ioide

Lo sperimentatore è stato lo stesso per tutti i partecipanti. I due compiti (afferrare una caramella per mangiarla o afferrare una pallina di carta per metterla in un contenitore) sono stati ripetuti 20 volte in un ordine pseudo-random con un intervallo tra ciascuna prova di 10 secondi. Tutte le prove sono state video registrate.

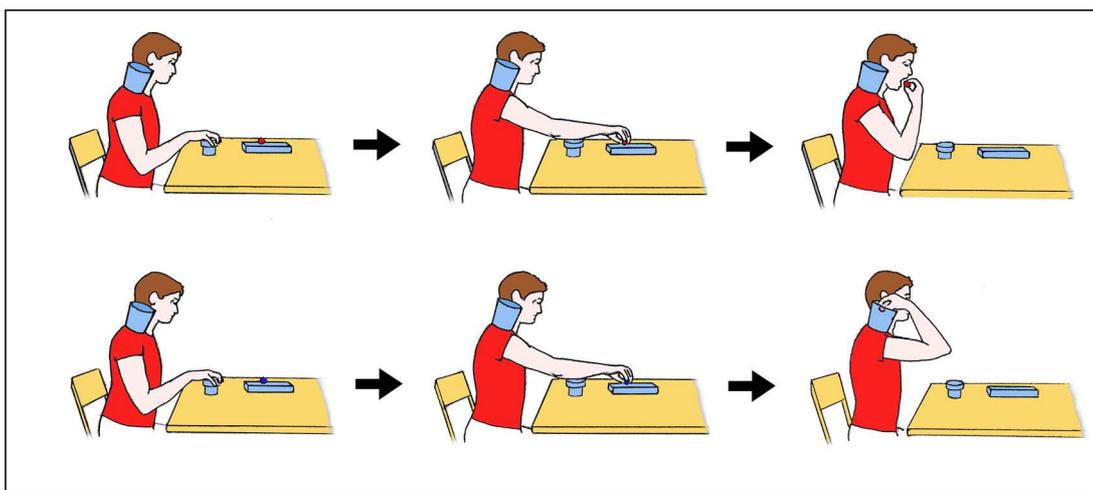


Figura 3. Rappresentazione schematica delle 2 azioni eseguite nei 2 esperimenti (osservazione ed esecuzione). Nella parte superiore è raffigurata l'azione dell'afferrare per portare alla bocca: il soggetto raggiunge la caramella localizzata sul piattino, l'afferra, la porta alla bocca ed infine la mangia. Nella parte inferiore, è rappresentata l'azione di afferrare per mettere nel contenitore: il soggetto raggiunge un pezzo di carta posizionato sul piattino, lo afferra e lo mette in un contenitore posto sulla sua spalla. Nel primo esperimento ai partecipanti era richiesto di osservare le due azioni compiute dallo sperimentatore. Nel secondo esperimento era chiesto loro di compiere le 2 azioni.

Apparato di registrazione ed elaborazione del segnale elettromiografico (EMG)

L'attività elettromiografica del muscolo mioloioideo (MH) è stata usata come variabile per valutare la risposta dei soggetti alla presentazione delle due azioni (afferrare una caramella per mangiarla o afferrare una pallina di carta per metterla in un contenitore). Il muscolo (MH) è stato registrato utilizzando due elettrodi di superficie (PG 10 S; FIAB

SpA, Firenze) posti sotto il mento di ciascun soggetto ad una distanza di circa 5 cm uno dall'altro, simmetricamente alla linea mediana.

L'attività elettromiografia è stata continuamente registrata. Il segnale EMG è stato amplificato 1000x, campionato a 1 kHz mediante un convertitore analogico digitale (CED 1401, Cambridge, UK), acquisito su di un computer con il software "Signal", per l'analisi offline. Il segnale è stato successivamente filtrato (band-pass 30-500 Hz) e rettificato. E' stata fatta una media dei valori di EMG rettificato per ogni individuo, separatamente per le due azioni, allineando tutte le registrazioni sul momento del sollevamento dell'oggetto (pallina di carta o caramella) dal piattino (tempo 0) e utilizzando i dati compresi fra $t = -1800$ ms e $t = 1800$ ms. I singoli valori di ogni punto di campionamento sono stati suddivisi in bins di 100 ms. A questo punto i dati di ogni individuo, sono stati normalizzati dividendo il valore di ciascun punto di campionamento da un valore massimo dell'attività elettromiografica registrata durante il punto di massima apertura della bocca alla fine della sessione sperimentale.

Sono state scartate le prove in cui i soggetti non prestavano sufficiente attenzione e le prove dove la registrazione del segnale EMG poteva essere falsata (es. se i bambini parlavano durante la prova oppure deglutivano) (Tabella 3).

Per ottenere un'analisi quantitativa, l'attività elettromiografica dell'osservatore, è stata suddivisa in 3 epoche corrispondenti alle 3 fasi di movimento, rispettivamente: raggiungimento, afferramento, trasporto (verso la bocca o verso il contenitore).

Il raggiungimento (reaching) è stato calcolato dal rilascio dal bottone di partenza (**T1**) al contatto con l'oggetto (**T2**), l'afferramento (grasping), dal contatto con l'oggetto al suo sollevamento dal piattino (**T3**) ed infine, il trasporto (bringing), dal sollevamento dell'oggetto al movimento finale (**T4**). Il **T4**, corrispondente al momento in cui la mano raggiungeva la bocca o il contenitore, è stato ricavato dall'analisi del materiale video.

Azioni	Media delle prove scartate (%)	
	DSA	ST
Afferrare per mangiare	11	9
Afferrare per piazzare	11	11

Tabella 3. Percentuale di prove scartate dei due gruppi.

4.1.3. Analisi statistica

Per ciascun soggetto, l'attività elettromiografica del MH è stata standardizzata separatamente all'interno delle 3 epoche per le 2 azioni e analizzata all'interno dei soggetti con un'analisi di varianza (ANOVA) a tre vie per misure ripetute con 3 fattori.

I tre fattori erano:

1. gruppo: bambini di controllo e autistici (2 livelli)
2. tipo di azione: mangiare e mettere nel contenitore (2 livelli)
3. epoche dell'azione: reaching, grasping, bringing (3 livelli)

L'analisi post-hoc è stata fatta con test-t multipli con correzione di Bonferroni.

Tutte le analisi sono state condotte utilizzando come criterio soglia di significatività $p < 0.05$.

Per escludere che le differenze di attivazione del MH tra i due gruppi fossero dovute ad una diversa durata del movimento del braccio dello sperimentatore è stata effettuata un'ulteriore ANOVA per misure ripetute tra gruppi (ASD e ST) usando come fattori 1) Tipo di azione (due livelli: mangiare e mettere nel contenitore) e 2) Epoche dell'azione (tre livelli: reaching, grasping e bringing), sulla durata delle epoche.

4.2 RISULTATI

I risultati mostrano che durante l'osservazione dell'azione compiuta dallo sperimentatore, nei bambini ST si evidenzia un aumento dell'attività del muscolo MH prima che lo sperimentatore afferri la caramella, e questa attività aumenta progressivamente nella fase di afferramento e di trasporto verso la bocca. Nessuna attività è invece presente nella condizione in cui i soggetti osservano lo sperimentatore che afferra la pallina di carta. Al contrario, nei bambini con DSA non si rileva alcuna attività mentre i soggetti osservano le due condizioni (Figura 4).

L'ANOVA sull'attivazione EMG del muscolo MH, con 3 fattori: Gruppo (ST vs. DSA), Tipo di azione (mangiare vs. piazzare) e Epoche dell'azione (raggiungimento vs. afferramento vs. trasporto), ha mostrato un'interazione significativa tra i fattori Tipo di azione e Gruppo, $[F(1,13) = 43.442, p < .0001]$. L'analisi post-hoc (Bonferroni) ha evidenziato che tale significatività statistica era dovuta ad una maggiore attivazione del

muscolo MH nel gruppo di controllo mentre osservavano lo sperimentatore afferrare per mangiare comparato all'azione di afferrare per mettere nel contenitore durante le tre epoche ($p < .0001$). In aggiunta, è stata trovata un'interazione significativa tra i 3 fattori (Gruppo, Tipo di azione e Epoche). Tale interazione era dovuta al fatto che l'attivazione del MH nel gruppo di controllo, quando osservavano lo sperimentatore afferrare per portare alla bocca, era maggiore durante il movimento di afferramento rispetto alle altre due fasi.

Ulteriori risultati ottenuti dall'ANOVA hanno rilevato un effetto significativo del fattore Gruppo [$F(1,13) = 9.8532$; $p = .0078$] perchè l'attività EMG in generale, era maggiore nei bambini ST rispetto ai bambini con DSA (valore medio .024 e .020, rispettivamente). Inoltre è stato trovato un effetto significativo anche per il fattore Epoche [$F(2,26) = 6.9315$; $p = .00387$] perchè l'attività EMG nell'epoca del grasping (valore medio .021) era significativamente maggiore se comparata con l'epoca del reaching (valore medio .023, $p = .01$) e l'epoca del bringing (valore medio .021, $p < .005$). Anche il fattore Tipo di azione si è rivelato significativo [$F(1,13) = 44.321$; $p < .0001$] poichè globalmente è stata registrata una maggiore attivazione EMG durante l'azione di prendere per mangiare rispetto all'azione prendere per piazzare (valore medio .024 e .020, rispettivamente). Infine dall'analisi emerge un'interazione statisticamente significativa tra Gruppo ed Epoche [$F(2,26) = 3.9818$; $p = .0310$] e tra Epoche e Tipo di azione [$F(2,26) = 7.1872$; $p = .0073$].

Per escludere che le differenze di attivazione del MH tra i due gruppi fossero dovute ad una diversa durata del movimento del braccio dello sperimentatore è stata effettuata un'ulteriore ANOVA (tra i soggetti), sulla fase della durata del movimento, la quale però non ha rilevato alcuna differenza significativa.

L'ANOVA infatti ha rilevato un effetto significativo sull'Epoche dell'azione [$F(2,28) = 145.59$, $p < .0001$] dovuto al fatto che l'epoca di grasping era considerevolmente più breve rispetto a quella di reaching e di bringing.

Infine per escludere anche il fatto che la minore attivazione del muscolo nel gruppo dei bambini con DSA fosse dovuta ad un minore tempo di osservazione della scena sperimentale, sono state analizzate le registrazioni video di tutte le sessioni sperimentali. Dall'analisi è emerso che la percentuale di sguardo degli autistici sulla scena era pari all'80% mentre quella dei soggetti di controllo era del 100%.

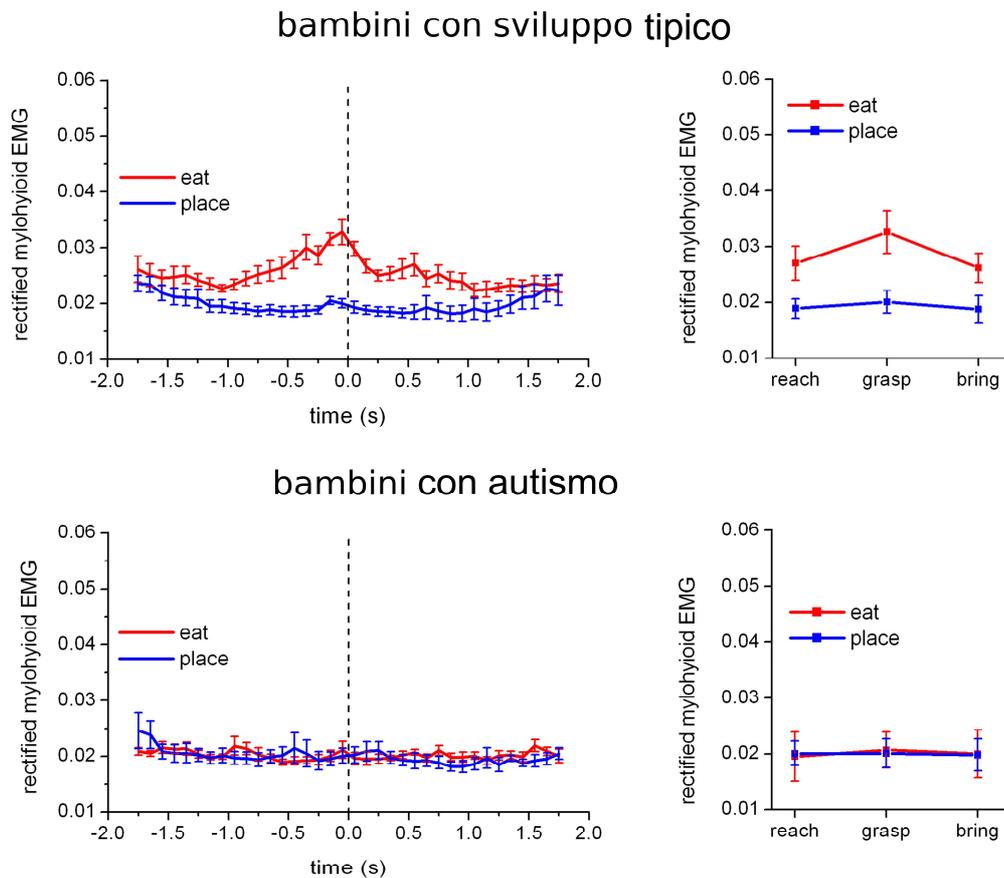


Figura 4. La parte sinistra della figura mostra l'andamento dell'attività del miloioideo rettificata e normalizzata nel gruppo di controllo e nel gruppo sperimentale mentre osservano le due azioni. In rosso è indicata l'attività del MH durante l'afferrare per mangiare, in blue è indicata l'attività del MH durante l'azione di afferrare per mettere nel contenitore. Le 2 curve rappresentano la media dei partecipanti, la barra verticale indica l'errore standard. Tutte le curve sono allineate con il momento del lift dell'oggetto dal piattino.

La parte destra della figura mostra l'analisi quantitativa della media dell'attività del muscolo MH nelle 2 azioni nei 2 gruppi. Per ogni gruppo è rappresentata la media dell'attività durante le tre epoche di raggiungimento, afferramento e trasporto verso la bocca o verso il contenitore. La durata delle epoche è calcolata sui movimenti dello sperimentatore per ogni partecipante. Le barre verticali indicano un intervallo di frequenza al 95%.

4.3. MATERIALI E METODI

(Secondo esperimento: Attivazione muscolare durante l'esecuzione di azioni)

Nel secondo esperimento abbiamo voluto testare se le catene motorie che sottendono l'intenzione motoria, funzionavano nello stesso modo nei due gruppi.

4.3.1. Partecipanti

Sono stati sottoposti a questo esperimento un gruppo di 8 bambini con sviluppo tipico (4 maschi e 4 femmine, di età compresa tra 5.2-11.9, età media 6.5 e QI medio 104.7, \pm 7.7) e 8 bambini con diagnosi di autismo HF. Sette bambini del gruppo sperimentale erano gli stessi che avevano partecipato al primo esperimento (Tabella 4).

Anche in questo caso i due gruppi erano equiparati tra di loro per età e QI, valutato attraverso le scale di intelligenza WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised) (Rubini e Padovani, 1986) e WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence).

Soggetto	Sesso	Età	QI	ADOS (n modulo)	ADI-R (interazione sociale)
GB	M	6.8	85	10 (modulo2)	10
AM	M	6.11	104	10 (modulo 3)	15
GN	F	5.9	80	12 (modulo 2)	23
DM	M	6.1	106	8 (modulo 2)	14
MM	M	7.11	110	17 (modulo 3)	16
AP	M	5.1	91	10 (modulo 2)	6
LC	M	9.1	110	7 (modulo 4)	13
GF	M	6.1	93	10 (modulo 3)	13

Tabella 4. Descrizione clinica del campione sperimentale. Cut-off del punteggio ADOS: modulo 2 da 8 a 12: nello spettro da 12 in su: autismo. Modulo 3 and 4 da 7 a 10: nello spettro, da 10 in su, autismo. Cut-off del punteggio ADI-R = 10.

4.3.2 Materiali e procedure

I partecipanti erano istruiti ad afferrare una caramella per mangiarla o ad afferrare un pezzo di carta per metterlo in un contenitore. Come nel primo esperimento precedentemente descritto, erano presenti 2 touch sensitive device che segnalavano il rilascio della mano dal tavolo e il contatto con l'oggetto da afferrare. I trials iniziavano quando il soggetto teneva la mano sul tavolo in posizione di partenza.

I partecipanti erano istruiti ad iniziare il movimento quando l'oggetto veniva posto sul piattino. Il tipo di azione era determinato dal tipo di oggetto che veniva posto dallo sperimentatore sul piattino, senza alcuna istruzione verbale. Quello che gli si richiedeva era di farlo nella maniera più naturale possibile.

Anche in questo caso le due azioni erano ripetute per 20 volte in un ordine pseudo-random, con un intervallo tra ciascuna prova di 20 s. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad una sezione di training prima di iniziare l'esperimento.

Il segnale elettromiografico (EMG) è stato analizzato nello stesso modo dell'esperimento precedente.

4.4. RISULTATI

I risultati mostrano che l'attività elettromiografica del muscolo nei bambini con sviluppo tipico iniziava ad aumentare diverse centinaia di ms prima dell'afferramento della caramella. Nel gruppo sperimentale il comportamento del muscolo era fortemente differente. In questo gruppo non è stata rilevata un'attivazione del muscolo durante le fasi di raggiungimento e afferramento come nel gruppo di controllo. Il muscolo si attivava soltanto durante la fase di trasporto verso la bocca, quindi la fase di preparazione dell'apertura della bocca coincideva con l'effettiva apertura della stessa.

Un'analisi quantitativa è stata eseguita anche in questo caso dividendo il movimento in tre Epoche: raggiungimento, afferramento e trasporto (alla bocca o al contenitore). Come nel precedente esperimento, per ciascun bambino l'attività EMG del muscolo MH è stata rettificata, normalizzata e utilizzata come variabile in un'ANOVA a tre vie.

Dall'analisi è stata evidenziata un'interazione significativa tra i tre fattori (Gruppo, Tipo di azione e Epoche) [$F(2,28) = 4.7525$; $p < .05$]. Un'analisi post-hoc ha mostrato nel gruppo di controllo un incremento dell'attività del MH nella fase di raggiungimento ($p < .05$) e di afferramento ($p < .0001$) quando il goal era portare alla bocca piuttosto che mettere nel contenitore. Tale significatività statistica non era presente nel gruppo sperimentale. L'attività elettromiografica durante il trasporto (verso la bocca o il contenitore) era invece similmente differente tra le due azioni in entrambi i gruppi (Figura 5).

Ulteriori risultati ottenuti dall'ANOVA hanno rilevato un effetto significativo del fattore Tipo di azione [$F(1,14) = 178.27$; $p < .0001$] perchè mediamente l'attività EMG era maggiore durante l'azione prendere per mangiare (valore medio = .031) che durante l'azione prendere per piazzare (valore medio = .018). Un effetto significativo è stato trovato anche per il fattore Epoche [$F(2,28) = 106.15$; $p < .0001$] dovuta ad una maggiore attivazione EMG durante la fase di bringing (valore medio = .034) rispetto alla fase di reaching (valore medio = .019, $p < .0001$) e di grasping (valore medio = .020, $p < .0001$). Infine è emersa un'interazione significativa tra i fattori: Gruppo x Epoche [$F(2,28) = 5.6447$; $p = .0087$], Gruppo x Tipo di azione [$F(1,14) = 21.057$; $p = .0004$], e Azione x Epoche [$F(2,28) = 130.92$; $p < .0001$].

L'ANOVA effettuata sulla durata delle epoche non mostra alcuna differenza tra i due gruppi (Tabella 5).

	Reach		Grasp		Bring	
	<i>Mangia</i>	<i>Piazza</i>	<i>Mangia</i>	<i>Piazza</i>	<i>Mangia</i>	<i>Piazza</i>
DSA	.91 (\pm .14)	.85 (\pm .15)	.31 (\pm .10)	.30 (\pm .13)	1.06 (\pm .17)	.98 (\pm .14)
ST	.90 (\pm .12)	.82 (\pm .13)	.24 (\pm .08)	.17 (\pm .06)	1.03 (\pm .15)	.98 (\pm .14)

Table 5. Durata media delle Epoche nei due gruppi (DSA e ST).

Come nell'esperimento precedente, è stato eseguito un controllo tramite materiale video registrato durante l'esperimento. L'analisi dei video ci ha permesso di dire che lo sguardo dei partecipanti era sempre sulla scena durante l'esecuzione.

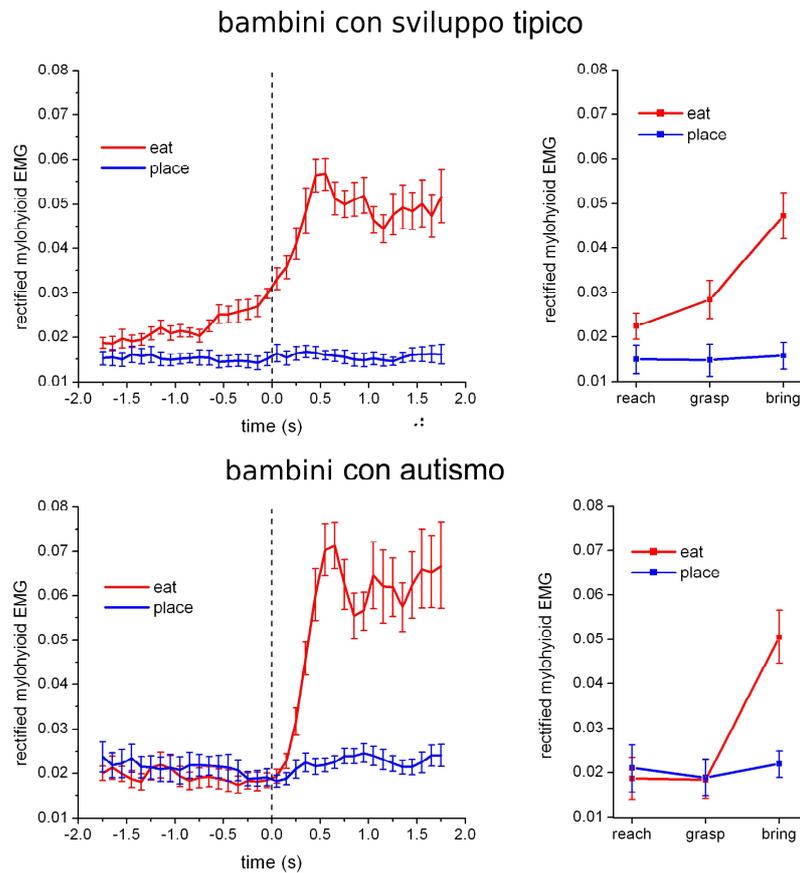


Figura 5. La parte sinistra mostra l'andamento dell'attività elettromiografica del MH normalizzata e rettificata nei bambini di controllo e nei bambini autistici durante l'esecuzione delle due tipologie di azione. In rosso è evidenziata l'attività durante l'azione di grasp per portare alla bocca, in blue l'attività durante l'azione di grasp per mettere nel contenitore. Le curve rappresentano la media di tutti gli individui. Le barre verticali indicano gli errori standard. Le due curve sono allineate con il rilascio della mano dal piattino ($T=0$, linea verticale nera) bin = 100 ms. La parte destra mostra la media normalizzata dell'attività elettromiografica del MH nelle due azioni nei due gruppi. Per ogni gruppo è rappresentata l'attività media delle epoche per i due task. Le barre verticali indicano un intervallo di confidenza al 95%.

4.5. CONCLUSIONI (*primo studio*)

I risultati ottenuti ci mostrano che i bambini affetti da autismo durante l'osservazione di un'azione come portare-del-cibo-alla-bocca, non presentano una pre-attivazione del muscolo mioloideo, nella fase che precede l'azione del portare alla bocca

Una spiegazione plausibile a tale fenomeno potrebbe essere quella di un deficit nello sviluppo del meccanismo dei neuroni "mirror" di questi bambini che codificano gli atti motori specifici per una determinata azione. Per questo motivo essi non riescono a sviluppare in maniera adeguata catene preformate di atti motori.

Tutto ciò ci porta a concludere che quello che è compromesso nell'autismo non è tanto il contributo del meccanismo dei neuroni "mirror" alla comprensione dell'azione, ma bensì il loro ruolo nella comprensione dell'intenzione che sottende le azioni altrui. Se come proposto, il sistema dei neuroni "mirror" codifica atti motori che non sono inseriti in una specifica azione, la loro attivazione, durante l'osservazione dell'azione, non sarà quindi in grado di predire quale sarà il successivo atto motorio dell'agente che esegue l'azione. Questo meccanismo deficitario nei bambini con autismo non permetterà loro una "piena" comprensione dell'intenzione altrui.

Dai nostri dati è inoltre possibile concludere che i bambini con DSA hanno un'importante deficit nel trasformare la loro *intenzione a priori* (nel nostro caso-mangiare) in un'intenzione motoria. Questo non significa che essi non sono in grado di eseguire un'azione, quale può essere quella di raggiungere una caramella, afferrarla e poi mangiarla, ma che il legame tra questi atti motori non è fluido, supportando l'ipotesi che i bambini con autismo non presentano un'organizzazione a catena del loro sistema motorio quando sono chiamati a svolgere un'azione intenzionale. L'azione "portare-alla-bocca" è un'azione molto semplice, presente sin dalle prime settimane di vita intrauterina (De Vries et al., 1984; Takeshita et al., 2006), i bambini con autismo sono in grado di capire che cosa l'agente sta facendo e loro stessi hanno il desiderio di raggiungere il "goal richiesto" (mangiare). Probabilmente, sia per capirlo che per eseguirlo, utilizzano strategie diverse rispetto ai bambini con sviluppo tipico, strategie di tipo associativo basate ad esempio su informazioni di tipo somatosensoriale e visivo, piuttosto che motorio, ovvero basate su una conoscenza esperienziale. Di conseguenza, i bambini con autismo non sono in grado di comprendere "motoricamente" o "esperienzialmente" l'intenzione sottostante l'azione di altri.

Concludendo, l'ipotesi che si sostiene in questo studio è quella che il deficit nella comprensione dell'intenzione altrui nei bambini con autismo sembrerebbe essere legato a un deficit primario nel reclutamento di appropriate catene motorie.

5. II° STUDIO

5.1. MATERIALI E METODI

(Studio comportamentale)

5.1.1. Partecipanti

A questo esperimento hanno preso parte 16 bambini con autismo ad alto funzionamento (15 maschi e una femmina, età media 9.7 ± 2.2), reclutati presso il Centro di Neuropsichiatria di Empoli e il Centro per l'Autismo della USL di Reggio Emilia.

Il gruppo di controllo era invece costituito da 25 bambini con sviluppo tipico (ST) reclutati presso le locali scuole elementari (21 maschi e 4 femmine, età media 8.3 ± 0.5).

Il modulo 3 della scala ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) (Lord et al., 2000) è stato somministrato ai bambini con autismo per confermare la diagnosi di autismo o di disturbo dello spettro autistico. La media dei punteggi totali dell'ADOS era di $14.5 (\pm 3.7)$.

Tutti i bambini presentavano un QI (quoziente intellettivo) superiore a 70, valutato con la scala WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised) (Rubini e Padovani, 1986) (Tabella 5).

I due gruppi erano equiparati tra loro per età verbale, valutata con un test di comprensione lessicale PPVT-R (Peabody Picture Vocabulary test) (Dunn e Dunn, 1981) e per livello cognitivo non verbale, valutato mediante il test delle Matrici di Raven (CPM 47) (Raven, 1984) (Tabella 6).

I soggetti erano tutti destrimani. La lateralizzazione è stata valutata ponendo alcuni oggetti di fronte ai bambini e facendogli afferrare.

Anche in questo caso, tutte le procedure sono state approvate dal comitato etico locale e i genitori dei bambini hanno dato il loro consenso scritto.

<i>DSA (n=16)</i>	ETA'	Q.I.	ADOS (punteggio)
1	8.1	102	14
2	8.9	75	17
3	8.3	94	17
4	7.9	102	20
5	8.9	87	13
6	12.5	77	7
7	11.11	91	12
8	7.2	78	13
9	8.3	75	15
10	12.7	87	12
11	12.5	90	13
12	10.9	70	21
13	11	72	19
14	6.9	89	12
15	6.1	91	10
16	9.7	110	17
Media	9.744375	88.1875	14.5
Ds	2.223909	12.28668	3.777124

Tabella 5. Descrizione del campione sperimentale. Cut-off del punteggio ADOS (modulo 3): da 7 a 10 nello spettro, da 10 in su, autismo.

	ASD(N=16) (media/ds)	ST (N=25) (media/ds)
Età cronologica	9.74 (± 2.22)	8.34 (± .57)
Livello Cognitivo non-verbale	78.00 (± 20.16)	88.12 (± 15.56)
Età verbale	11.11 (± 4.40)	11.95 (± 3.41)

Tabella 6. Descrizione dei due gruppi (DSA e ST) che hanno partecipato all'esperimento.

5.1.2. Materiali e procedure

Questo studio consiste di due esperimenti così denominati: comprensione motoria dell'azione e comprensione semantica dell'azione.

1. *Comprensione motoria dell'azione.* I bambini vedevano una serie di due fotografie, una dopo l'altra, nello schermo di un computer (Figura 6). La prima figura mostrava un oggetto su uno sfondo neutro e si richiedeva al bambino di denominarlo. In tutto erano presentati 17 oggetti diversi. Una seconda fotografia mostrava l'immagine di

una mano che interagiva con l'oggetto visto in precedenza. Il passaggio da un'immagine all'altra avveniva manualmente. La seconda immagine poteva rappresentare tre tipi di interazione mano-oggetto: a) la mano che toccava l'oggetto; b) la mano che afferrava l'oggetto con un tipo di presa che non era specifica per l'uso comune dell'oggetto stesso, ma che era compatibile con lo spostamento dell'oggetto (presa per spostare); c) la mano afferrava l'oggetto con la presa tipica per l'uso comune dell'oggetto (presa per usare).

La prova era costituita in tutto da 51 items, 17 oggetti x 3 tipi di interazione con l'oggetto (toccare, prendere per usare, prendere per spostare), presentati in modo randomizzato.

Ciascun soggetto veniva sottoposto ad una sessione di training prima di iniziare la prova. Durante il training, quando compariva la seconda immagine al bambino veniva chiesto: "*Che cosa sta facendo la persona? Tocca o prende l'oggetto?*" Se l'immagine mostrava la prensione dell'oggetto o di uso o di spostamento dell'oggetto e il bambino rispondeva correttamente "*prende*"; lo sperimentatore chiedeva: "*perché lo prende? Per usare o per spostare?*" Durante il vero e proprio esperimento le domande che venivano poste ai bambini non prevedevano più una scelta ma erano semplicemente: "*Cosa sta facendo la persona?*" (What-task) "*Perché prende l'oggetto?*" (Why-task). Il What-task compariva in tutti i 51 trials, mentre il Why-task in 34 trials.

Le risposte non prevedevano un limite di tempo. L'intera prova è stata videoregistrata.

Le risposte sono state classificate come corrette o sbagliate: veniva attribuito un punteggio di 1 per ogni risposta corretta e un punteggio di 0 per ogni risposta sbagliata. Le risposte alla prima domanda venivano considerate corrette se la risposta del bambino "*tocca*" o "*prende*" era compatibile con l'immagine presentata. La seconda domanda era considerata corretta se il bambino descriveva l'uso dell'oggetto (es. per usare, per mangiare, per telefonare ecc...) in risposta all'immagine che raffigurava la presa d'uso e se il bambino rispondeva "*per spostare*" alla presentazione delle immagini che rappresentavano una presa per spostare.

2. *Comprensione semantica dell'azione.* Come nel precedente esperimento i bambini vedevano una serie di figure presentate una alla volta nello schermo di un computer (Figura 6). La prima fotografia mostrava un oggetto in un contesto neutro e ai bambini era richiesto di denominare l'oggetto. Anche in questo caso erano presentati 17 oggetti diversi. La seconda fotografia mostrava l'immagine di una mano che interagiva con

l'oggetto visto in precedenza in un contesto che suggeriva il goal dell'azione (es. per usare o per spostare). In questo caso il tipo di presa era lo stesso per tutti e due i tipi di contesto.

La prova era costituita in tutto da 34 items, 17 oggetti x 2 diversi tipi di contesto (contesto che suggerisce l'uso dell'oggetto, contesto che suggerisce lo spostamento dell'oggetto), presentati in modo randomizzato.

I soggetti sono stati sottoposti ad una sessione di training prima di iniziare l'esperimento. La procedura sperimentale era la stessa del precedente esperimento. Al bambino veniva chiesto "*Perché la persona prende l'oggetto?*" Le risposte venivano considerate corrette se erano compatibili con il contesto mostrato.

Tutti i soggetti sono stati in grado di denominare gli oggetti, abbiamo scartato dal campione un solo soggetto che non è riuscito a superare il training.

La percentuale degli errori in entrambi gli esperimenti, è stata calcolata separatamente per gli errori di uso (Why-use, 17 trials) e gli errori di spostamento (Why-place, 17 trials).

5.1.3. Analisi statistica

L'età verbale valutata con il Peabody Picture Vocabulary test (PPVT) e il livello cognitivo non-verbale valutato con le Matrici Progressive di Raven sono stati confrontati tra i due gruppi mediante dei t-test per campioni indipendenti.

Nel primo esperimento è stata condotta un'analisi di varianza (ANOVA) per misure ripetute tra gruppi. La variabile dipendente era rappresentata dalla percentuale di errori.

La struttura dell'analisi era costituita da un fattore con tre livelli:

livello 1: errori nel "What-task";

livello 2: errori nel "Why-use-task";

livello 3: errori nel "Why-place-task".

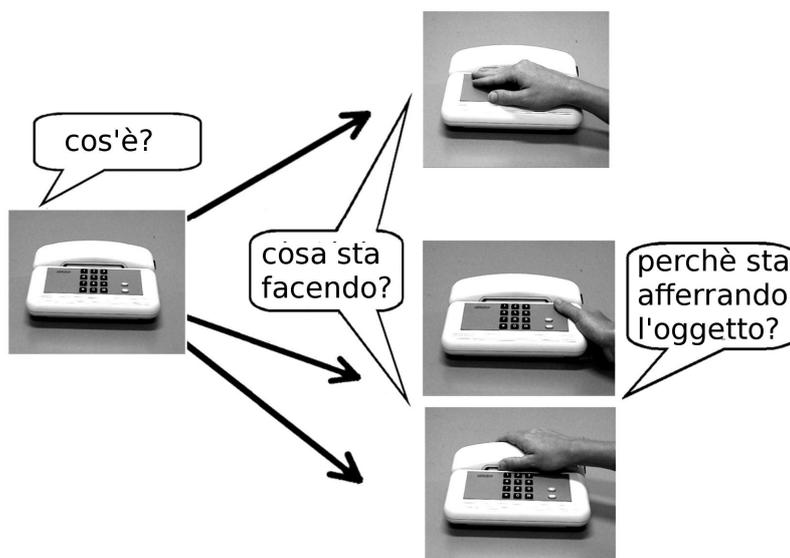
Nel secondo esperimento è stata condotta lo stesso tipo di analisi, con la differenza che la struttura era costituita da un fattore con due livelli:

livello 1: errori nel "Why-use-task";

livello 2: errori nel "Why-place-task".

L'analisi post-hoc è stata fatta con test-t multipli con correzione di Bonferroni.

Esperimento 1 - comprensione motoria



Esperimento 2 - comprensione semantica

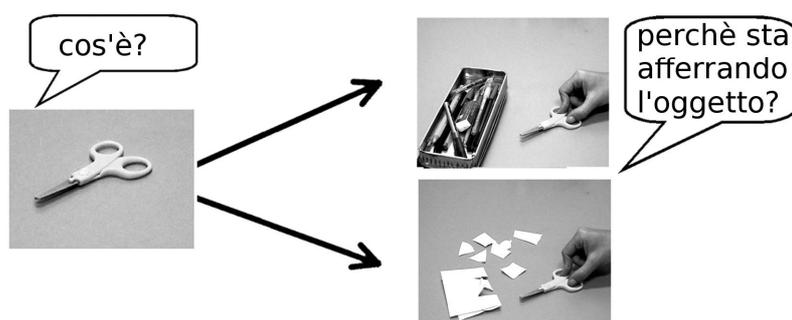


Figura 6. Esempio degli stimoli impiegati e delle relative domande poste ai soggetti, nei due esperimenti: Comprensione motoria dell'azione (in alto) e Comprensione semantica dell'azione (in basso).

5.2. RISULTATI

I risultati ottenuti mostrano che non vi è nessuna differenza tra i due gruppi (bambini con DSA vs. bambini con sviluppo tipico) nell'età verbale valutata con il Peabody Picture Vocabulary test (PPVT) ($p = .55$) e il livello cognitivo non verbale valutato con le Matrici di Raven ($p = .49$).

I risultati del primo esperimento hanno rilevato un'interazione statisticamente significativa tra il Gruppo e il Tipo di errore [$F(2,39) = 15.4; p < .0001$]. L'interazione era dovuta a un maggior numero di errori nel "Why-place-task" nei bambini con DSA rispetto ai bambini con sviluppo tipico ($p < .0001$). Al contrario, l'analisi non mostra una differenza significativa tra i due gruppi negli errori di "What-task" e di "Why-use-task" (Figura 7).

I risultati del secondo esperimento non hanno rivelato invece, alcuna differenza statisticamente significativa (Figura 8).

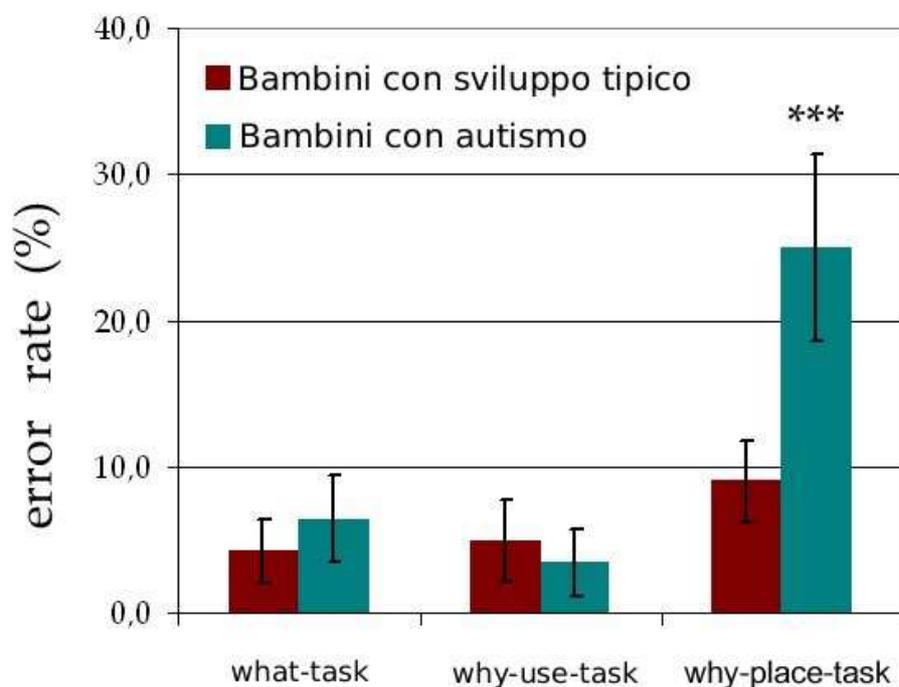


Figura 7. Risultati del primo esperimento (Comprensione motoria dell'azione): media della percentuale di errore nei due gruppi (DSA e ST) nel "What-task", nel "Why-use-task" e nel "Why-place-task". L'analisi mostra una differenza statisticamente significativa (***) $p < .0001$ tra i due gruppi solo nel "Why-place-task". Le barre di errore rappresentano un intervallo di confidenza al 95%.

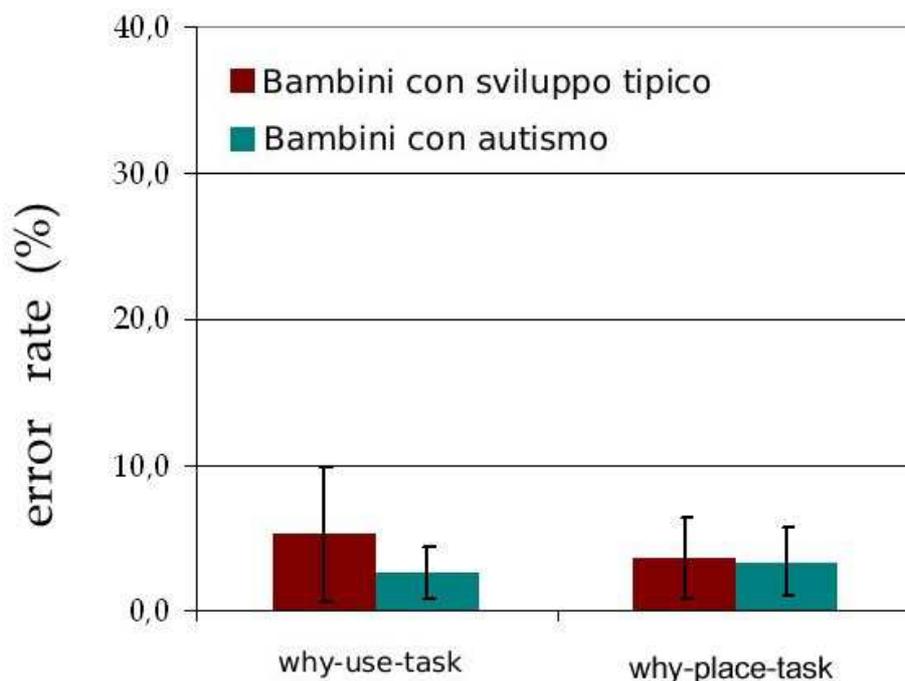


Figura 8. Risultati del secondo esperimento (Comprensione semantica dell'azione): media della percentuale di errore nei due gruppi (DSA e ST) nel "Why-use-task" e nel "Why-place-task". L'analisi mostra che non vi è alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Le barre di errore rappresentano un intervallo di confidenza al 95%.

5.3 CONCLUSIONI (secondo studio)

I risultati del primo esperimento (Comprensione motoria dell'azione) indicano che i bambini con autismo non hanno difficoltà nella comprensione del "What" dell'azione, infatti non vi è alcuna differenza tra i due gruppi (DSA e ST) all'interno del "What-task".

Al contrario, i bambini con DSA hanno chiaramente un deficit nel comprendere l'intenzione sottostante l'atto motorio. Tuttavia il deficit era presente soltanto nel "Why-task-place" e non nel "Why-use-task". I bambini con DSA fanno molti più errori dei bambini con ST nel "Why-task-place". Analizzando in dettaglio la tipologia degli errori si è potuto evidenziare come la maggior parte dei bambini con DSA compiono errori legati alla semantica dell'oggetto, ovvero per questi bambini le forbici sono sempre per tagliare, il bicchiere per bere è così via...La maniera in cui viene preso l'oggetto sembra non essere

un'informazione determinante nella comprensione dell'intenzione motoria dell'azione osservata.

Infine i risultati del secondo esperimento (Comprensione semantica dell'azione), indicano che quando l'informazione relativa al contesto è resa disponibile i bambini con DSA così come i bambini con sviluppo tipico sono in grado di comprendere le intenzioni che sottendono le azioni osservate.

Questo studio mostra che i bambini con DSA sono capaci di comprendere i *goals* dei singoli atti motori osservati il “*what*” dell'azione, ma che questa abilità non è sufficiente per capire le intenzioni che li muovono, il “*why*” dell'azione.

I bambini con DSA sono in grado di comprendere il perché dell'azione quando sono presenti dei “*cues*” esterni, come la semantica dell'oggetto o un contesto che indichi univocamente il perché dell'azione. Tuttavia, essi falliscono quando l'informazione sull'intenzione è data esclusivamente dalla visione di una mano che afferra un oggetto con prese differenti.

I dati ci portano a concludere che i bambini con DSA nel comprendere le intenzioni delle azioni altrui, non sono guidati dalla loro conoscenza motoria e quindi esperienziale, ma piuttosto da un'analisi puramente cognitiva basata, nello specifico, sul contesto e sulla semantica dell'oggetto.

6. DISCUSSIONE

Sin dal lavoro di Fogassi e collaboratori (2005) è noto che la maggior parte dei neuroni “mirror parietali” è in grado di rispondere durante l’osservazione di un atto motorio (l’afferramento) con un’intensità di scarica diversa in relazione allo scopo ultimo dell’azione, in cui l’atto codificato è incluso. Questa risposta discriminativa rispetto allo scopo dell’intera azione, durante l’osservazione di un singolo atto, risulta congruente con quella mostrata dagli stessi neuroni durante l’esecuzione attiva di un atto di afferramento da parte della scimmia: in altri termini, la risposta di un neurone “mirror” di afferramento che si attiva di più quando la scimmia “prende per mangiare” rispetto a quando “prende per piazzare”, è maggiore anche quando la scimmia osserva uno sperimentatore che “prende per mangiare” rispetto a quando “prende per piazzare”.

Questo meccanismo è stato ritenuto una possibile base neurale per una comprensione dell’intenzionalità motoria dell’altro fondata sulla propria “conoscenza motoria”: in relazione a quale catena motoria è attivata, l’osservatore avrà una rappresentazione di ciò che, più probabilmente, l’agente sta per fare (Fogassi et al., 2005).

In modo analogo, si potrebbe ipotizzare che i processi di selezione della catena motoria intenzionale necessaria per produrre l’azione siano gli stessi attivati durante l’osservazione della stessa azione e in tal modo, consentano di attivare la rappresentazione dell’azione intenzionale eseguita dall’altro, reclutando le stesse catene parietali che entrerebbero in gioco se fosse l’osservatore ad agire nello stesso contesto. In questo caso, l’osservatore non conosce fin dall’inizio lo scopo finale dell’azione dell’altro, come invece accade quando deve eseguirla attivamente: sarebbe perciò la convergenza dei fattori contestuali e mnemonici verosimilmente integrati nella corteccia prefrontale che, insieme alle informazioni visive sull’azione biologica, potrebbe consentire ai neuroni “mirror” di PFG di rappresentare l’azione intenzionale dell’altro *più probabile* nelle circostanze attuali.

Il primo studio da noi condotto fornisce un’evidenza indiretta che una simile organizzazione degli atti motori esiste anche negli esseri umani. Nei bambini con sviluppo tipico, durante l’azione di “portare-il-cibo-alla-bocca”, i muscoli responsabili dello scopo finale dell’azione, aumentavano la loro attivazione precocemente. Appena essi muovevano

la mano per raggiungere il cibo allo scopo di portarlo alla bocca, vi era un aumento dell'attività elettromiografia dei muscoli coinvolti nell'apertura della bocca. Questa attivazione non era invece presente quando i bambini afferravano un oggetto per metterlo in un contenitore.

Un altro risultato interessante è stato trovato durante l'osservazione delle azioni fatte da altri: quando lo sperimentatore afferrava il cibo per portarlo alla bocca, c'era un'immediata attivazione del muscolo MH dell'osservatore che controllava l'ultimo atto motorio della catena. Questa attivazione non era presente durante l'osservazione dell'azione "prendere-per-mettere-nel-contenitore". L'attivazione del muscolo MH fornisce una prova a favore che, durante l'osservazione dell'atto motorio "afferrare-cibo", l'intera catena motoria "afferrare-per-mangiare" diventa attiva dall'inizio dell'azione, permettendo così all'osservatore di catturare immediatamente l'intenzione motoria dell'agente.

L'attivazione di muscoli specifici durante l'osservazione di un'azione era stata già precedentemente osservata in uno studio di Berger e Hadley (1975) in cui dimostravano che l'attivazione EMG dei muscoli del braccio era maggiore quando i soggetti guardavano dei modelli che lottavano utilizzando le braccia e che l'attivazione EMG delle labbra era maggiore quando gli stessi soggetti osservavano un modello balzubiente. Tuttavia, di solito l'attivazione muscolare durante l'osservazione di un'azione eseguita da un'altra persona, rimane sotto soglia, richiedendo tecniche di TMS (Stimolazione Magnetica Transcranica) per poterla osservare (Fadiga et al., 1995; Gangitano et al., 2001; Aziz-Zadeh et al., 2002; Borroni et al., 2005). L'attivazione da noi trovata durante l'osservazione, senza l'ausilio della TMS può essere spiegata dal fatto che il nostro esperimento, diversamente da quelli esposti in letteratura, è stato condotto su bambini i quali, possiedono un minor controllo inibitorio del lobo prefrontale sul sistema "mirror" rispetto agli adulti. Questa interpretazione è in linea con la tendenza comunemente osservata nei bambini ad imitare gli altri.

Un comportamento radicalmente diverso rispetto ai bambini con ST è stato osservato nei bambini con DSA, sia durante l'esecuzione che durante l'osservazione dell'azione eseguita da altri. Durante l'esecuzione dell'azione "afferrare-per-mangiare" non era presente alcuna attivazione del muscolo MH né nella fase di *reaching*, né nella fase di *grasping*. L'attivazione è stata trovata soltanto nella fase di *bringing*.

Come possiamo spiegare questi risultati? E' ovvio che quando i bambini con autismo erano chiamati a svolgere le due azioni (prendere-per-mangiare e prendere-per-mettere-nel-contenitore) riuscivano apparentemente come i bambini con ST a svolgere il compito. I dati mostrano però che diversamente dai bambini ST i bambini con DSA non erano capaci di organizzare le loro azioni utilizzando un meccanismo diretto. Quello che crediamo è che loro organizzino step by step l'intera azione e non utilizzino correttamente le catene motorie che permettono la fluidità dell'azione. In altre parole, la sequenza di atti motori appare essere organizzata come una programmazione a computer se x allora y piuttosto che organizzata in una sequenza a priori che determina il goal finale dell'azione.

Il comportamento del muscolo MH nei bambini con DSA era chiaramente differente rispetto a quello dei bambini con ST anche durante l'osservazione. L'attivazione del muscolo MH era assente durante l'osservazione di entrambe le azioni (prendere-per-mangiare e prendere-per-mettere-nel-contenitore).

Come possiamo spiegare questa assenza di attivazione? La nostra interpretazione è che i bambini con autismo non presentano una "piena" comprensione dell'intenzione motoria dell'azione altrui.

A questo punto diviene fondamentale specificare che cosa intendiamo per *intenzione motoria*. Il termine intenzione è spesso erroneamente utilizzato per indicare lo scopo dell'atto motorio che corrisponde al "che cosa un individuo sta facendo" (es. afferrare una tazzina di caffè) e non esclusivamente al "perché un individuo sta facendo una cosa" (es. per bere, per spostare e così via). I due usi dello stesso termine descrivono in realtà due processi differenti: il primo è l'immediata comprensione dello scopo dell'atto motorio osservato, il secondo è la predizione dello scopo finale dell'intera azione.

Quando un individuo osserva il comportamento di un'altra persona egli capisce cosa quella persona sta facendo (*what* dell'atto motorio), ma anche, in accordo con il modo in cui l'atto motorio è eseguito e il contesto in cui è inserito, il perché quella persona lo sta facendo (*why* dell'azione), ovvero quello che noi definiamo *intenzione motoria*. Nel caso dell'esempio riportato sopra: afferrare la tazzina di caffè, il modo in cui la tazza viene afferrata (es. per il manico o da sopra) permette a chi osserva non solo di capire che l'agente sta afferrando la tazzina ma anche il perché (es. per bere o per rimuoverla) (Rizzolatti e Fabbri-Destro, 2008).

Il meccanismo neurale responsabile della comprensione del *what* dell'atto motorio è il meccanismo dei neuroni "mirror" localizzati nel lobulo parietale inferiore e nella

corteccia pre-motoria ventrale, dove codificano atti motori specifici (Rizzolatti e Craighero, 2004; Fabbri-Destro e Rizzolatti, 2008). Per quanto riguarda la comprensione dell'intenzione, il *why*, in letteratura non vi è consenso sui circuiti e i relativi meccanismi coinvolti (Frith e Frith, 1999; Saxe et al., 2004; Csibra e Gergely, 2007; Iacoboni et al., 2005). Dati recenti suggeriscono, tuttavia, che quando un'azione è conosciuta, quando cioè chi esegue e chi osserva l'azione condividono lo stesso repertorio motorio, le aree parieto-frontali giocano un ruolo centrale. Quando invece, l'azione osservata è un'azione inusuale, viene coinvolto un meccanismo top-down che coinvolge la corteccia cingolata e la corteccia temporale superiore (Brass et al., 2007; De Lange et al., 2008; Liepelt et al., 2008). È importante ricordare, come abbiamo già più volte sottolineato, che per la comprensione dell'intenzione non è sufficiente l'attivazione dei neuroni "mirror" *per se*. I neuroni "mirror" descrivono soltanto il *what* dell'azione osservata (Rizzolatti e Fabbri-Destro, 2008), il quale non richiede necessariamente la comprensione dello stato mentale dell'agente (Pacherie e Dokic, 2006). Il meccanismo "mirror" coinvolto nella comprensione dell'intenzione che implica invece l'attribuzione di uno stato mentale all'altro, è basato sull'attivazione di neuroni "mirror" selettivi per un atto motorio inserito in una specifica azione (es. neuroni di afferramento che scaricano solo se l'azione in cui sono inseriti è afferrare-per-mangiare).

I dati del nostro secondo studio, in accordo con letteratura (Alridge et al., 2000; Carpenter et al., 2001; Hamilton et al., 2007), mostrano come i bambini con DSA sono capaci di comprendere il *what* di un atto motorio. L'interazione mano oggetto viene capita allo stesso modo dei bambini con ST.

I risultati sulla comprensione dell'intenzione mostrano invece un pattern diverso e molto più complesso. Diversamente dai bambini con ST, i bambini con DSA presentavano severe difficoltà nel comprendere il *why* dell'atto motorio nell'esperimento in cui l'intenzione dell'agente poteva essere compresa solo ed esclusivamente sulla base dell'interazione mano-oggetto (esperimento 1: comprensione motoria dell'azione).

L'analisi del tipo di errore ci ha permesso di capire chiaramente che l'alto numero di errori commesso dai bambini con DSA era legato alla semantica dell'oggetto. Le loro risposte sul perché dell'azione erano basate sull'uso standard dell'oggetto piuttosto che sull'interazione mano-oggetto. Diversamente dai bambini con ST, essi ignoravano l'informazione ricavabile dal tipo di presa, ovvero dal comportamento per così dire "motorio" dell'agente. È molto probabile che, non capendo il *why* dell'azione dal tipo di

presa si affidassero esclusivamente al contenuto semantico dell'oggetto in questione.

Questo è evidenziabile dal fatto che non erano presenti errori nella condizione in cui la presa coincideva con l'uso standard dell'oggetto (Why-use-task).

Questa interpretazione è stata ulteriormente confermata dal secondo esperimento condotto (comprensione semantica dell'azione), dove la presa dalla mano sull'oggetto rimaneva costante e ciò che variava era il contesto in cui era inserito l'atto motorio di afferrare. Il rationale di questo esperimento era il seguente: se i bambini con DSA interpretano l'intenzione altrui basandosi sulla semantica dell'oggetto, essi avrebbero dovuto rispondere correttamente in presenza di *cues* esterni, come un contesto che indicasse univocamente il perché dell'azione. Questo è esattamente ciò che è stato trovato.

I dati ottenuti indicano inoltre che gli errori commessi nel primo esperimento non potevano essere attribuiti ad una risposta stereotipata guidata dalla salienza dell'oggetto, ma ad un'incapacità vera e propria di comprendere la componente motoria dell'interazione mano-oggetto.

In conclusione, gli studi descritti sostengono l'ipotesi che i bambini con DSA non sono in grado di organizzare le loro azioni in catene di atti motori e di conseguenza non riescono a comprendere *esperienzialmente* l'intenzione delle azioni altrui. Il fatto che questi bambini sono in grado di riconoscere il *what* dell'azione suggerisce che il sistema "mirror" di base per la comprensione dell'atto motorio è preservato o comunque non del tutto deficitario. Infine è interessante sottolineare il chiaro parallelismo tra deficit motori e deficit cognitivi presentati dai bambini con autismo: la loro incapacità di comprendere *motoricamente* o *esperienzialmente* l'intenzione altrui potrebbe essere una delle cause dei disturbi nell'interazione sociale manifestati da questi soggetti. Considerando le recenti evidenze che mostrano l'importante ruolo del sistema motorio nella comprensione dell'azione, nell'attribuzione dell'intenzionalità e nella comunicazione (Rizzolatti e Craighero, 2004; Iacoboni e Dapretto, 2006), è plausibile ipotizzare che un danno a un meccanismo comune possa essere la causa sottostante sia del deficit motorio che del deficit cognitivo nell'autismo. Quindi in una parola deficit motorio e deficit cognitivo coincidono.

BIBLIOGRAFIA

- Adolphs, R. (1999). Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 3: 469-479.
- Aldridge, M.A., Stillman, R.D. e Bower, T.G.R. (2000). Preverbal children with autism understand the intentions of others. *Dev Sci* 4:220–232.
- Altschuler E.L., Vankov A., Wang V., Ramachandran V.S., Pineda J.A., Person See, Person, poster session presented at the 27th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, LA, November 1997.
- American Psychiatric Association (2000): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Forth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Edizione Italiana, Masson, Milano, 2002.
- Andersen, R.A., Snyder, L.H., Bradley, D.C. e Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20: 303-30.
- Anderson, A.K. e Sobel, N. (2003). Dissociating intensity from valence as sensory inputs to emotion. *Neuron*, 39: 581-583.
- Asperger, H. (1945). Die autistischen Psychopathen im Kindesalter (traduzione. inglese. In U.Frith Autism and Asperger Syndrome, Cambridge 1991).
- Aziz-Zadeh, L., Maeda, F., Zaidel, E., Mazziotta, J. e Iacoboni, M. (2002). Lateralization in motor facilitation during action observation: a TMS study. *Exp Brain Res* 144:127-131.
- Bailey, A. et al. (1996). Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 37: 89-126.
- Baird G et al. (2003): Diagnosis of autism. *BMJ* 327: 488-93.
- Barale, Uccelli, (2006). La debolezza piena. Il disturbo autistico dall'infanzia all'età adulta. In *Autismo. Umanità nascosta*. Einaudi, Torino pp 51-206.
- Barbas, H. e Pandya, D.N. (1987). Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 8) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 196: 65-113.
- Baron-Cohen, S. (1995). *Mind blindness*. Cambridge, MA. MIT Press.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M. e Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* 21: 37-46.

Barthelemy, C., Haumeury, L. e Lelord, G. (1995). L'autisme de l'enfant. La Thérapie d'Echange et de développement. Paris: Expansion Scientifique Française.

Bauman,.(1992). Motor Dysfunction in autism. In Movement disorders in neurology and neuropsychiatry (ed. A.B. Joseph & R.R. Young) pp. 658-661. Boston, MA: Blackwell Scientific.

Berger, S.M. e Hadley, S.W. (1975). Some effects of a model's performance on an observer electromyographic activity. *Am J Psychol* 88: 263-276.

Bettelheim, B (1967) *The Empty Fortress*. The Macmillan Company, New York.

Bleuler, E. (1916). *Lehrbuch der Psychitrie*, prima edizione 1916 (traduzione italiana *Manuale di Psichiatria*, Feltrinelli, Milano 1967).

Borroni, P., Montagna, M., Cerri, G. e Baldissera, F. (2005). Cycling time course of motor excitability modulation during the observation of a cyclic hand movement. *Brain Res* 1065: 115-124.

Brass, M., Schmitt, R.M., Spengler, S. e Gergely, G. (2007). Investigating action understanding: inferential processes versus action simulation. *Curr Biol* 17:2117-2121.

Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationlehre der grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth.

Buccino., G, Baumgaertner, A., Colle, L., Buechel, C., Rizzolatti , G. e Binkofski, F. (2007). The neural basis for understanding non-intended actions. *Neuroimage* 2: 119-127.

Campbell, A.W. (1905). *Histological studies on the Localization of Cerebral Function*. New York, Cambridge Univ. Press.

Carpenter, M., Pennington, B.F. e Rogers, S.J. (2001). Understanding of others' intentions in children with autism. *J Autism Dev Disord* 31:589-599.

Castelli, F., Happè, F., Frith, U. e Frith, C. (2000). Movement and mind: A functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage*, 12: 314-325.

Chakrabarti, S. e Fombonne, E. (2001). Pervasive development disorders in pre-school children. *JAMA* 285(24): 3141-3142.

Colby, C.L. (1998). Action-oriented spatial reference frames in cortex. *Neuron* 20(1): 15-24.

Courchesne, E., Karns, C.M., Davis, H.R., Ziccardi, R., Carper, R.A., Tigue, Z.D., Chisum, H.J., Moses, P., Pierce, K., Lord, C., Lincoln, A.J., Pizzo, S., Schreibman, L., Haas, R.H., Akshoomoff, N.A. e Courchesne. R.Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder. An MRI study. *Neurology* 57: 245-254.

- Csibra, G. e Gergely, G. (2007). 'Obsessed with goals': functions and mechanisms of teleological interpretation of actions in humans. *Acta Psychol (Amst)*. 124:60-78.
- Dapretto, M., Davies, M.S., Pfeifer, J.H., Scott, A.A., Sigman, M., Bookheimer, S.Y. e Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neurons dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci* 9: 28-30.
- Dawson G., Meltzoff A.N., Osterling J., Rinaldi J. e Brown E. (1998). Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *J Autism Dev Disord* 28: 479-485.
- Dawson, G., Meltzoff, A.N., Osterling, J. e Rinaldi, J. (1998). Neuropsychological correlates of early symptoms of autism. *Child Dev* 69:1276-85.
- Dawson, G., Webb S. e Scellenberg, G.D. (2002). Defining the broader phenotype of autism: genetic, brain, and behavioral perspective. *Dev and Psychopatol*. 14, 581-611.
- De Lange, F.P., Spronk, M., Willems, R.M., Toni, I. e Bekkering, H. (2008). Complementary systems for understanding action intentions. *Curr Biol* 18:454-457.
- De Vries, J.I.P., Visser, G.H.A. e Prechtl, H.F.R. (1984). Fetal motility in the first half of pregnancy. Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life. H. F. R. Prechtl, Spastics International Medical Publications.
- Di Pellegrino G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V. e Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res* 91: 176-180.
- Dunn, L.M. and Dunn, L.M. (1981). Peabody Picture Vocabulary Test-Revised. Circle Pines (MN): American Guidance Service.
- Fabbri-Destro, M. e Rizzolatti, G. (2008). Mirror Neurons and Mirror Systems in Monkeys and Humans. *Physiology* 23(3): 171-179.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V. e Rizzolatti, G. (2000). Visuomotor neurons: ambiguity of the discharge or 'motor' perception? *Int J Psychophysiol* 35(2-3): 165-77.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G. e Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation: A magnetiv stimulation study. *J Neurophysiol* 73: 2608-2611.
- Ferrari, P.F., Gregoriou, G., Rozzi, S., Pagliara, S., Rizzolatti, G. e Fogassi, L. (2003). Functional organization of the inferior parietal lobule of the macaque monkey. *Soc Neurosc Abs* 917.7.
- Ferrari, P.F., Rozzi, S. e Fogassi, L. (2005). Mirror neurons responding to observation of actions made with tools in monkey ventral premotor cortex. *J Cogn Neurosci* 17(2): 212-26.
- Fogassi, L. e Luppino, G. (2005). Motor functions of the parietal lobe. *Curr Opin Neurobiol* 15(6): 626-31.

- Fogassi, L., Ferrari, P. F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F. e Rizzolatti, G. (2005). Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science* 308 (5722): 662-7.
- Fogassi, L., Gallese, V., Buccino, G., Craighero, L., Fadiga, L. e Rizzolatti, G. (2001). Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey: A reversible inactivation study. *Brain* 124(Pt 3): 571-86.
- Fogassi, L., Gallese, V., di Pellegrino, G., Fadiga, L., Gentilucci, M., Luppino, G., Matelli, M., Pedotti, A. e Rizzolatti, G. (1992). Space coding by premotor cortex. *Exp Brain Res* 89(3): 686-90.
- Fogassi, L., Gallese, V., Fadiga, L. e Rizzolatti, G. (1998). Neurons responding to the sight of goal-directed hand/arm actions in the parietal area PF(7b) of the macaque monkey. *Soc Neurosc Abs* 24: 257.5.
- Fogassi, L., Gallese, V., Fadiga, L., Luppino, G., Matelli, M. e Rizzolatti, G. (1996). Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4). *J Neurophysiol* 76(1): 141-57.
- Folstein, S.E. e Rosen-Sheidley, B. (2001). Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet* 2: 943-55.
- Fombonne, E. (2002). Epidemiological trends in rates of autism. *Mol Psychiatric*. 7 Suppl 2: S4-6.
- Frith, U. (2007). L'autismo. Spiegazione di un enigma. Laterza. Bari
- Frith, C.D. e Frith, U. (1999). Interacting minds: A biological basis. *Science* 286: 1692-1695.
- Frith, U. e Happè, F. (1994). Autism: beyond "theory of mind". *Cognition*. 50: 115-132.
- Galea, M.P. e Darian-Smith, I. (1994). Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb Cortex* 4(2): 166-94.
- Gallese V., Keysers C. e Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trens in Cogn Sci* 8(9): 396-403.
- Gallese, V. (2006). La molteplicità condivisa. In *Autismo. Umanità nascosta*. Einaudi, Torino pp 207-270.
- Gallese, V. e Goldman, A. (1998). Mirror neurons and simulation theory of mind-reading. *Trends Cogn Sci* 2 (12): 493-501.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L. e Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 119 (Pt 2): 593-609.

Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L. e Rizzolatti, G. (2002). Action representation and the inferior parietal lobule. *Common Mechanisms in Perception and Action: Attention and Performance*. W. Prinz e B. Hommel, Oxford University Press. 19: 334-355.

Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., Luppino, G. e Murata, A. (1997). A parietal-frontal circuit for hand grasping movements in the monkey: evidence from reversible inactivation experiments. Parietal lobe contribution to orientation in 3D space. P. Thier e H. O. Karnath. Springer-Verlag, Heidelberg.

Gallese, V., Murata, A., Kaseda, M., Niki, N. e Sakata, H. (1994). Deficit of hand reshaping after muscimol injection in monkey parietal cortex. *Neuroreport* 5(12): 1525-9.

Gangitano, M., Mottaghy, F.M. e Pascual-Leone A. (2001). *Neuro Report* 12: 1489-1492.

Gentilucci, M., Fogassi, L., Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. e Rizzolatti, G. (1989). Somatotopic representation in inferior area 6 of the macaque monkey. *Brain Behav Evol* 33(2-3): 118-21.

Gibson, J. (1979). *The ecological approach to visual perception*. Boston, Houghton Mifflin Company.

Gillberg, C., Gillberg, I.C. e Steffenburg, S. (1992). Siblings and parents of children with autism: a controlled population-based study. *Dev Med Child Neurol* 34: 389-98.

Grandin, T. (2006). *Pensare per immagini*. Edizioni Erickson. Trento.

Gregoriou, G.G., Borra, E., Matelli, M. e Luppino, G. (2006). Architectonic organization of the inferior parietal convexity of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 496(3): 422-51.

Hamilton, A.F. e Grafton, S.T. (2008). Action outcomes are represented in human inferior frontoparietal cortex. *Cereb Cortex* 8:1160-1168.

Hamilton, A.F., Brindley, R.M. e Frith, U. (2007). Imitation and action understanding in autistic spectrum disorders: how valid is the hypothesis of a deficit in the mirror neuron system? *Neuropsychologia* 45:1859-1868.

Happé, F. e Frith, U. (1996). The neuropsychology of autism. *Brain* 119: 1377-1400.

Happé, F. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story character's thoughts and feelings in able autism, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Aut Dev Disord* 24:129-154

He, S.Q., Dum, R.P. e Strick, P.L. (1993). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci* 13(3): 952-80.

He, S.Q., Dum, R.P. e Strick, P.L. (1995). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J Neurosci* 15(5 Pt 1): 3284-306.

- Hobson, R.P. (1993). *Autism and the development of mind*. Hove, Sussex: Erlbaum.
- Hobson, R.P., Ouston, J. E Lee, A. (1989). Naming emotion in faces and voices: Abilities and disabilities in autism and mental retardation. *British Journal of Developmental Psychology* 7: 237-250.
- Hoshi, E. e Tanji, J. (2004). Area-selective neuronal activity in the dorsolateral prefrontal cortex for information retrieval and action planning. *J Neurophysiol* 91(6): 2707-22.
- Hoshi, E. e Tanji, J. (2004). Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and execution. *J Neurophysiol* 92(6): 3482-99.
- Howlin, P., Goode, S., Hutton, J. e Rutter, M. (2004). Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 45: 212-29.
- Hughes, C. (1996). Brief report: planning problems in autism at the level of motor control. *J Aut Dev Disord* 26 (1): 99-107.
- Hyvarinen, J. (1981). Regional distribution of functions in parietal association area 7 of the
- Hyvarinen, J. e Poranen, A. (1974). Function of the parietal associative area 7 as revealed from cellular discharges in alert monkeys. *Brain* 97: 673-692.
- Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J. C. e Rizzolatti, G. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biol* 3 (3): e79.
- International Classification of Disorder. (ICD-10). Edizione Italiana, Masson, Milano, 1996.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium - IMGSAC (2001a): Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Hum Mol Genetics* 10: 973-982.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium - IMGSAC (2001b): A genomewide screen for autism: Strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *Am J Hum Genetics* 69: 570-581.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium - IMGSAC (1998): A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region of chromosome 7q. *Hum Mol Genetics* 7: 571-578.
- Jackson, J.H. (1873). Osservazioni sulla localizzazione dei movimenti negli emisferi cerebrali alla luce di casi di convulsione, corea e "afasia". *Modelli della mente, modelli del cervello* (1998). C. Morabito. Milano, Franco Angeli.
- Jeannerod, M. (1994). The representing brain: neural correlates of motor intention and imagery. *Behav Brain Sci* 17: 187-245.

Jeannerod, M. (2006). The origin of voluntary action. History of a physiological concept. *C.R. Biologies* 329: 354-362.

Jeannerod, M., Arbib, M.A., Rizzolatti, G. e Sakata, H. (1995). Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci* 18(7): 314-20.

Kadesjo, B., Gillberg, C. e Hagberg, B. (1999). Brief report: autism and Aspergere syndrome in seven-year-old children: a total population study. *J Aut Dev Disord* 29(4): 327-331.

Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2: 217-250.

Kanner, L. e Eisenberg, L. (1956). Childhood schizophrenia; symposium 1955 V. Early infantile Autism 1943-1955. *Am J Orthopsychiatry* 26(3): 556-566.

Keizer, K. e Kuypers, H.G. (1989). Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*). *Exp Brain Res* 74(2): 311-8.

Kemper, T.L. e Bauman, M. (1998). Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Experim Neurology* 57: 645-652.

Klin, A., Volkmar, F., e parrow, S. (eds). 2000). *Asperger Syndrome*. Guilford Publications, New York, NY

Kohler, E., Keysers, C., Umiltà, M. A., Fogassi, L., Gallese, V. e Rizzolatti, G. (2002). Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science* 297(5582): 846- 8.

Leary, M.R. e Hill, D.A.(1996). Moving on: autism and movement disturbance. *Mental Retarder* 34, 39-53.

Leinonen, L. e Nyman, G. (1979). II. Functional properties of cells in anterolateral part of area 7 associative face area of awake monkeys. *Exp Brain Res* 34(2): 321-33.

Lelord, G., Barthelemy, C., Sauvage, D. e Ariot, J.C. (1978). Les Thérapeutiques d'échange et de développemental (TED) dans les troubles graves de la peronalité chez l'enfant. *Concours Méd.*

Liepelt, R., Von Cramon, D.Y. e Brass, M. (2008). How do we infer other's goals from non-stereotypic actions? The outcome of context-sensitive inferential processing in right inferior parietal and posterior temporal cortex. *Neuroimage* 43: 784-792.

Lord, C. et al. (1994). Autism diagnostic interview-revised. *J Aut Dev Disord* 24: 659-86.

Lord, C. et al. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Aut Dev Disord* 30: 205-2.

- Lord, C., Schopler, E. e Revicki, D. (1982). Sex differences in pervasive development disorders. *J Aut Dev Disord* 12(4): 317-330.
- Lotter, V. (1967). Epidemiology of autistic conditions in young children. I. Prevalence. *Social Psychiatry* 1: 124-137.
- Lovaas, O.I. (1979). Contrasting illness and behavioral models for the treatment of autistic children: a historical perspective. *J Aut Dev Disord* 9: 315-23.
- Lovaas, O.I. (1981). *Teaching developmentally disabled children: the "me" book*. Baltimore, MD: University Park Press.
- Luppino, G. e Rizzolatti, G. (2000). The Organization of the Frontal Motor Cortex. *News Physiol Sci* 15: 219-224.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. e Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 338(1): 114-40.
- Marcus, L., Schopler, E. e Lord, C. (2000). TEACCH services for preschool children. In: *Preschool Education Programs for Children with Autism*, Handleman JS, Harris SL, eds, Austin, TX: Pro-Ed.
- Matelli, M. e Luppino, G. (2000). Parietofrontal circuits: parallel channels for sensory-motor integrations. *Adv Neurol* 84: 51-61.
- Matelli, M. e Luppino, G. (2001). Parietofrontal circuits for action and space perception in the macaque monkey. *Neuroimage* 14(1 Pt 2): S27-32.
- Matelli, M., Camarda, R., Glickstein, M. e Rizzolatti, G. (1986). Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 251(3): 281-98.
- Matelli, M., Luppino, G. e Rizzolatti, G. (1985). Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behav Brain Res* 18(2): 125-36.
- Matelli, M., Luppino, G. e Rizzolatti, G. (1991). Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 311(4): 445-62. *monkey. Brain Res* 206(2): 287-303.
- Mesibov, G.B., Schopler, E., Schaffer, B. e Michal, N. (1989). Use of the childhood autism rating scale with autistic adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28: 538-541.
- Montessori, M. (1952). *La mente del bambino: mente assorbente*. Garzanti. Milano.
- Mountcastle, V.B., Lynch, J.C., Georgopoulos, A., Sakata, H. e Acuna, C. (1975). Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38(4): 871-908.

- Murata, A., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Raos, V. e Rizzolatti, G. (1997). Object representation in the ventral premotor cortex (area F5) of the monkey. *J Neurophysiol* 78(4): 2226-30.
- Murata, A., Gallese, V., Luppino, G., Kaseda, M. e Sakata, H. (2000). Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. *J Neurophysiol* 83(5): 2580-601.
- Nancy, J., Minshew, M.D., Diane, L. e Williams, D.L. (2007). The new neurobiology of autism. cortex, connectivity, and neuronal organization. *Neurological Review* 64 (7): 945-950.
- Nayate, A., Bradshaw, J.L. e Rinehart, N.J. (2005). Autism and asperger's disorder: are they movement disorders involving the cerebellum and/or basal ganglia? *Brain Res Bull* 67 (4): 327-34
- Nishitani, N., Avikainen, S. e Hari, R. (2004). Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome. *Ann Neurol* 55: 558-562.
- Oberman L.M., Hubbard E.M., McCleery J.P., Alschuler E.L., Ramachandran V.S. e Pineda J.A. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res* 24(2):190-8.
- Orsini, A. e Picone, L. (1996). Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence. Organizzazioni Speciali, Firenze.
- Ozonoff, S., Coon, H. e Dawson, G. (2004). Performance on CANTAB subsets sensitive to frontal lobe function in people with autistic disorders: Evidence from the CPEA network. *J Aut Dev Disord* 34: 139-50.
- Pacherie, E. e Dokic, J. (2006). From mirror neurons to joint action. *Cognitive Systems Res* 7: 101-112.
- Pandya, D.N. e Seltzer, B. (1982). Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 204(2): 196-210.
- Parker, S.K., Schwartz, B., Todd, J. e Pickering, L.K. (2004). Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics* 114: 793-804.
- Passingham, D. e Sakai, K. (2004). The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. *Curr Opin Neurobiol* 14(2): 163-8.
- Penfield, W. e Welch, K. (1951). The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 66(3): 289-317.
- Perrett, D.I., Harries, M. H., Bevan, R., Thomas, S., Benson, P.J., Mistlin, A.J., Chitty, A.J., Hietanen, J.K. e Ortega, J.E. (1989). Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. *J Exp Biol* 146: 87-113.

- Petrides, M. e Pandya, D.N. (1994). Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. In: Handbook of neuropsychology, Vol. IX. F. Boller e J. Grafman. New York, Elsevier.
- Phillips, M.L., Young, A.V., Senior, C. et al. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389(6650):495-8
- Poustka, F., Benner, A., Lesch, K.P. e Poustka, A. (1997). Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Hum Mol Genet* 6: 2233-8.
Press, Urbana II.
- Prior, M.R., Tress, B., Hoffman, W.L. e Boldt, D. (1984). Computed tomographic study of children with classic autism. *Arch Neurol* 41(5):482-484.
- Raos, V., Umiltà, M. A., Murata, A., Fogassi, L. e Gallese, V. (2006). Functional properties of grasping-related neurons in the ventral premotor area F5 of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 95(2): 709-29.
- Rapin, I. (2004): Classificazione e causalità nell'autismo. In: Cohen DJ, Volkmar FR (Eds), *Autismo e disturbi generalizzati dello sviluppo*, pp. 343-370. Vannini Editrice, Gussago (BS).
- Raven, J.C. (1984). *Coloured Progressive Matrices*. Organizzazioni Speciali, Firenze.
- Rimland, B. (1968). On the objective diagnosis of infantile autism. *Acta Paedopsychiatrica* 35: 146-161.
- Rizzolatti, G. e Fabbri-Destro, M. (2008). The mirror system and its role in social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 18:179-184.
- Rizzolatti, G. e Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27: 169-92.
- Rizzolatti, G. e Fadiga, L. (1998). Grasping objects and grasping action meanings: the dual role of monkey rostroventral premotor cortex (area F5). *Novartis Found Symp* 218: 81-95; discussion 95-103.
- Rizzolatti, G. e Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron* 31(6): 889-901.
- Rizzolatti, G. e Matelli, M. (2003). Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res* 153(2): 146-57.
- Rizzolatti, G. e Sinigaglia C. (2006). *So quel che fai. Il cervello che agisce e i neuroni specchio*. Raffaello Cortina Editore. Milano
- Rizzolatti, G., Camarda, R., Fogassi, L., Gentilucci, M., Luppino, G. e Matelli, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. *Exp Brain Res* 71(3): 491-507.

- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Fogassi, L. e Gallese, V. (1997). The space around us. *Science* 277(5323): 190-1.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V. e Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 3(2): 131-41.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L. e Gallese, V. (1997). Parietal cortex: from sight to action. *Curr Opin Neurobiol* 7(4): 562-7.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L. e Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci* 2(9): 661-70.
- Rizzolatti, G., Gentilucci, M., Fogassi, L., Luppino, G., Matelli, M. e Ponzoni-Maggi, S. (1987). Neurons related to goal-directed motor acts in inferior area 6 of the macaque monkey. *Exp Brain Res* 67(1): 220-4.
- Rizzolatti, G., Luppino, G. e Matelli, M. (1998). The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106(4): 283-96.
- Rogers, S.J., Hall, T., Osaky, D., Reaven, J. e Herbison, J. (2000). The Denver Model: A comprehensive, integrated educational approach to young children with autism and their families. Pp. 95-133 in *Preschool Education Programs for Children with Autism* (2nd ed.), JS Handleman and SL Harris , eds. Austin, TX: Pro-Ed.
- Rozzi, S., Calzavara, R., Belmalih, A., Borra, E., Gregoriou, G.G., Matelli, M. e Luppino, G. (2006). Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey. *Cereb Cortex* 16(10): 1389-417.
- Rubini, V. e Padovani, F. (1986). *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*. Organizzazioni Speciali, Firenze.
- Rutter, M. (1978). Language Disorder and infantile autism In *Autism: a reappraisal of concepts and treatment*. New York, Plenum.
- Sacks, O. (1995). *Un antropologo su Marte*. Adelphi. Milano.
- Sakagami, M. e Watanabe, M. (2007). Integration of cognitive and motivational information in the primate lateral prefrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1104: 89-107.
- Sakata, H., Taira, M., Kusunoki, M., Murata, A. e Tanaka, Y. (1997). The TINS Lecture. The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends Neurosci* 20(8): 350-7.
- Sakata, H., Taira, M., Murata, A. e Mine, S. (1995). Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb Cortex* 5(5): 429-38.
- Sanua, V. (1987). Infantile autism and parental socioeconomic status: a case of bimodal distribution. *Child Psychiatry Hum Dev Spring* 17(3):189-198.

- Saxe R, Carey S, Kanwisher N (2004). Understanding other minds: Linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annu Rev Psychol* 55: 87-124.
- Schienle, A, Starck, R., Walter, B. et al. (2002). The insula is not specifically involved in disgust processing: an fMRI study. *Nuroreport* 13(16):2023-6.
- Schmitz, C., Martineau, J., Barthelemy, C. e Assaiante, C. (2003). Motor control and children with autism: deficit of anticipatory function? *Neurosci Lett.* 348(1):17-20.
- Schopler, E., Reichler, R.J. e Renner, B.R. (1988). *The Childhood Autism Rating Scale (CARS)*. Western Psychological Services, LA.
- Schopler, E., Lansing, M. e Waters, L. (1983). *Individualized Assessment and Treatment for Autistic and Developmentally Disabled Children: Vol. 3. Teaching Activities for Autistic Children*. Autism, TX: Pro-Ed.
- Schopler, E., Reichler, R. e Lansing, M. (1980). *Individualized Assessment and Treatment for Autistic and Developmentally Disabled Children: Vol. 2. Teaching Strategies for Parents and Professionals*. Baltimore: University Park Press.
- Schultz, R.T., Grelotti, D.J., Klin, A., Kleinman, J., Van der Gaag, C., Marois, R. e Skudlarski, P. (2003). The role of the fusiform face area in social cognition: Implications for the pathobiology of autism. *Philosoph Transact Royal Soc* 358: 415-427.
- Schultz, R.T., Romanski, L. e Tsatsanis, K. (2000). Neurofunctional models of autistic disorder and Asperger's syndrome: In Clues from neuroimaging. In Klin A, Volkmar FR, Somatotopic representation in inferior area 6 of the macaque monkey. *Brain Behav Evol* 33(2-3): 118-21.
- Sperry, R. (1952). Neurology and the mind-brain problem. *Am Sci* 40: 291-312.
- Sprengelmeyer, R., Rausch, M, Eysel, U.T. e Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc Biol Sci* 265(1409):1927-31.
- Sweeney, J.A., Takarae, Y., Macmillan, C., Luna, B. e Minshew, N.J. (2004). Eye movements in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol* 17(1):37-42.
- Szatmari, P., Jones, M.B., Zwaigenbaum, L. e MacLean, J.E. (1998). Genetics of autism: overview and new directions. *J Aut Dev Disord* 28: 351-68.
- Takeshita, H., Myowa-Yamakoshi, M. e Hirata, S. (2006). A new comparative perspective on prenatal motor behaviors: preliminary research with four-dimensional ultrasonography. Cognitive development in chimpanzees. T. Matsuzawa, M. Tomonaga e M. Tanaka.
- Tanaka, M., Yokochi, H. e Iriki, A. (2004). Macaque parietal neurons coding the meaningful action of self and others. *Soc Neurosc Abs* 82.14.

- Tanji, J. (2001). Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. *Annu Rev Neurosci* 24: 631-51.
- Tanji, J. e Hoshi, E. (2001). Behavioral planning in the prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 11(2): 164-70.
- Teitelbaum, O., Benton, T., Shah, P.K., Prince, A., Kelly, J.L. e Teitelbaum, P. (2004). Eshkol-Wachman movement notation in diagnosis: the early detection of Asperger's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(32):11909-14.
- Theoret, H., Halligan, E., Kobayashi, M., Fregni, F., Tager-Flusberg, H. E Pascual-Leone, A. (2005). Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Curr Biol* 15: 84-85.
- Trevarthen, C. e Aitken, K.J. (2001). Infant intersubjectivity: research, theory, and clinical applications. *J Child Psychol Psychiatry* 42: 3-48.
- Umiltà, M. A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C. e Rizzolatti, G. (2001). I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron* 31(1): 155-65.
- Vogt, C. e Vogt, O. (1919). Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol*: 279-461.
- Volkmar, F.R., Szatmari, P. e Sparrow, S.S. (1993) Sex differences in pervasive development disorders. *J Aut Deve Disord* 23: 579-591.
- Volkmar, F.R. et al. (2004). Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychology Psychiatry* 45: 135-170.
- Von Bonin, G. e Bailey, P. (1947). The neocortex of *Macaca mulatta*, University of Illinois Wakefield, A.J. et al. (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351: 637-41.
- Williams, D.L., Goldstein, G. e Minshew, N.J. (2006). Neuropsychologic functioning in children with autism: further evidence for disordered complex information processing. *Child Neuropsychol* 12(4 5):279-298.
- Wing, L. (1984). Some question on sex differences. *J Aut Dev Disord* 14(2): 211-214.
- Wing, L. e Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *J Aut Dev Disord* 9: 11-29.
- Wing, L. e Potter, D. (2002). The Epidemiology of autistic spectrum disorders: Is the prevalence rising? *Mental Retardation and Dev Disabil Res Rev* 8(3): 151-161.
- Woolsey, C.N., Settlage, P.H., Meyer, D.R., Sencer, W., Pinto Hamuy, T. e Travis, A.M. (1952). Patterns of localization in precentral and "supplementary" motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 30: 238-64.

Woodruff, G. e Premack, D. (1979). Intentional communication in the chimpanzee: the development of deception. *Cognition* 7: 333-362.