



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione**

**Corso di laurea Magistrale in  
“Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologia”**

**Tesi di laurea**

**“Esplorazione della relazione tra simulazione sensorimotoria ed elaborazione delle espressioni facciali emotive in persone con paralisi facciale congenita: uno studio con elettroencefalografia ad alta densità”**

*“An exploration of the relationship between sensorimotor simulation and emotional facial expressions processing in individuals with congenital facial palsy: An high density electroencephalography study”*

***Relatrice/Relatore***  
**Prof.ssa Paola Sessa**

***Correlatrice/Correlatore esterna/o***  
**Dott.ssa Arianna Schiano Lomorello**

***Laureanda: Alice Bagnoli***  
***Matricola: 2057800***

**Anno Accademico 2022/2023**

# Indice

<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Introduzione</b> .....	<b>5</b>
<b>Capitolo 1 – Emozioni ed espressioni facciali emotive</b> .....	<b>7</b>
1. <i>Cognizione sociale, espressioni facciali ed emozioni</i> .....	7
1.1.1 Definizione delle espressioni facciali .....	8
2. <i>Modelli di elaborazione dei volti: la prospettiva cognitiva e la prospettiva neurale</i> .....	8
2.1 Modello cognitivo di Bruce e Young – 1986 .....	8
2.2 Modello neurale di Haxby e Gobbini – 2011 .....	11
2.3 Revisione di Duchaine & Yovel – 2015.....	15
3. <i>Dissociabilità tra riconoscimento delle espressioni e identità: evidenze pro e contro</i> .....	19
4. <i>L'ipotesi della simulazione sensorimotoria</i> .....	23
<b>Capitolo 2 - La Sindrome di Moebius</b> .....	<b>27</b>
1. <i>Eziologia</i> .....	27
2. <i>Epidemiologia</i> .....	28
3. <i>Caratteristiche cliniche della Sindrome di Moebius</i> .....	29
3.1 Livello anatomo-funzionale .....	30
3.2 Livello cognitivo .....	32
3. <i>Diagnosi</i> .....	34
3.1 Diagnosi differenziale .....	35
3.1 Comorbilità .....	36
4. <i>Modalità di intervento</i> .....	37
5. <i>Implicazioni nel riconoscimento delle espressioni facciali</i> .....	41
<b>Capitolo 3 – Il progetto sperimentale: analisi dei dati e risultati</b> .....	<b>45</b>
1. <i>Ipotesi sperimentali</i> .....	45
2. <i>Metodologia</i> .....	47
2.1 Partecipanti .....	47
2.2 Valutazione neuropsicologica e fisioterapia .....	47
3. <i>Strumenti</i> .....	51
3.1 Materiali - Geneva Emotion Wheel (GEW).....	52
3.3 Registrazione EEG .....	53
4. <i>Procedura sperimentale</i> .....	54
4.1 Pre-processing del segnale EEG.....	55

5. <i>Analisi dei dati e risultati</i> .....	56
5.1 <i>Analisi dei dati comportamentali</i> .....	56
1.1 <i>Risultati comportamentali</i> .....	58
3.3 <i>Analisi dei dati EEG</i> .....	63
3.4 <i>Risultati EEG</i> .....	63
<b>Capitolo 4 – Discussione dei risultati e conclusioni</b> .....	<b>67</b>
1. <i>Discussione</i> .....	67
2. <i>Limiti</i> .....	70
3. <i>Prospettive future</i> .....	72
4. <i>Conclusioni</i> .....	73
<b>Appendice A</b> .....	<b>75</b>
.....	75
<b>Appendice B</b> .....	<b>76</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>77</b>

## **Abstract**

La simulazione sensorimotoria è definita come un meccanismo che si riflette in un'attività spontanea dei muscoli facciali durante l'osservazione di espressioni facciali emotive, con lo scopo di semplificarne il riconoscimento. Il presente elaborato indaga il ruolo della simulazione sensorimotoria in pazienti con una paralisi facciale congenita (Sindrome di Moebius), in particolare se tale meccanismo sia attivo ed in che modo la mimica facciale interferisca nel processo di riconoscimento delle espressioni facciali. Lo studio è stato condotto utilizzando un compito di tipo comportamentale di discriminazione delle espressioni facciali emotive dinamiche, presentate sotto forma di videoclip, le quali appartenevano a due dataset che differivano tra loro per il livello di prototipicità degli stimoli (ADFES e JeFEE). Il compito di discriminazione prevedeva l'utilizzo della Geneva Emotion Wheel (GEW), la quale veniva impiegata dai partecipanti per esprimere l'emozione discriminata, consento di riportare come valori l'intensità percepita e l'accuratezza delle risposte. Nel mentre, veniva registrato un segnale raccolto attraverso un'elettroencefalografia ad alta densità (hdEEG), per valutare le oscillazioni del ritmo alpha/Mu (banda 8-13 Hz) durante il compito sperimentale. La raccolta dei dati ha interessato 20 partecipanti (di età compresa tra i 18 e i 66 anni), di cui 10 con sindrome di Moebius (MBS) e 10 controlli sani, appaiati tra loro secondo età, genere e scolarità. I risultati di tipo comportamentale ottenuti dimostrano come l'utilizzo del dataset JeFEE produca una maggiore complessità nel discriminare le espressioni facciali, sia in termini di accuratezza che di intensità percepita, indipendentemente dal gruppo (MBS vs Controllo), rispetto al dataset ADFES. Inoltre, il gruppo MBS risponde con una minore accuratezza ed intensità percepita nella discriminazione delle espressioni facciali emotive. A livello neurale si osserva una minore desincronizzazione del ritmo alpha/mu nel gruppo MBS rispetto ai controlli, in linea con una minore attività di simulazione sensorimotoria. Tali conclusioni possono essere lette come una conferma del coinvolgimento del sistema dei neuroni specchio in compiti di elaborazione delle espressioni facciali.

## **Introduzione**

Il presente elaborato si propone di discutere l'esperimento, condotto con la supervisione della Prof.ssa Paola Sessa ed il gruppo di ricerca. Lo studio è stato svolto presso il laboratorio di Elettroencefalografia del Dipartimento di Psicologia della Socializzazione e dello Sviluppo (DPSS), dell'Università degli studi di Padova. Il progetto di ricerca ha ottenuto il finanziamento dalla Fondazione CARIPARO su Bando di Ricerca Scientifica d'Eccellenza 2021 ed è collocato all'interno di una collaborazione con l'Università e l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma (Referente: Prof. Pier Francesco Ferrari) e l'Azienda Ospedaliero-Sanitaria di Padova (Referente: Prof. Stefano Masiero, UOC di Neuroriabilitazione).

L'elaborato è composto da quattro capitoli: i primi due capitoli hanno lo scopo di fornire delle informazioni in merito al processo di riconoscimento delle espressioni facciali emotive e dell'influenza del meccanismo di simulazione sensorimotoria, oltre che della Sindrome di Moebius e delle sue peculiarità cliniche. Tali capitoli saranno utili affinché possa essere maggiormente compreso il progetto di ricerca, discusso nei restanti due capitoli.

Innanzitutto, nel primo capitolo, viene trattato il tema della cognizione sociale e del valore del corretto riconoscimento delle espressioni facciali emotive negli scambi interpersonali. Si discuterà quindi delle diverse tipologie di segnale sociale, come ad esempio l'arrossamento della pelle piuttosto che la direzionalità dello sguardo, che possono essere veicolati dal volto durante degli scambi comunicativi. Specificatamente, il progetto di ricerca si focalizza sull'analisi del riconoscimento di un particolare segnale sociale, ossia le espressioni facciali, definite come delle manifestazioni che avvengono in maniera spontanea e che riflettono lo stato emotivo di una persona. Si procede ad un'esplorazione della letteratura relativa ai diversi modelli che hanno indagato le modalità in cui avviene la discriminazione delle espressioni facciali. Successivamente si pone l'attenzione sul processo di simulazione sensorimotoria, ossia quel meccanismo che consente un'attivazione della muscolatura facciale, durante l'osservazione di espressioni facciali emotive, utile ad ottenere un miglior riconoscimento dell'emozione espressa dall'altro.

Proseguendo verso il secondo capitolo, ci si addentra nella Sindrome di Moebius, che rappresenta una condizione clinica adeguata allo studio dell'oggetto di ricerca. In particolare si andranno ad indagare l'eziologia, l'epidemiologia piuttosto che le caratteristiche cliniche della sindrome, la sua diagnosi, le comorbilità e le possibili modalità di trattamento. La sindrome di Moebius è caratterizzata da un'agenesia, totale o parziale, dei nervi cranici VI e VII, condizione

che produce una paralisi facciale congenita di tipo unilaterale o bilaterale. Proprio la presenza della paralisi facciale, e quindi della ridotta o assente capacità di attivazione della muscolatura del volto, sarebbe una condizione che, alla luce di quanto stipulato dalla teoria della simulazione sensorimotoria, andrebbe a compromettere il corretto riconoscimento delle espressioni facciali altrui, oltre alle implicazioni sulla socializzazione.

Partendo da questa teoria, si struttura il terzo capitolo, che andrà ad esporre il progetto di studio. Nello specifico la raccolta dei dati ha riguardato un campione di 20 individui (di cui 10 con Sindrome di Moebius e 10 sani di controllo), avvalendosi di una tecnologia di hdEEG e di test e questionari di tipo neuropsicologico. Conseguentemente, si procederà all'analisi e alla discussione dei risultati ottenuti.

È bene ricordare come sia necessario continuare la ricerca in tale ambito, poiché i risultati ottenuti sono relativi ad un campione molto ristretto di individui, dato principalmente dalla rarità della sindrome. Pertanto, le conclusioni a cui si giunge a seguito dei primi dati analizzati, devono ritenersi preliminari, ma si propongono come scopo quello di alimentare l'interesse della ricerca sulla Sindrome di Moebius e sulle conseguenze nella vita quotidiana degli individui affetti. Inoltre, fornisce un contributo in merito al dibattito sul meccanismo di simulazione sensorimotoria e sull'influenza della mimica facciale nel riconoscimento di espressioni facciali emotive.

## Capitolo 1 – Emozioni ed espressioni facciali emotive

### 1. *Cognizione sociale, espressioni facciali ed emozioni*

L'essere umano è immerso all'interno di un tessuto sociale, necessitando quindi lo sviluppo di una *cognizione sociale*, ossia la capacità di raccogliere ed elaborare i segnali sociali veicolati dai conspecifici (Frith, 2007). La cognizione sociale è composta da un insieme di abilità che vanno, ad esempio, dalla percezione e dal linguaggio, sino ad abilità che consentono di rispondere adeguatamente e fluidamente a stimoli di natura sociale, rendendo funzionali le interazioni sociali (Beaudoin & Beauchamp, 2020), tra le quali vi sono la mentalizzazione (Kilford, 2016) e l'empatia (Decety & Mayer, 2008). Tali capacità vengono supportate da un complesso di regioni cerebrali che prende il nome di *social brain*, che è formato primariamente dall'amigdala, dalla corteccia frontale orbitale e dalla corteccia temporale (Brothers, 1990) e il cui ruolo principale sarebbe quello di prevedere cosa accadrà durante le interazioni con gli altri (Frith, 2007).

All'interno dei contesti sociali, il volto offre una moltitudine di informazioni che consentono di rendere comunicazione sociale più efficace, tra queste si ritrovano il riconoscimento dell'identità e la capacità di percepire i cambiamenti di espressione durante uno scambio comunicativo. (Haxby, Hoffmann & Gobbini, 2000). La maggioranza dei segnali sociali vengono inviati senza averne consapevolezza e sono elaborati in maniera automatica (Frith & Frith, 2007). Data la sua rilevanza all'interno dei processi di socializzazione, appare quindi necessario definire che cosa sia un segnale sociale e quali siano le caratteristiche che lo compongono. Innanzitutto, occorre valutare se il segnale contiene effettivamente delle informazioni rilevanti ai fini sociali e se il segnale è di natura statica o dinamica (Adolphs e Birmingham, 2011). Nello specifico il *cue* è una caratteristica sociale che contiene informazioni rilevanti ma che sono statiche e non possono quindi essere attivate o disattivate dalla persona, a differenza del *segnale*, che rappresenta una caratteristica sociale di natura dinamica, ovvero soggetta alle intenzioni della persona e quindi attivabile o meno. Gli autori definiscono un gradiente tramite il quale possono essere distinte le caratteristiche sociali, partendo da una caratteristica che non rappresenta né un *cue* né un *segnale* e quindi viene definita di tipo accidentale, ad esempio il peso o l'altezza di un individuo. A un secondo livello si trovano invece i *cue*, caratteristiche che forniscono informazioni socialmente utili ma di tipo statico, tra i quali si possono ritrovare l'attrattività di un volto piuttosto che l'etnia di appartenenza. Proseguendo secondo questa scala, si ritrovano al terzo livello le caratteristiche di natura

dinamica non strettamente soggette a controllo volontario, ad esempio la dilatazione pupillare oppure l'arrossamento della pelle. L'ultimo livello della scala è rappresentato da segnali dinamici, quindi attivabili o meno in base alla volontà della persona e che possono veicolare informazioni utili a manipolare il comportamento dell'altro individuo, tra questi ritroviamo ad esempio la direzionalità dello sguardo, il tocco sociale, la posizione del corpo e della testa ed infine le espressioni facciali.

### *1.1.1 Definizione delle espressioni facciali*

Le espressioni facciali sono definibili come manifestazioni spontanee che riflettono lo stato emotivo interno di una persona (Tcherkassof & Duperè, 2020). Nel 1992, Ekman dimostra come tali manifestazioni siano geneticamente determinate e pertanto universalmente riconosciute, in particolare fa riferimento ad un insieme di espressioni dette “di base”, tra le quali si ritrovano paura, rabbia, sorpresa, disgusto, tristezza e felicità (Ekman, 1992). La rilevanza delle espressioni facciali e del loro corretto riconoscimento è data dalla tendenza umana per stimoli con una connotazione sociale (Morton & Johnson, 1991), primi tra tutti i volti. E proprio la capacità di riconoscimento delle emozioni è alla base della mentalizzazione, ossia un'abilità che comprende la capacità di inferire gli stati interni e le intenzioni dell'altro (Connolly, Lefèvre, Young & Lewis, 2020).

## ***2. Modelli di elaborazione dei volti: la prospettiva cognitiva e la prospettiva neurale***

In letteratura si è cercato di chiarire le modalità attraverso le quali avviene il processamento di volti emotivi. In particolare sono stati elaborati due modelli che affronterò nel corso del capitolo: il modello cognitivo, formulato da Bruce e Young nel 1986 e il modello neurale, che vede come maggiori esponenti Haxby e Gobbini (2011).

### *2.1 Modello cognitivo di Bruce e Young – 1986*

Uno dei modelli che ha maggiormente influenzato lo studio dei processi di elaborazione dei volti è il modello teorizzato nel 1986 da Bruce e Young, il quale suppone la presenza di due vie distinte: una per l'elaborazione di elementi statici del volto ed una specializzata nell'analisi di elementi dinamici. Il modello, inoltre, prevede una serie di stadi organizzati in maniera gerarchica (vedi Figura 1) necessari per il riconoscimento dell'identità della persona all'interno di una interazione sociale, i quali agiscono in maniera coordinata, ma indipendente (una lesione

può coinvolgere selettivamente un modulo). Per ricavare delle informazioni rilevanti circa il volto della persona durante un'interazione sociale, vengono analizzate soprattutto le caratteristiche strutturali del volto, ossia le informazioni più utili per il riconoscimento della persona. A questo primo stadio si trova la *codifica strutturale* (structural encoding) ossia l'insieme delle caratteristiche percettive e strutturali raccolte dal volto, a partire dalle quali viene costruita una rappresentazione tridimensionale del volto. Tramite il processo di codifica si definiscono le *unità di riconoscimento del volto* (face recognition units, FRUs), composte da tutte le caratteristiche analizzate in fase di codifica strutturale e memorizzate a livello semantico. Il livello di attivazione delle FRU può essere innalzato quando vediamo una persona attesa (tramite influenza diretta dei nodi di identità personale) oppure se la persona è stata vista da poco (per uso recente). A questo stadio avviene una comparazione tra la rappresentazione del volto, costruita in fase di codifica, e il volto della persona che si ha di fronte. Se le caratteristiche percettive non combaciano con nessuna codifica presente in memoria (match negativo), allora il volto rappresenta una persona sconosciuta, al contrario se le caratteristiche percettive combaciano con volti conosciuti (match positivo) la persona è familiare e si procede allo stadio successivo, composto dai *nodi di identità personale* (person identity nodes, PIN). I nodi dell'identità personale si riferiscono a codici semantici che sono stati costruiti in riferimento ad identità specifiche e che consentono di recuperare le informazioni relative alla persona riconosciuta, come l'età o la professione svolta. La differenza principale tra le FRU e i nodi di identità personale è rappresentata dalla tipologia di stimoli che le attivano: le FRU tendono a rispondere selettivamente alle caratteristiche strutturali del volto. Al contrario i PIN si attivano per altre caratteristiche che identificano una persona, anche se non sono direttamente associate al volto (come ad esempio la voce, l'abbigliamento o il nome). Appare quindi chiaro come mentre il riconoscimento del volto può essere intaccata, ad esempio nel caso della prosopagnosia, il riconoscimento dell'identità viene solitamente preservato proprio grazie al fatto che sia raggiunto tramite una molteplicità di segnali (Hécaen, 1981).

Solo tramite i PIN si giunge alla *generazione del nome* (name generation), che rappresenta l'ultimo stadio di elaborazione del volto.

La seconda via ipotizzata nel modello di Bruce e Young (1986) riguarda invece l'analisi delle caratteristiche mutevoli del volto, tra cui si ritrovano il facial speech (ad esempio movimento della bocca durante una conversazione), le espressioni facciali e l'elaborazione visiva diretta (directed visual processing, implicata nella percezione di volti non familiari) (vedi fig. 1).

A tal proposito Bruce e Young analizzano due tipologie di errori che possono comparire nel riconoscimento dei volti. Il primo riguarda l'*incapacità di ricavare informazioni relative alla*

*persona che si ha di fronte*, pur riconoscendola come persona familiare. Tale errore rifletterebbe un blocco a livello della FRU e la successiva incapacità di accedere ai PIN, e quindi alla generazione del nome. Il secondo errore riguarda invece la *difficoltà di ricordare il nome di una persona*, pur avendo a disposizione tutte le informazioni su di essa e riconoscendo quel volto come familiare. In questo caso l'errore riguarda un blocco ad un livello successivo, ossia tra i PIN e la generazione del nome.

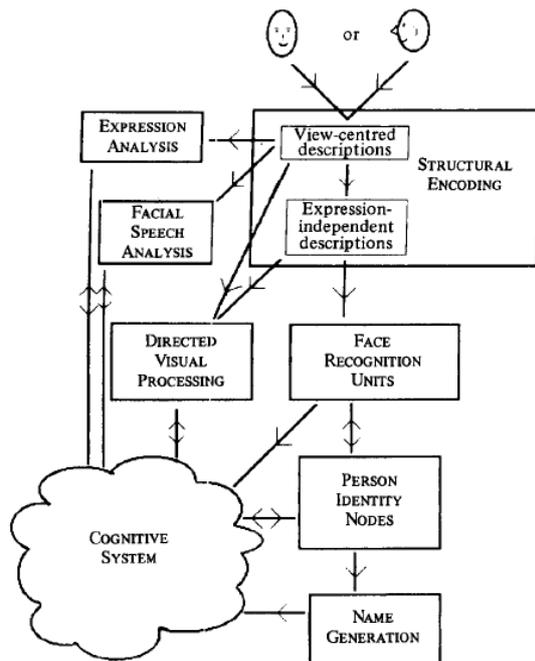


Figura 1. Modello di riconoscimento dei volti (Bruce & Young, 1986).

A seguito della formulazione del modello di Bruce e Young altri autori si sono interrogati in merito al riconoscimento dei volti, ad esempio Quiroga e colleghi, nel 2005, teorizzano la possibilità che singoli neuroni siano associati ad una persona specifica. L'esperimento prevedeva come partecipanti otto pazienti con epilessia farmaco-resistente, ai quali sono stati impiantati elettrodi in profondità. Ai soggetti sperimentali venivano presentate, in ordine pseudo-casuale e per 1 secondo, una serie di immagini che potevano essere di persone (famosi o sconosciuti), animali, oggetti oppure edifici. Durante la presentazione degli stimoli veniva registrata l'attività di singoli neuroni localizzati nell'ippocampo, nel giro paraippocampale, nell'amigdala e nella corteccia entorinale, la cui risposta viene calcolata da una media degli spike presenti tra 300 ms e 1000 ms dopo la presentazione degli stimoli. Dai risultati emerge come vi sia un'attivazione significativamente maggiore di una singola unità presente nell'ippocampo posteriore sinistro per immagini contenenti il volto di Jennifer Aniston, mentre l'attivazione era ridotta per tutte le altre classi di stimoli presentati (compresi immagini di volti di altre attrici). Il soprannominato "neurone di Jennifer Aniston" supporterebbe l'ipotesi

secondo cui sia presente una rappresentazione astratta relativa all'identità di un singolo individuo.

Un aspetto cruciale del modello di Bruce e Young, che verrà ripreso da numerosi studi successivi, quali quello di Haxby e Gobbini (2011) riguarda la dissociabilità tra il riconoscimento dell'identità e l'analisi delle espressioni facciali. Tale distinzione è riscontrabile, ad esempio, in pazienti prosopagnosici che riescono ad interpretare correttamente le espressioni facciali, pur non riconoscendo i volti familiari (Shuttleworth et al., 1982; Bruyer et al., 1983). Studi più recenti ipotizzano infatti come il riconoscimento dell'identità derivi da un'analisi di tipo olistico (Maurer, Le Grand & Mondloch, 2002), mentre i cambiamenti nell'espressione facciale sembrano essere individuati a partire da singole componenti del viso e secondo un'elaborazione più frammentata (Bate & Bennetts, 2015). A livello anatomico si riscontra una divisione tra regioni cerebrali maggiormente implicate nel riconoscimento dell'identità, tra cui il giro fusiforme laterale, e regioni più associate al cambiamento delle espressioni facciali, come ad esempio il solco temporale superiore (Bate & Bennetts, 2015). Di questa dissociazione ci occuperemo più approfonditamente nel paragrafo successivo.

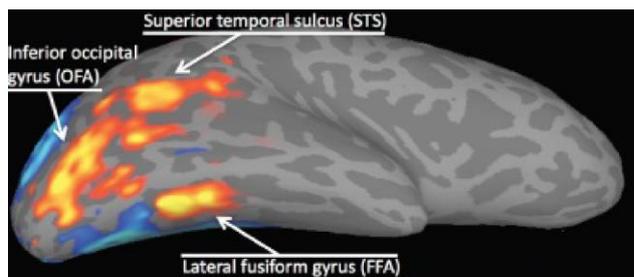
## *2.2 Modello neurale di Haxby e Gobbini – 2011*

A seguito della formulazione del modello di Bruce e Young nel 1986, sono stati numerosi gli autori che hanno continuato ad analizzare i meccanismi sottostanti al riconoscimento dei volti. Nello specifico si evidenzia il modello neurale stipulato da Haxby, Hoffmann e Gobbini nel 2000, e ripreso successivamente nel 2011 da Haxby e Gobbini, i quali teorizzano come il riconoscimento dei volti non implichi soltanto l'attivazione di molteplici aree cerebrali. L'elemento centrale del modello è rintracciabile quindi in una partecipazione coordinata di diverse regioni al fine di ottenere un'analisi e una elaborazione del volto. Nello specifico, gli autori distinguono due tipologie di sistemi che concorrono nella creazione di un sistema neurale distribuito per la percezione dei volti: il *Core System* e l'*Extended System*.

### *2.2.1 Core System*

La percezione dei volti richiederebbe l'attivazione del *Core System*, deputato all'analisi visiva dei volti e che coinvolgerebbe le aree visive extrastriate. Nello specifico, tramite studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI, functional magnetic resonance imaging) emerge

un'attivazione significativamente maggiore durante la visione di volti, rispetto a altre tipologie di stimoli visivi, in tre regioni bilaterali nella corteccia visiva extrastriata occipitale-temporale. Tali aree, visibili in Figura 2, sono il solco temporale superiore posteriore (pSTS, posterior superior temporal sulcus), il giro fusiforme laterale (soprannominato “area fusiforme delle facce” - FFA) ed il giro occipitale inferiore (definita anche “area occipitale della facce” - OFA), le quali tendono ad essere di dimensioni leggermente maggiori nell'emisfero destro. Specificatamente, FFA parrebbe bilateralmente più responsiva a stimoli raffiguranti dei volti, seppur con una leggera preferenza destra (Haxby et al., 1999). Accanto alla selettività di FFA per l'elaborazione dei volti, risultano selettivamente attive anche il giro occipitale inferiore laterale (OFA) ed il solco temporale posteriore superiore (pSTS). In particolar modo, si è ritrovata un'attivazione di maggior rilievo in pSTS in risposta al movimento biologico umano, il quale fungerebbe da ulteriore sostegno all'ipotesi di una partecipazione dell'area nei processi di analisi dei movimento oculari e della bocca (Perrett et al., 1985; Puce et al., 1998). Inoltre l'attività di queste aree sembrerebbe essere supportata da aree adiacenti che cooperano nella discriminazione e nel riconoscimento dei volti. Gli autori ipotizzano inoltre che il punto di accesso per le informazioni nel riconoscimento del volto sia rintracciabile in OFA, la quale invia efferenze ad FFA, in cui avviene la codifica degli elementi più strutturali del volto, come l'identità ed il genere di appartenenza. Oltre ad FFA, OFA trasmette output a pSTS-FA, nella quale si realizza l'elaborazione delle caratteristiche mutevoli del viso, tra cui si ritrovano le espressioni facciali, la direzionalità dello sguardo ed i movimenti della bocca.



*Figura 2. Attivazione delle aree del Core System (Haxby e Gobbini, 2011).*

Haxby e Gobbini (2011) riprendono la distinzione tra i processi di analisi di espressioni facciali (e facial speech) e il riconoscimento dell'identità di un volto teorizzata da Bruce e Young nel 1986, confermando a livello anatomico la dissociazione dei due processi. Gli autori si concentrano su come il riconoscimento dell'identità sia dipeso da caratteristiche del volto che non mutevoli e indipendentemente dalle variazioni di luce o di angolazione con cui si vede il volto. Proprio grazie a questa capacità di riconoscimento la rappresentazione dell'identità di

persone familiari risulta essere molto più solida rispetto ad immagini di volti nuovi che presentano un ampio range di variabilità. Per ciò che concerne il riconoscimento di espressioni facciali, esso è dipeso dall'analisi di tutte quelle caratteristiche del volto dinamiche e che quindi presentano dei cambiamenti durante l'interazione (ad esempio dovuti al facial speech).

In particolare i due autori evidenziano una differenza di attivazione tra pSTS e FFA, sostenendo come FFA sia primariamente coinvolta nell'elaborazione dell'identità di un volto, mentre pSTS sembrerebbe più suscettibile al movimento del volto. Questo accade perché i movimenti del volto presenti all'interno di una conversazione, che implica ad esempio il movimento degli occhi e della bocca, non deve andare ad inficiare il riconoscimento dell'identità.

A supporto di tali affermazioni sono presenti numerosi studi, tra cui quello svolto da Puce e colleghi nel 1998, che dimostrano una attivazione selettiva di pSTS per i movimenti degli occhi e della bocca, mentre non si rilevano differenze nell'attività di FFA. A conferma di quanto precedentemente affermato, FFA risponde maggiormente per il cambiamento d'identità piuttosto che nel cambio di direzionalità dello sguardo, per il quale si mostra una maggiore risposta di pSTS (ibidem).

Nonostante siano presenti evidenze di una dissociabilità tra il riconoscimento dell'identità e dei cambiamenti del volto, è bene sottolineare come tale principio venga messo in discussione, come vedremo in seguito.

### *2.2.2 Extended System*

Il secondo sistema attivo nella percezione dei volti è l'Extended System, ossia un complesso di aree che rileva ed analizza, cooperando con il Core System, le informazioni veicolate dal viso. Il riconoscimento selettivo del volto non consente di raggiungere il riconoscimento dell'identità di un individuo, la quale necessita del recupero di tutte le informazioni riguardanti la persona con la quale si sta avendo uno scambio comunicativo. L'attivazione dell'extended System consente quindi di recuperare le informazioni relative alla persona con la quale si sta interagendo, tra le quali si ritrovano gli atteggiamenti, i tratti di personalità e le possibili intenzioni. In particolare, gli autori inseriscono tra le aree implicate nella capacità di mentalizzazione la *corteccia prefrontale mediale* (mPFC) e la *giunzione temporoparietale* (TPJ). Inoltre l'attivazione di un sistema neurale esteso, consente di attivare anche le risposte

di tipo emotivo che riflettono la tipologia di rapporto che lega gli individui coinvolti nell'interazione.

A tal proposito Gobbini e colleghi (2004) eseguono uno studio utilizzando l'fMRI con lo scopo di indagare in che modo le conoscenze su un individuo influenzino il riconoscimento di volti familiari. Lo studio prevedeva la visione di due classi di stimoli: volti di persone familiari al partecipante (A) e volti di personaggi famosi (B). L'elemento centrale che consentiva di distinguere tra le due classi di stimoli era rappresentato dalle informazioni che il partecipante possedeva sulla persona a lui familiare e quindi che attivavano delle reazioni di tipo emotivo. Al contrario, i volti di personaggi famosi erano visivamente conosciuti dal partecipante, ma non presentavano un connotato affettivo, non evocando dunque delle risposte di tipo emotivo. I partecipanti erano dieci, cinque femmine e cinque maschi, tutti destrimani e con un'età media di 26,8 anni.

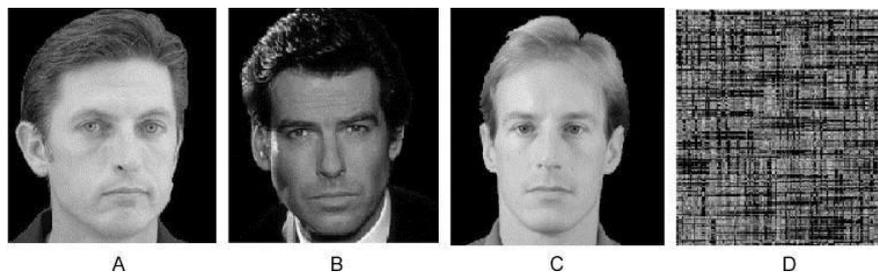


Figura 3. Tipologia di stimoli presentati da Gobbini et al. (2004).

Gli stimoli presentati erano immagini di volti in bianco e nero, catalogabili in tre classi: volti familiari al partecipante, volti famosi oppure volti sconosciuti (comparabili ai volti di persone familiari al partecipante per età, genere ed etnia). Inoltre è stata inserita una quarta tipologia di stimoli che non rappresentavano dei volti, ma che assolvevano ad una funzione di controllo (vedi elemento D in Figura 3). Il compito consisteva nella detezione di due stimoli uguali, nello specifico era richiesto di indicare se lo stimolo presentato corrispondeva al precedente (premendo il pulsante destro) oppure se non era presente una corrispondenza tra i due stimoli (pulsante sinistro). Durante il compito venivano registrati i livelli di accuratezza ed i tempi di reazione. Gli stimoli erano presentati divisi per blocchi (30 immagini per blocco), in base alla classificazione dei volti (familiari, famosi o sconosciuti), ogni immagine era presentata per 1 secondo, con 1 secondo di intervallo inter-stimolo. Effettuando un'analisi dei dati di tipo comportamentale si evidenzia come, mentre i tempi di reazione non differivano in maniera significativa nelle diverse condizioni, la rilevazione di volti familiari appare più lenta rispetto a quella di volti sconosciuti, con giudizi di maggiore positività ed emotività per volti familiari

rispetto alle condizioni di volti famosi e di volti sconosciuti. Successivamente si procede con un'indagine delle informazioni ricavate tramite le scansioni fMRI, dalle quali emerge una risposta significativamente più forte per volti familiari rispetto a volti famosi, rintracciabile nel pSTS, corteccia paracingolata anteriore e nel cingolo/precuneo posteriore. Non a caso, tali aree vengono indicate come delle aree centrali nella rappresentazione degli stati mentali degli altri (Firth & Firth, 1999), oltre ad un'attivazione dovuta al recupero delle conoscenze semantiche di persone conosciute (Maguire, 2001). Occorre inoltre sottolineare come il compito richiesto nello studio di Gobbini e colleghi (2004) non richiedeva di accedere ad alcun tipo di informazione semantica sul volto familiare, rimarcando come il recupero avvenga in maniera del tutto spontanea. In aggiunta, dallo studio emerge come sia presente una riduzione dell'attività di amigdala per volti familiari e per volti di personaggi famosi. L'amigdala è una struttura attiva durante la visione di individui sconosciuti, in particolare avrebbe un ruolo nella valutazione dell'affidabilità dell'altro (Davis & Whalen, 2001), tale deflessione durante la visione di volti familiari rifletterebbe dunque una riduzione nel livello di vigilanza.

Il modello neurale proposto andrebbe quindi ad ipotizzare la presenza di una rete distribuita di strutture attive durante i processi di elaborazione del volto, distinguendo una specializzazione cerebrale per aspetti invarianti del volto, ossia le caratteristiche strutturali come il genere e l'età, ed una rete di strutture maggiormente implicate nell'elaborazione di tutti quegli aspetti dinamici del volto, come ad esempio il movimento della bocca e la direzionalità dello sguardo.

### *2.3 Revisione di Duchaine & Yovel – 2015*

Il modello postulato da Haxby e colleghi (2000, 2011) ha rappresentato uno dei modelli neurocognitivi per l'elaborazione dei volti maggiormente influente. Tuttavia, non sono stati isolati i casi di autori che ritenevano necessarie delle modifiche al modello precedentemente esposto.

Prima puntualizzazione effettuata riguarda la dominanza emisferica, riscontrando una maggiore attivazione dell'emisfero destro, rispetto all'emisfero sinistro, durante la percezione e la successiva elaborazione di stimoli raffiguranti volti (Rossion, 2014). Ad avvalorare tale dominanza, si riscontra anche una ridotta dimensione delle aree adibite alla percezione dei volti nell'emisfero sinistro in relazione alle stesse aree presenti nell'emisfero destro (Bukowski, Dricot, Hanseeuw & Rossion, 2013). Tra le aree tipicamente associate all'elaborazione percettiva dei volti, si ritrova il giro fusiforme, soprannominata area del volto fusiforme (FFA, fusiform face area) e la parte posteriore del solco temporale superiore (p-STS-FA, face-

selective areas in posterior superior temporal sulcus) (Kanwisher, McDermott & Chun, 1997), congiuntamente alle quali è attivo il giro occipitale inferiore (OFA) (Haxby et al. 1999, Gauthier et al. 2000).

Duchaine e Yovel (2015), nella loro revisione del modello neurale, evidenziano tre aspetti centrali messi in discussione: (1) la presenza di percorsi multipli di accesso delle informazioni, (2) l'attivazione di FFA anche per stimoli mutevoli e (3) la presenza di un'ulteriore area nel lobo temporale anteriore sensibile ai volti (ALT-FA), adibita alle rappresentazioni invariante necessarie per il riconoscimento dell'identità.

Tra gli elementi del modello neurale di Haxby e colleghi (2000, Haxby & Gobbini, 2011) messi in discussione, vi è l'ipotesi che OFA rappresenti il punto di ingresso delle informazioni nella rete di elaborazione. In realtà, lo studio di neuroimaging condotto da Rossion e colleghi nel 2003 dimostra come siano presenti delle connessioni di natura bilaterale tra FFA ed OFA, contrariamente alle teorie di feedforward secondo le quali il flusso di informazioni di tipo visivo viaggia da aree più posteriori verso aree poste più anteriormente (Hubel & Wiesel, 1977). Ad avvalorare tale ipotesi, uno studio su pazienti clinici che presentavano lesioni al giro occipitale inferiore destro, mostra come FFA e pSTS-FA destri mantengano una normale reattività alle immagini di volti (Sorger et al., 2007). Tali evidenze dimostrano come le informazioni riescano a raggiungere aree finora ritenute sequenzialmente secondarie nell'analisi dei volti, e dunque come siano necessariamente attivi dei percorsi multipli per l'elaborazione di stimoli facciali.

Tipicamente, FFA rappresenterebbe una struttura attiva nell'elaborazione di tutti quegli elementi definiti strutturali nel volto (Haxby, Hoffman e Gobbini, 2000). Dunque, il modello neurale vedrebbe in FFA un'area che presenta attivazioni maggiori durante l'elaborazione degli elementi strutturali del volto (ad esempio l'identità e l'età), al contrario la funzione di analisi delle informazioni mutevoli veicolate dal volto (espressioni facciali, movimenti della bocca, direzione dello sguardo) sarebbe stata assolta da STS. Tuttavia recenti evidenze dimostrano come FFA presenti delle attività, seppur ridotte, anche nell'elaborazione degli elementi dinamici del volto (Xu e Biedermann, 2010).

Una delle evidenze empiriche è data dallo studio fMRI condotto nel 2010 da Xu e Biedermann su nove soggetti neurologicamente indenni (di cui sei di genere maschile e tre di genere femminile). Ai partecipanti venivano mostrati stimoli di volti caucasici appartenenti ad entrambi i generi, per i quali veniva modificata l'identità manipolando: (1) le caratteristiche più strutturali del volto (forma della bocca, del naso e degli occhi), (2) la loro configurazione nel volto (ad esempio cambiando la distanza tra occhi, naso e bocca) e (3) l'espressione facciale, la

quale poteva rappresentare rabbia, felicità o un'espressione neutra. Il compito dei partecipanti era di tipo one-back, ossia dovevano discriminare se lo stimolo presentato fosse identico al precedente oppure se fosse stato cambiato, premendo un pulsante, durante il quale venivano eseguite delle scansioni di fMRI (quattro scansioni). Dall'analisi dei risultati emerge una conferma per ciò che concerne le aree maggiormente attive nell'elaborazione dei volti, tra le quali appaiono la corteccia occipito-temporale bilaterale ed il solco temporale superiore (Grill-Spector, Knouf & Kanwisher, 2004). In contrasto con quanto affermato da teorie precedenti, Xu e colleghi evidenziano una sensibilità di FFA anche per i cambiamenti di espressione, seppur mostrando attivazioni molto ridotte. Tali risultati dimostrano come FFA sia quindi una regione sensibile non solo ai cambiamenti di identità, ma anche ad aspetti più mutevoli del volto, quali le espressioni. Delle ulteriori conferme della sensibilità di FFA ai cambiamenti di espressione proviene dalla parziale sovrapposizione nell'attività di FFA e pSTS nell'elaborare dei volti con espressioni facciali (Said, Haxby & Todorov, 2011), oltre ad una preferenza di FFA per dei volti contenenti delle espressioni facciali piuttosto che volti con espressione neutra (Engell & Haxby, 2007).

Un ultimo elemento di modifica attuato da Duchaine e Yovel (2015) nella revisione del modello neurale di Haxby e colleghi (2000), è rappresentato dalla presenza di un'area selettiva per il volto localizzata nel lobo temporale anteriore (ALT) (Sergent, Ohta & Macdonald, 1992). Uno studio particolarmente rilevante è stato condotto da Yang e colleghi nel 2015, il cui scopo era rappresentato dal voler chiarire il ruolo dell'ALT-FA nell'elaborazione delle espressioni facciali. L'esperimento comprende sedici partecipanti neurologicamente sani, di cui sette maschi e nove femmine, ed un partecipante (Galen) che ha subito l'asportazione di una malformazione arterovenosa localizzata nel lobo occipitotemporale destro. A seguito di tale operazione, Galen mostra difficoltà nell'elaborazione dei volti che intaccano sia la memoria che le capacità percettive. Nello specifico la lesione di Galen comprendeva una piccola area del cervelletto destro ed intaccava il lobo occipitale medio e giro paraippocampale laterale destri, oltre ad estendersi fino al giro fusiforme e al lobo occipitotemporale destro, provocando quindi un danno ad OFA ed FFA. Lo studio di Yang e colleghi (2015) prevedeva una preliminare localizzazione del lobo temporale anteriore (fALT) e sul suo effettivo ruolo nell'elaborazione dei volti e solo in una fase successiva, un esperimento di fMRI. Dall'esperimento di localizzazione di fALT, emerge come tale area sia collocata nell'emisfero destro in 14 partecipanti sani su 16, inoltre parrebbe presentare un'attivazione maggiore selettivamente per stimoli di volti, congiuntamente ad OFA, FFA e pSTS. A seguito è stato condotto un

esperimento di adattamento fMRI, nel quale venivano usati come stimoli dei volti di 27 giovani donne famose con espressione facciale neutra e vista frontale, per ogni stimolo venivano presentate due versioni, le quali differivano tra loro per elementi come i capelli, il trucco oppure una differente illuminazione. I medesimi compiti sono stati svolti sia dai partecipanti sani, sia da Galen (un paziente con prosopagnosia acquisita ed un danneggiamento di FFA ed OFA), in modo tale da poter ottenere un confronto tra individui neurologicamente indenni. Si riscontra una risposta di fALT selettiva per i volti, con attivazioni maggiori di FFA ed OFA. Inoltre sembrerebbe presente una modulazione dell'attività di fALT legata al riconoscimento dell'identità: ripetendo uno stimolo con la stessa identità, le risposte dell'area tendono ad affievolirsi, questa tendenza non viene invece riscontrata nelle attivazioni di FFA ed OFA. Tali evidenze si ritrovano anche con le prestazioni di Galen, evidenziando anche in questo caso una riduzione nella risposta di fALT destro per stimoli raffiguranti la stessa identità, dimostrando come l'area anteriore del lobo temporale mostri delle risposte selettive per l'identità del volto, nonostante il danneggiamento delle aree selettive al volto (OFA ed FFA). Infine, è bene sottolineare come la lesione di OFA ed FFA comprometta comunque l'elaborazione ed il riconoscimento dei volti, confermandosi aree necessarie per tali prestazioni.

Nel revisionare il modello neurale di elaborazione dei volti (Haxby et al., 2000; Haxby & Gobbini, 2011), gli autori distinguono due percorsi, indipendenti ma interagenti tra di loro, che possono attivarsi durante il processo di elaborazione di un volto. Il primo di essi viene denominata "via ventrale", la quale sarebbe principalmente implicata nelle operazioni di analisi delle informazioni sulla forma e su altre caratteristiche invariante del volto, quali l'età, il sesso, l'identità, benché sia comunque presente un'attivazione durante i processi di riconoscimento delle espressioni facciali. Tra le aree presenti nella via ventrale si ritrovano dunque OFA, FFA, ALT-FA.

Complementariamente è presente una seconda via, definita "via dorsale", data dalla presenza di aree maggiormente rispondenti a stimoli di tipo dinamico, tra cui le espressioni facciali, la direzione dello sguardo ed il movimento della bocca attivi durante lo scambio conversazionale. In questa seconda via sono distinguibili aree quali pSTS-FA, aSTS-FA ed infine il giro frontale inferiore (IFG-FA), ossia un complesso di aree che presentano risposte maggiori per stimoli di volti dinamici, rispetto a volti statici. Dunque la via dorsale sembrerebbe composta da aree sensibili per caratteristiche del volto quali le espressioni facciali, la direzionalità degli occhi ed i movimenti della bocca. Nello specifico, parrebbe che le prime aree visive inviino ad pSTS-FA le informazioni relative alla forma ed al movimento, riflettendosi in un picco di attivazione

sovrapponibile con quello di FFA, ossia 170 ms dopo la comparsa dello stimolo (Sadeh et al., 2010). Davies-Thompson ed Andrews mostrano, nel 2012, come siano presenti delle forti connessioni tra il solco temporale superiore ed il giro frontale inferiore destro, ossia un'area che si è dimostrata selettiva per i volti. Lo studio prevedeva cinque condizioni di stimolazione che potevano riguardare dei corpi, dei luoghi, espressione facciale. Il compito dei partecipanti era di discriminazione di un puntino rosso dei corpi, dei volti oppure una fusione delle categorie precedenti. Inoltre, gli stimoli appartenenti alla categoria dei volti potevano differire per genere, identità, punto di vista ed (tempo di fissazione di 200 ms) che poteva essere contenuto in una delle immagini (tempo di permanenza di 700 ms), presentate a blocchi. In particolare si evidenzia come, a seguito dell'elaborazione dei dati, FFA, OFA ed STS siano regioni selettive per i volti, tra questi emerge come STS sia una regione con forte connettività funzionale con IFG destro, elemento che potrebbe essere alla base della risposta di tale regione per le immagini di volti dinamici.

Riassumendo, l'elaborazione dei volti avviene tramite una rete distribuita che può essere distinta in due vie: una via ventrale ed una via dorsale (Vedi Figura 4). La via ventrale si occupa dell'analisi delle informazioni relative alla forma del volto e quindi dei suoi elementi strutturali, mentre la via dorsale è adibita all'elaborazione di tutte quelle informazioni mutevoli veicolate dal volto. Tale specificità sarebbe necessaria durante le interazioni, data il suo valore sociale.

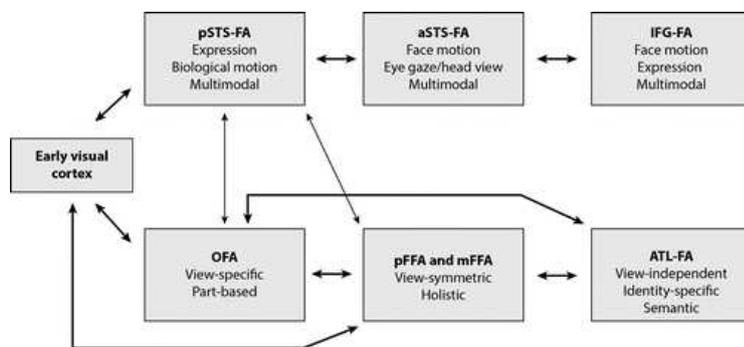


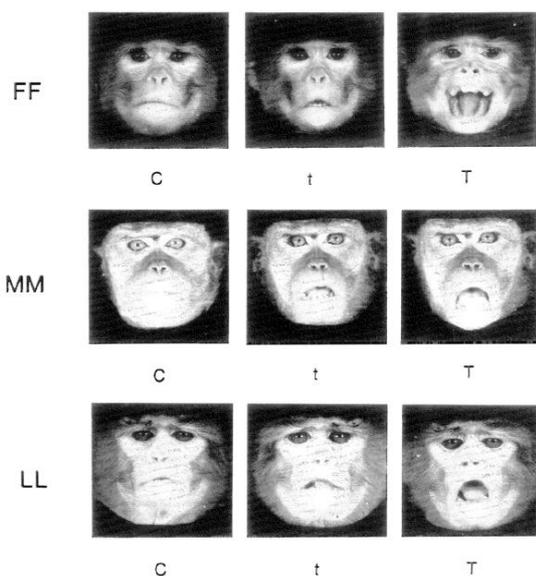
Figura 4. Revisione del modello neurale (Duchaine & Yovel, 2015)

Duchaine B, Yovel G. 2015. Annu. Rev. Vis. Sci. 1:393-416

### 3. Dissociabilità tra riconoscimento delle espressioni e identità: evidenze pro e contro

A sostegno della dissociabilità tra il processo di riconoscimento dell'identità e quello di riconoscimento delle espressioni facciali emotive, si ritrova lo studio condotto nel 1989 da Hasselmo e colleghi. L'esperimento aveva inoltre lo scopo di evidenziare quali siano le aree cerebrali maggiormente attive nel riconoscimento dei volti. Al fine di testare ciò, i ricercatori hanno registrato l'attività di singoli neuroni presenti nel solco temporale superiore in tre

macachi, la quale iniziava circa 100 ms dopo la presentazione dello stimolo (periodo di fissazione dello stimolo) e perdurava per circa 500 ms, durante i quali veniva analizzata la quantità di potenziali d'azione per ogni stimolo presentato. Nello studio è stato utilizzato un set di 3 volti di macachi, i quali potevano differire tra loro per espressioni facciali o per identità, presentati in maniera randomica su uno schermo distante 1 metro dai macachi. Il cambiamento dell'identità (FF, MM e LL) era dato non solo da tre diversi volti di macachi, ma anche da diverse specie di appartenenza (*Macaca mulatta* e *Macaca fascicularis*), mentre le espressioni facciali presentate potevano essere di calma (C), di minaccia con la bocca leggermente aperta (t) o un'espressione di minaccia con completa apertura della bocca con (T), come visibile in Figura 5. Come condizione di controllo sono state inserite delle immagini tridimensionali non relative ad alcun volto. Nell'analisi dei risultati sono stati testati 25 neuroni face-selective in un macaco (NN) e 20 in un altro (QQ), di questi 6 si sono mostrati maggiormente attivi per l'espressione di calma e per l'espressione di lieve minaccia (t), rispetto ad espressioni di minaccia con totale apertura della bocca (T). Al contrario una cella mostra una risposta maggiore per l'espressione di minaccia (T) rispetto alle altre due espressioni presentate. Inoltre emerge come vi sia un neurone sistematicamente più attivo per i due macachi appartenenti alla stessa specie (MM ed LL), rispetto ad immagini relative al macaco FF. La presente differenza di attivazione rifletterebbe il riconoscimento dell'identità. Tali risultati sembrerebbero quindi confermare l'ipotesi di due differenti meccanismi con conseguente diversa localizzazione cerebrale, in particolare una maggiore attivazione neuronale nel giro temporale inferiore per il riconoscimento dell'identità, mentre nel solco temporale superiore per il cambiamento delle espressioni facciali.



A favore della dissociabilità dei processi di elaborazione degli aspetti statici e dinamici del volto ritroviamo numerosi autori, i quali sembrerebbero affermare la presenza di differenti strutture adibite all'elaborazione di differenti aspetti dei volti, utilizzando anche tecniche di neuroimaging quali fMRI e TMS. Tra questi lo studio di Pourtois e colleghi (2004), dimostra come sia presente una dissociazione non solo anatomica ma anche funzionale tra i due processi.

Figura 5. Stimoli presentati nello studio di Hasselmo, Rolls & Baylis del 1989.

Infatti applicando la TMS sulle aree somatosensoriali si ottiene una interferenza nei compiti di giudizio emotivo (espressioni di paura), mentre utilizzando la TMS sulla corteccia temporale superiore si influenza la capacità di percepire i movimenti oculari. Oltretutto, risultati analoghi dimostrano come, in un compito di adattamento fMRI, FFA e pSTS destra siano sensibili al cambiamento di identità, mentre mid-STS (solco temporale superiore mediano) destra sembrerebbe essere una struttura maggiormente implicata nei cambiamenti di espressione (Winston, Henson, Fine-Goulden & Dolan, 2004). Infine, gli stessi Hoffmann e Haxby (2000) forniscono ulteriori prove a favore di come esistano due rappresentazioni distinte che regolano il riconoscimento dell'identità, grazie all'attivazione del giro occipitale laterale (IOG) e nel giro fusiforme laterale (LFG), mentre le caratteristiche dinamiche del volto, quali la direzione dello sguardo, verrebbero codificate in STS. Tale ipotesi verrebbe supportata anche da studi su lesioni, nelle quali è possibile evidenziare come la selettività del danno riportato possa influenzare le prestazioni di uno solo dei due processi di elaborazione dei volti (Damasio, Damasio & Van Hoesen, 1982).

I modelli di riconoscimento delle espressioni facciali emotive appena analizzati postulano la presenza di una dissociabilità tra tale processo ed il riconoscimento dell'identità (vedi Bruce & Young, Haxby et. al., 2000, Duchaine & Yovel, 2015). Sulla scia delle evidenze relative alla dissociabilità dei due meccanismi, numerosi autori ne hanno successivamente analizzato l'effettiva presenza.

Vuillumier & Pourtois, nel 2007, hanno condotto un'analisi degli studi di neuroimmagine per indagare la presenza di una dissociabilità dei processi di elaborazione dell'identità e delle emozioni, al fine di valutare la sua effettiva esistenza oppure sdoganando l'idea che i due sistemi di elaborazione non siano totalmente indipendenti gli uni dagli altri, ma come invece possano presentare un'attività congiunta ed integrata.

Partendo da uno studio sui primati condotto da Sugase e colleghi nel 1999, si evidenzia come nelle aree selettive per il volto, i neuroni rispondono con una latenza maggiore, riflettendo una risposta migliore per stimoli contenenti delle espressioni facciali emotive (labbra imbronciate, bocca parzialmente aperta o bocca totalmente aperta) piuttosto che per stimoli con espressioni neutre (Vedi Figura 6).

Nello specifico, le scariche effettuate dal neurone sono sostenute anche per un periodo di 500 ms nel caso di espressioni facciali a bocca totalmente aperta, mentre appare una risposta più ridotta per tutte le altre espressioni presentate. È bene sottolineare come il ritardo temporale

osservato nel caso di espressioni facciali biologicamente più rilevanti possa essere spiegabile dal fatto che le informazioni globali vengono analizzate primariamente (ad esempio gli elementi strutturali del volto) per assumere successivamente il ruolo di indicatori, al fine di poter migliorare l'elaborazione delle caratteristiche locali, che avviene in un secondo momento. Tale processo di modulazione della risposta neuronale potrebbe essere indicatore di una connessione tra le cortecce visive e l'amigdala (tipicamente indicata come una regione sensibile per l'elaborazione degli stimoli di natura affettiva) (LeDoux, 1996).

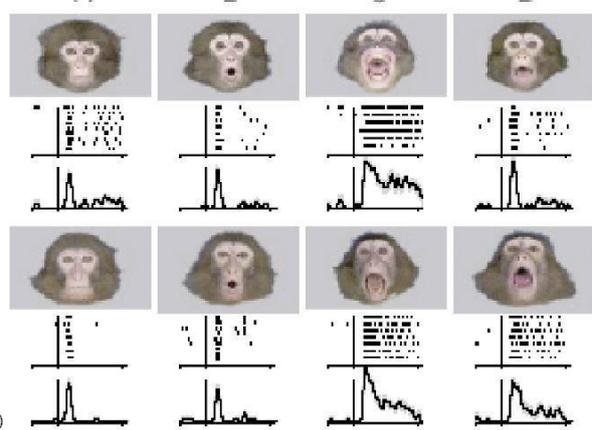


Figura 6. Variazione dell'attivazione neurale in risposta alla presentazione di espressioni facciali emotive. Adattata da Sugase et al. (1999)

Successivamente, Vuilleumier e colleghi, nel 2001, hanno realizzato uno studio fMRI con lo scopo di analizzare se –ed eventualmente in che modo– l'attenzione spaziale potesse influenzare un compito di elaborazione delle espressioni facciali emotive.

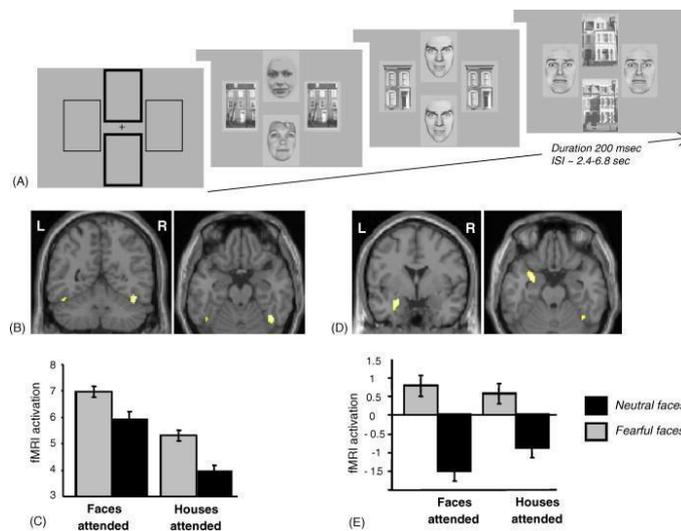


Figura 7. Paradigma sperimentale ed analisi dei risultati (Vuilleumier et al., 2001).

I risultati dimostrano come l'attenzione spaziale sia un fattore fortemente implicato nell'attivazione della corteccia fusiforme bilaterale, la quale appare maggiormente responsiva quando i volti appaiono in posizioni rilevanti (dove si sposta l'attenzione) piuttosto che quando essi compaiono in posizioni ignorate. Oltretutto, appare come la corteccia fusiforme mostri delle risposte maggiori per gli stimoli raffiguranti dei volti con l'espressione di paura, indipendentemente dal fatto che compaiano in posizioni rilevanti o meno. Infine, un ultimo dato che può essere rilevato dallo studio di Vuilleumier e colleghi (2001) è relativo all'attivazione dell'amigdala, la quale

riporta un'attività maggiore per gli stimoli contenenti i volti paurosi piuttosto che espressioni neutre, senza subire gli effetti di modulazione dell'attenzione. Tale elemento potrebbe suggerire come l'amigdala attui un'elaborazione di natura emotiva, anche quando la corteccia fusiforme mostra una riduzione nelle risposte, fornendo suggerimenti circa l'ipotesi che l'amigdala possa attuare delle proiezioni dirette verso la corteccia fusiforme, influenzando l'attivazione.

In conclusione Vuilleumier e Portouis (2007) dimostrano come l'attività delle aree adibite al riconoscimento delle espressioni facciali e dell'identità, non siano perfettamente dissociabili, ma anzi che possano presentare attività congiunte ed in interazione le une con le altre, contrariamente ai modelli a favore della dissociabilità presentati precedentemente.

#### ***4. L'ipotesi della simulazione sensorimotoria***

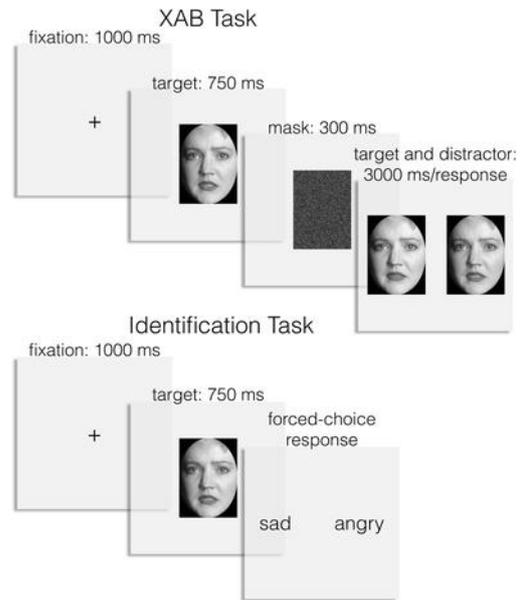
Come abbiamo già analizzato precedentemente, la cognizione sociale è definibile come la capacità di raccogliere ed elaborare i segnali sociali veicolati da altri individui all'interno di una interazione sociale (Frith, 2007). All'interno della cognizione sociale si inserisce la capacità di riuscire a riconoscere le espressioni facciali emotive altrui durante uno scambio comunicativo, una discriminazione essenziale ai fini di un'adeguata risposta comportamentale in risposta all'emozione espressa dall'altro (Wood, Lupyan, Sherrin & Niedenthal, 2016). Studi recenti indagano come la simulazione sensorimotoria possa contribuire, tramite l'attività spontanea dei muscoli facciali durante la visione di un'espressione facciale, ad elaborare correttamente lo stimolo (Rychlowska et al., 2014). Tale meccanismo di giudizio dell'espressione facciale basato sull'imitazione può essere o meno visibile all'esterno (Niedenthal, Brauer, Halberstadt & Innes-Ker, 2001). Alla base dei modelli di simulazione, la riproduzione delle espressioni facciali osservate sarebbe necessaria al fine di elaborare correttamente l'emozione espressa e quindi lo stato mentale dell'altro, attivando gli stessi processi neurali necessari per produrre quella stessa espressione (De Stefani et al., 2019). Ne deriva che un blocco della mimica facciale, e quindi della capacità di imitazione dell'espressione, si riflette in un'interferenza nel riconoscimento dell'emozione espressa da un individuo all'interno di uno scambio comunicativo (Wood, Lupyan, Sherrin & Niedenthal, 2016). Per mimica facciale si intende l'uso della muscolatura facciale con lo scopo di riprodurre, in maniera visibile o meno, la stessa espressione facciale della persona che si sta osservando (Niedenthal, Mermillod, Maringer & Hess, 2010). Il coinvolgimento della mimica facciale nel meccanismo di simulazione

giocherebbe quindi un ruolo nell'elaborare l'emozione legata alla specifica espressione facciale osservata (Sessa, Schiano Lomorello & Luria, 2018).

A tal proposito, occorre effettuare un focus per evidenziare in che modo la modulazione della mimica facciale produca tale interferenza.

Una delle prove maggiormente a supporto dell'ipotesi sensorimotoria è da rintracciarsi nello studio di Wood e colleghi del 2016, effettuato tramite un blocco della muscolatura facciale attraverso un gel, che indurendosi diventa una maschera facciale costrittiva. Le partecipanti erano 122, tutte donne (poiché parrebbero più soggette all'effetto di interferenza), suddivise in maniera casuale tra la condizione sperimentale (applicazione del gel) e condizione di controllo (senza alcuna manipolazione della muscolatura facciale, ma con la sola applicazione di una crema idratante). Gli stimoli presentati erano composti da immagini di un volto femminile, le quali raffiguravano le espressioni di rabbia e di felicità attraverso un continuum di morph (ossia il volto poteva andare da un 100% di tristezza ed uno 0% di rabbia, fino a percentuali miste), accanto a cui venivano disposti degli stimoli di controllo (dei morph relativi ad immagini di cavalli o di vacche). Il compito consisteva in una procedura di discriminazione tra uno stimolo target e un distrattore (compito XAB): il partecipante, doveva guardare un target che appariva per 750 ms sullo schermo (X), dopo compariva una schermata di mascheramento per 300ms, dopo la quale compariva uno schermo con due immagini; il target accanto ad un distrattore per un tempo massimo di 3000 ms durante il quale il partecipante doveva rispondere indicando quale tra le due immagini presentate corrispondesse al target osservato precedentemente (vedi *Figura 8*). In aggiunta era richiesto di svolgere un secondo compito di identificazione a scelta forzata, nel quale dovevano indicare se l'immagine osservata fosse etichettabile nella categoria "arrabbiato-triste" oppure in "cavallo-mucca" (vedi *Figura 8*). L'inserimento di questo secondo compito era necessario al fine di escludere la possibilità che il gel producesse delle variazioni nell'intera capacità di categorizzazione esplicita dei partecipanti, e non solo nell'elaborazione di volti emotivi. Dall'analisi dei risultati si rileva come l'alterazione del feedback facciale dato dalla presenza della maschera facciale intaccava la precisione nell'identificare l'intensità delle emozioni presentate. Tale effetto sembrerebbe essere dovuto al blocco i processi sensorimotori facciali inficiando, non tanto il riconoscimento nel compito di etichettatura dell'emozione, quanto la precisione utilizzata per definire l'intensità dell'espressione emotiva. Le difficoltà si sono riscontrate sia in caso in cui le condizioni di stimolo target e di distrattore raffiguravano la stessa espressione facciale, sia nel caso essi fossero di due differenti categorie.

Figura 8. Paradigma sperimentale, composto dal compito XAB e l'Identification Task (Wood et al., 2016).



L'interesse nel comprendere i meccanismi sottostanti gli effetti della simulazione sensorimotoria nel riconoscimento delle espressioni facciali emotive ha portato numerosi autori ad effettuare degli studi che mirassero ad ottenere sempre più informazioni accurate in merito a tale processo. Il risultato già precedentemente esposto da Wood e colleghi (2016), trova conferma attraverso un'analisi EMG ed ERP, che rileva come una interferenza nei fisiologici processi di simulazione sensorimotoria, possa produrre dei cambiamenti nei potenziali evento-relati (ERP) (Davis, Winkielman & Coulson, 2017), ossia una componente che riflette l'attività evocata dalla presentazione di uno stimolo (Sollfrank et al., 2021).

A tal proposito, ulteriori studi confermano come il blocco della mimica facciale non comprometta tanto il riconoscimento dell'espressione facciale espressa, quando l'intensità con la quale si giudica una data emozione (Niedenthal, Mermillod, Maringer & Hess, 2010). A conferma di ciò compare, ad esempio, lo studio condotto da Rychlowska e colleghi nel 2014, il quale dimostra che bloccare la mimica facciale comprometta la capacità di discriminare correttamente tra sorrisi veri e falsi. Difatti i risultati emersi dall'analisi dei dati, sottolineano come nella condizione di interferenza della mimica facciale (paradenti), i partecipanti abbiano maggiori difficoltà a riconoscere quando il volto osservato presentava un sorriso spontaneo rispetto alla condizione in cui lo stimolo rappresentava un sorriso falso e quindi volontariamente prodotto.

Seguendo la stessa linea di ricerca, si è andati ad osservare in che modo le manipolazioni della mimica facciale abbiano un impatto sulle risposte a livello neurale durante l'osservazione di espressioni facciali. In particolar modo lo studio condotto da Honnenlotter e colleghi nel 2009

dimostra come l'applicazione della tossina botulinica nel muscolo corrugatore supercilli produca una denervazione del muscolo ed una riduzione della mimica facciale, rilevando a livello neurale una riduzione nell'attivazione dell'amigdala sinistra selettivamente presente per le espressioni di rabbia. Similmente, si osserva come il blocco della mimica facciale abbia un'influenza selettiva nel riconoscimento di espressioni facciali emotive che prevedano l'attivazione dei muscoli coinvolti nel mimetismo facciale (Oberman, Winkielman & Ramachandran, 2007).

A sostegno di tali evidenze, occorre sottolineare come durante l'osservazione di un'azione si attivi un network neurale definito "sistema dei neuroni specchio" (MNN), la quale parrebbe necessaria per la comprensione dell'azione presentata (Karakale, Moore & Kirk, 2019). L'attivazione del mirroring sembrerebbe riflettersi in una desincronizzazione del ritmo mu, ossia un ritmo caratterizzato da oscillazioni, localizzate nelle aree cerebrali sensomotorie, nella banda 8-13 Hz in risposta all'osservazione di un'azione (Karakale, Moore & Kirk, 2019), definita come "la firma neurale della condivisione dell'esperienza" (Genzer, Ong, Zaki & Perry, 2022). Nello studio condotto da Birch-Hurst e colleghi nel 2021, veniva richiesto ai partecipanti di discriminare le emozioni presentate tramite volti con espressioni facciali, manipolando la mimica facciale attraverso la richiesta di tenere una penna tra i denti o effettuare il compito senza la penna (condizione di controllo). Inoltre, è stata registrata l'attività EEG durante la visione di stimoli che potevano raffigurare dei volti con espressioni facciali dinamiche oppure il movimento di oggetti non biologici, anche in questo caso la mimica facciale veniva manipolata dalla richiesta di tenere la penna tra i denti o meno. Dall'analisi dei risultati emerge come sia presente una desincronizzazione del ritmo mu nella condizione in cui la mimica facciale non era compromessa, selettivamente per gli stimoli raffiguranti delle espressioni facciali emotive, al contrario delle condizioni di manipolazione della mimica facciale in cui non si osserva la desincronizzazione del ritmo mu precedentemente osservata. Tali evidenze confermano quindi come l'interferenza nei liberi movimenti facciali modifichi l'abituale desincronizzazione del ritmo mu (Borgomaneri et al., 2020).

Ad oggi, il ruolo della mimica facciale nel riconoscimento delle espressioni facciali parrebbe un elemento presente ma non essenziale al fine di una corretta discriminazione delle emozioni (Holland, O'Connell & Dziobek, 2020). Attraverso la simulazione sensorimotoria si agevola il processo di percezione delle emozioni ed una sua corretta discriminazione, consentendo quindi di effettuare delle anticipazioni circa le future azioni dell'altro (Wood et al., 2016).

## Capitolo 2 - La Sindrome di Moebius

La sindrome di Moebius (MBS) (attualmente indicata anche come sequenza di Moebius, SM), che deve il suo nome a Paul Julius Moebius che la identificò nel 1888, è una patologia congenita caratterizzata da un disturbo da disinnervazione cranica, dovuto ad una paralisi nervosa congenita e non progressiva dei nervi cranici VI (abducente) e VII (facciale) (Carta et al., 2021). Il disturbo può coinvolgere anche i nervi cranici III (oculomotore), V, X, XI, XII (ipoglosso) che ne caratterizzano la variabilità clinica. La sindrome può essere associata ad una serie di malformazioni agli arti, una riduzione della motilità oculare, la mancanza di espressioni facciali e lagofalmo, oltre a problematiche di tipo cognitivo quali disturbi dello spettro autistico e disabilità intellettiva (Suni, Ayad, Elouali, Babakhouya & Rkain, 2023).

### *1. Eziologia*

Ad oggi non appare evidente quale sia la patogenesi alla base della Sindrome di Moebius, ma si tende ad ipotizzare che vi siano delle cause di tipo genetico ed ambientale.

In particolare si rintracciano quattro possibili cause eziologiche: (1) sottosviluppo dei nuclei dei nervi cranici, (2) difetto del nervo facciale periferico, (3) degenerazione di neuroni nei nuclei del tronco cerebrale e infine (4) cambiamenti miopatici primari (Suni, Ayad, Elouali, Babakhouya & Rkain, 2023). Tra le possibili condizioni eziologiche elencate, la più diffusa risulta essere relativa ad uno sviluppo anormale del tronco encefalico (condizione 3), dovuto probabilmente ad un danno di tipo ipossico-ischemico in fase di embriogenesi. In particolare tale condizione sarebbe provocata da un mancato apporto sanguigno nell'arteria succlavia durante la quarta e la settima settimana di gestazione (Zaidi, Syed, Tahir, Noor & Choudhry, 2023). La sospensione dell'apporto sanguigno sfocerebbe in un'ischemia localizzabile nella regione adibita ai nuclei del nervo cranico facciale (Verzijl, Padberg & Zwarts, 2005). Tale interruzione della vascolarizzazione parrebbe trovare origine in anomalie durante lo sviluppo vascolare con presenza di emorragie, trombi o embolie, oppure avere una causa esterna data dall'assunzione di farmaci abortivi (misoprostolo), benzodiazepine o l'uso di sostanze stupefacenti in gravidanza (cocaina) (Puvabanditsin, Garrow, Augustin, Titapiwatanakul & Kuniyoshi, 2005). Focalizzandoci sulle cause di origine ambientale, una delle interferenze riguarda l'assunzione di misoprostolo, ossia un farmaco abortivo di uso comune in Brasile. Tale farmaco era facilmente reperibile ed economico, ma presentava scarsa efficacia, motivo per il quale molte gravidanze indesiderate venivano comunque portate a termine (Miller et al., 2004). Si osserva successivamente alla sua commercializzazione, un aumento di casi di sindrome di

Moebius nel Sud America e studi successivi dimostrano come vi sia una probabile relazione causale, suggerendo un'associazione tra l'assunzione di misoprostolo e la nascita di bambini con sindrome di Moebius, ipotizzando che la somministrazione del farmaco abortivo possa causare un danno ipossico durante il periodo di sviluppo del tronco encefalico (entro il primo trimestre di gestazione) (Broussard & Borazjani, 2008).

Un aspetto centrale di cui tener conto sono le cause di tipo genetico, specificatamente sembrerebbero riconducibili ad anomalie presenti in loci del cromosoma 13 (13q12.2-q13), il quale sarebbe responsabile ad una forte eterogeneità genetica nella sindrome di Moebius conseguenzialmente alla quale compare un'ampia variabilità clinica del disturbo (Kremer et al., 1996). Lo stesso autore ha rintracciato poi un ulteriore gene coinvolto nella paralisi facciale, localizzabile nel cromosoma 3 (3q 21-22), in quale sarebbe legato in questo caso ad una trasmissione autosomica dominante (Kremer et al., 1996). Le mutazioni genetiche sembrano legate in particolare ai loci 13q12.2-13.16,17 e 1p2214,157 (Ali, Jamal, Rashid, Javaid & Butt, 2018). Studi successivi ipotizzano inoltre come possa essere una trasmissione genetica della sindrome attraverso individui portatori sani della malattia ().

Inoltre, a sostegno della causa di origine vascolare, tra i geni coinvolti sembra essere presente il genere FLT1/VEGFR1, per l'appunto legato allo sviluppo vascolare (Kadokia, Helman, Schwedhelm, Saman & Azizzadeh, 2015).

Nella maggioranza dei casi la sindrome di Moebius non è associata ad ereditabilità familiare (Zaidi, Syed, Tahir, Noor & Choudhry, 2023), tuttavia in alcuni casi possono verificarsi dei fenomeni di trasmissione generazionale (Broussard & Borazjani, 2008) quando è di tipo autosomica dominante, autosomica recessiva (Ali, Jamal, Rashid, Javaid & Butt, 2018) e recessiva legata all'X (Journel, Roussey & Le Marec, 1989).

Sebbene ci siano progressi nelle ricerche, è bene sottolineare come l'eziologia genetica della sindrome di Moebius non è attualmente chiara, per cui è necessario continuare la ricerca in tal senso al fine di delineare ulteriormente una mappatura genetica maggiormente dettagliata e che abbia lo scopo di indicare dei marcatori genetici del disturbo.

## ***2. Epidemiologia***

La Sindrome di Moebius è classificata come una patologia rara, con una stima di prevalenza di circa 0.0002% - 0.002% dei neonati (Carta et al., 2021), senza distinzioni tra etnie differenti o genere (Broussard & Borazjani, 2008), nonostante parrebbe comparire una leggera

preponderanza nel genere maschile, attestandosi attorno al 57% (Bell, Nevitt, McKey, Fattah, 2019). La sindrome può presentarsi con incidenza in più individui dello stesso nucleo familiare, ma questa circostanza interessa solo il 2% dei casi (Picciolini et al., 2019).

Nel 2021, Carta e colleghi hanno condotto uno studio per valutare la prevalenza della Sindrome di Moebius all'interno del territorio italiano, evidenziando un totale di circa lo 0,0003%. Appare necessario specificare che i dati sono da intendersi a livello indicativo, poiché non è da escludere una percentuale di popolazione MBS che non è stata raggiunta dallo studio, contattata tramite l'Associazione Italiana Sindrome di Moebius (AISMO) e dall'Assessorato Regionale alla Salute, designato come riferimento nazionale per gli individui affetti da sindrome di Moebius (presso il Policlinico Universitario di Parma).

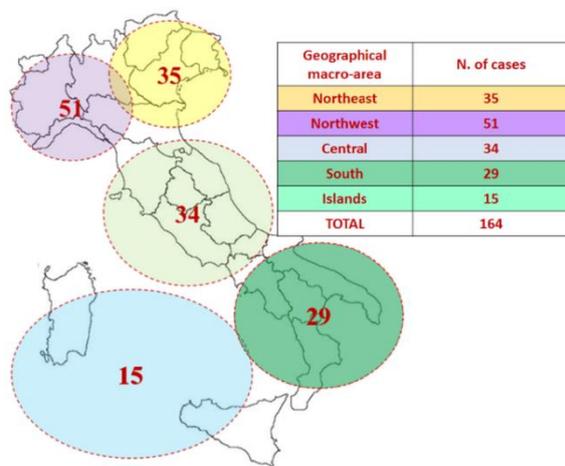


Figura 9. Prevalenza di casi di Sindrome di Moebius in Italia (Carta et al., 2021).

Alla luce dei risultati ricavati dallo studio, si conferma come la Sindrome di Moebius sia una patologia “estremamente rara”, senza nessuna differenza tra generi o alcuna prevalenza geografica, come visibile in figura 9. Confrontando i dati ottenuti in merito alla prevalenza della MBS nel territorio italiano con il resto degli studi effettuati in Europa, emerge come vi sia una diversa epidemiologia. Soprattutto se si prendono a paragone i dati ottenuti da Verzijl e colleghi nel 2003, i quali ottengono una prevalenza dello 0,002% nella popolazione olandese, ossia dieci volte tanto quella presente nella popolazione italiana, secondo i dati raccolti da Carta e colleghi (2021).

### 3. Caratteristiche cliniche della Sindrome di Moebius

La sindrome di Moebius è una condizione estremamente eterogenea, il che implica una vasta gamma di caratteristiche cliniche, sia di ordine anatomico-funzionale sia di ordine cognitivo, che possono emergere.

### *3.1 Livello anatomo-funzionale*

La sindrome è dovuta dal coinvolgimento dei nervi cranici, principalmente VI, implicato nella gestione delle funzionalità oculari, ed il VII, il quale controlla invece i movimenti muscolari del viso e della bocca (Johansson, Gillberg & Råstam, 2010). Inoltre nella sindrome possono emergere problematiche muscolo-scheletriche come malformazioni agli arti, alle orecchie, oltre a disturbi di tipo neurologico ed un ritardo nello sviluppo (Gondipalli & Tobias, 2006).

Andando con ordine, il disturbo è dato da una agenesia totale o parziale dei nervi cranici VI e VII, i quali producono una paralisi facciale che può essere di tipo unilaterale o bilaterale (Picciolini et al., 2016). Nello specifico, il coinvolgimento del VII nervo cranico (facciale) interessa circa il 96% delle persone con sindrome di Moebius (Picciolini et al., 2016), il quale causa la tipica espressione facciale non modificabile, come fosse una maschera, dovuta alla paralisi facciale, visibile in figura 10 (Webb, Manoli, Engle & Jobs, 2021). Un altro tratto distintivo della sindrome è dato dall'interessamento del VI nervo cranico (abducente), il quale invece è implicato nei movimenti oculari, producendo quindi una mancanza di movimenti laterali dell'occhio (Broussard & Borazjani, 2008). La compromissione del VI nervo cranico parrebbe interessare circa l'85% del totale dei pazienti (Picciolini et al., 2016). Oltre a questi due nervi cranici, ossia i più implicati nella sindrome, possono essere interessati anche nervi cranici quali i V, IX, X (De Stefani, Nicolini, Belluardo & Ferrari, 2019) e XII, ossia l'ipoglosso, responsabile del movimento della lingua (Bianchi, Copelli, Ferrari, Ferri & Sesenna, 2010).



*Figura 10. Volto di una donna con MBS (Webb et al., 2021).*

A seconda delle modalità di compromissione dei nervi cranici, possono comparire differenti sintomi. Nella sindrome di Moebius i nervi più comunemente associati sono l'ipoglosso (XII), il vago ed il nervo oculomotore (Bell, Nevitt, McKey, Fattah, 2019). Associata all'origine vascolare della patologia, emerge come il tronco encefalico presenti delle anomalie in circa il 60% delle persone con MBS, le quali presentano frequentemente calcificazioni del sistema nervoso, ipoplasia del tronco e dilatazione ventricolare (*ibidem*).

Conseguentemente alle anomalie a livello di muscolatura facciale, compaiono delle disfunzionalità nel linguaggio parlato, oltre che difficoltà nel mangiare, deglutire e succhiare (Singham, Manktelow & Zuker, 2004). Da qui derivano le difficoltà di alimentazione che non raramente interessano gli individui con MBS. Sin dalla nascita, i neonati con MBS mostrano delle difficoltà nella suzione e quindi appare evidente come l'alimentazione tramite l'allattamento non sia praticabile, necessitano dunque di un alimentatore Haberman, nel quale può essere comunque inserito il latte materno (Broussard & Borazjani, 2008), mentre in circa il 5,5% dei casi è necessaria l'introduzione del sondino naso-gastrico (Picciolini et al., 2016). Successivamente nello sviluppo le problematiche alimentari continuano e si esplicitano in difficoltà ad assumere cibi solidi, causata dalla ridotta motilità della lingua e dalla non completa chiusura della bocca. Solitamente tali problematiche vengono arginate dai bambini MBS stessi, i quali utilizzano le mani per aiutarsi nei movimenti di apertura e chiusura della bocca (*ibidem*), che può causare sbavamento per il coinvolgimento del nervo cranico glossofaringeo (Calder et al., 2000).

Come diretta conseguenza della riduzione dei movimenti facciali, emergono i problemi legati alla salute dentale. Prima fra tutte la microstomia, micrognazia (riduzione in dimensione e volume della mascella), palato arcuato, atrofia della lingua e morso improprio (Bell, Nevitt, McKey, Fattah, 2019). Tali difficoltà si riflettono in una inadeguata igiene dentale con conseguente comparsa precoce di carie, ipoplasia dello smalto (Broussard & Borazjani, 2008), disfunzione del palato e della faringe (Traboulsi, 2004).

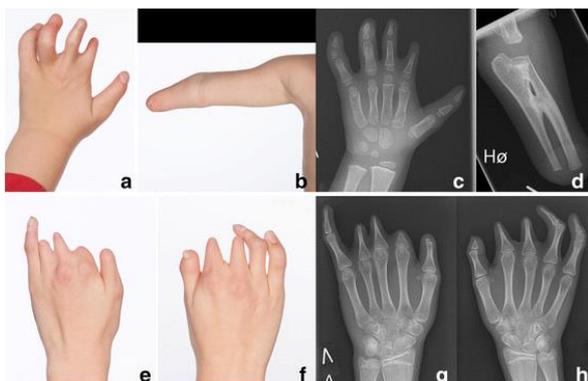


Figura 11. Alterazioni muscoloscheletriche relative alla conformazione della mano e delle dita in paziente con sindrome di Moebius Pedersen et al., (2017).

Inoltre, i pazienti con MBS possono presentare delle malformazioni nelle estremità degli arti, le quali possono comprendere piede torto oppure dita mancanti o alterazioni muscoloscheletriche, visibili in *Figura 11* (Koehler, Goldfarb, Snyder-Warwick, Roberts & Wall, 2019).

Le anomalie degli arti comprendono circa il 75% dei pazienti MBS, più comunemente riscontrate negli arti inferiori (Bell, Nevitt, McKey, Fattah, 2019). Possono comparire inoltre delle anomalie a livello toracico come scoliosi, ipoplasia o assenza del muscolo pettorale (Ouanounou, Saigal & Birchansky, 2005).

Per ciò che concerne invece l'ambito oculare, le problematiche sono secondarie al coinvolgimento dei nervi cranici e comprendono i problemi a livello oftalmologico sono direttamente associabili alla compromissione del VI nervo cranico, che comporta delle difficoltà nell'esplorazione visiva e dei movimenti oculari (89,9% dei casi MBS) (Picciolini et al., 2016), facilmente osservabile dal fatto che le persone con MBS presentano una "paralisi laterale dello sguardo" (Zaidi, Syed, Tahir, Noor & Choudhry, 2023) e quindi per esplorare lo spazio ed allargare il loro campo visivo tendono ad effettuare dei movimenti con la testa, ad esempio nel leggere (Broussard & Borazjani, 2008). Inoltre, le problematiche oculari riguardano la presenza di lagofalmo (chiusura incompleta delle palpebre), con associato rischio di secchezza corneale, irritazione e strabismo (Zaidi, Syed, Tahir, Noor & Choudhry, 2023).

Ulteriori caratteristiche cliniche associate riguardano una disabilità motoria (Traboulsi, 2004), con possibile presenza di ipotonia muscolare, ritardo nello sviluppo motorio (circa 70% dei casi) e dismorfismi di tipo muscolo-scheletrico (Picciolini et al., 2016). Appare altresì comunque una compromissione nella coordinazione motoria, la quale interessa fino al 90% delle persone con MBS (Bell, Nevitt, McKey, Fattah, 2019).

### *3.2 Livello cognitivo*

La sindrome di Moebius può comportare inoltre una serie di comorbilità di tipo cognitivo che possono riguardare una forma di disabilità intellettiva, tratti tipici dei disturbi dello spettro autistico, oltre a delle modificazioni sul piano comportamentale (MacKinnon et al., 2014). Specificatamente, sembrerebbe che circa un 30-40% dei pazienti con sindrome di Moebius presenti una diagnosi di disturbo dello spettro autistico (). Solitamente, la MBS non compromette l'intelligenza delle persone affette, ma in alcuni casi (circa il 10%) può essere associata a delle forme di disabilità intellettiva (Kadokia, Helman, Schwedhelm, Saman & Azizzadeh, 2015).

Concentrandoci sui disturbi dello spettro autistico (ASD), il loro coinvolgimento nella MBS sembrerebbe essere stato ampiamente sovrastimato in letteratura (Briegel, Schimek, Kamp-Becker, Hofmann & Schwab, 2009a; ). A tal proposito, uno studio condotto da Briegel e colleghi nel 2009 si propone come scopo quello di verificare l'effettiva incidenza dell'ASD nella popolazione MBS. I partecipanti erano persone affette dalla sindrome di Moebius con un'età piuttosto eterogenea (6-17 anni), vista la rarità della condizione. Per poter valutare la presenza di tratti riconducibili ai disturbi dello spettro autistico, sono stati inviati, tramite posta elettronica, ai partecipanti che soddisfacevano i criteri MBS, tre tipologie di questionari da compilare autonomamente: il primo riguarda l'anamnesi medica e psicologia dei pazienti, il secondo questionario era il Behavior and Social Communication Questionnaire (adattamento dell'Autism Screening Questionnaire), ed infine il Marburger Asperger's Syndrome Rating Scale (MBAS). Dopo una iniziale selezione delle persone con punteggi pari o superiori al cut-off per ASD, sono stati effettuati altri esami che prevedevano: la Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III), la Autism Diagnostic Interview-Revised, la Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic ed un'intervista strutturata di ordine psichiatrico, la Kinder-DIPS. Osservando i dati ottenuti è stato possibile confermare le preliminari stime di prevalenza dell'ASD nelle persone con MBS, che si aggira attorno al 3,7%, dimostrando dunque come i disturbi dello spettro autistico non siano una condizione usuale nella sindrome di Moebius (Briegel, Schimek, Kamp-Becker, Hofmann & Schwab, 2009a). Una delle possibili motivazioni alla base della sovrastima circa la comorbilità tra ASD ed MBS potrebbe essere rintracciabile nelle difficoltà che derivano da deprivazioni di tipo sensoriale, le quali possono comportare problematiche alle capacità sociali e comunicative (Johansson, Gillberg & Råstam, 2010). Nel caso di individui con sindrome di Moebius, la paralisi del VI nervo cranico (abducente) compromette la normale motilità oculare, intaccando di conseguenza il contatto visivo. Allo stesso modo, la paralisi del nervo facciale (VII) e la conseguente disfunzionalità della mimica facciale, produce delle limitazioni in termini di espressività del volto (ibidem). Tutte queste sono caratteristiche tipiche nelle persone con MBS, le quali rischiano di essere erroneamente associate a sintomi di disturbi dello spettro autistico.

Frequentemente viene associata alla sindrome di Moebius anche la presenza di una disabilità intellettiva, in circa il 10% dei casi MBS (Johansson et al., 2001). A riprova di ciò, uno studio condotto da Briegel e colleghi nel 2009 su bambini e adolescenti con MBS dimostra come solo il 9% dei partecipanti presentava un quoziente intellettivo inferiore al 70% in linea con gli studi precedenti. Inoltre sembrerebbe che le persone con sindrome di Moebius presentino delle

prestazioni in attenzione selettiva e memoria, oltre al quoziente intellettivo, comparabili con il resto della popolazione (Verzija et al., 2005b).

Ulteriori difficoltà associate alla MBS sono ritardo nello sviluppo del linguaggio, che interessa circa il 31% delle persone con tale sindrome e deficit di linguaggio fino al 42% ed il disturbo da deficit dell'attenzione nel 17% dei pazienti con MBS (Picciolini et al., 2016).

### ***3. Diagnosi***

Attualmente, non esistono test di tipo prenatale per poter rintracciare la presenza MBS (Suni, 2023). Negli anni si è cercato di definire in maniera più adeguata i criteri diagnostici minimi e standardizzati per poter effettuare diagnosi di sindrome di Moebius.

Solitamente si effettua una valutazione clinica in un'équipe multidisciplinare, la quale solitamente comprende una valutazione fisioterapica, logopedica, neurologica, fisiatrica e neuropsicologica. Nella fase di valutazione vengono effettuate delle interviste anche ai genitori o ai caregiver al fine di ottenere un'anamnesi medica e genetica più accurata. I criteri principali che devono essere soddisfatti per ottenere una diagnosi di sindrome di Moebius sono due: il primo riguarda la presenza di una paresi congenita, di tipo unilaterale o bilaterale, non progressiva e originata da anomalie nel VI e VII nervo cranico, mentre il secondo criterio riguarda la presenza di sintomi quali disturbo di tipo motorio, anomalie muscoloscheletriche oppure uno sviluppo neurologico atipico (Picciolini et al., 2016). Lo scopo resta di riuscire ad identificare precocemente delle anomalie nello sviluppo tipico, al fine di ottenere una diagnosi tempestiva. Alcune manifestazioni che possono fungere da campanelli di allarme riguardano difficoltà durante la suzione, mancanza di espressioni facciali, chiusura incompleta dell'occhio e la presenza di fissazione dello sguardo (Picciolini et al., 2016).

Si è ipotizzato di effettuare alla nascita una valutazione ostetrica, che tenga conto di fattori quali la presenza di complicanze durante il parto o nel corso della gravidanza, peso e lunghezza alla nascita, circonferenza cranica e punteggio Apgar (valuta le condizioni di salute del neonato) la presenza di problematiche quali ittero, ipoglicemia o difficoltà nutrizionali. L'applicazione di tale valutazione non parrebbe determinante nella diagnosi precoce (Pedersen et al., 2017).

Per ciò che concerne le problematiche di tipo oftalmologico, sono stati distinti tre cluster di compromissione oftalmologica nei pazienti con sindrome di Moebius: il tipo A comprendeva un difetto completo dei movimenti oculari (sia abduzione che adduzione), il tipo B prevedeva

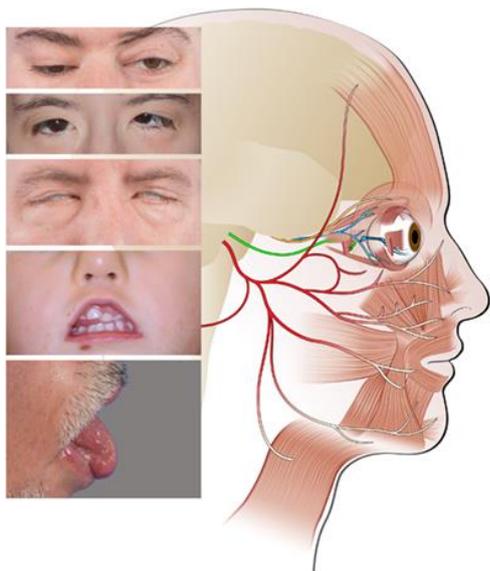
fissazione incrociata, esotropia ad ampio angolo (strabismo con deviazione evidente) e senza coinvolgimento di convergenza ed adduzione, ed infine il tipo C presentava un disallineamento oculare verticale, un'assenza della convergenza e da ultimo un'esotropia ad ampio angolo in posizione primaria (Carta, Mora, Neri, Favilla, Sadun, 2011). Inoltre, nel 2014, MacKinnon e colleghi si sono occupati di definire quelli che sono i criteri diagnostici minimi per poter effettuare diagnosi di sindrome di Moebius, i principali sintomi riguardano la presenza di una paralisi facciale congenita (unilaterale o bilaterale), senza progressività, accompagnata da deficit della motilità oculare che riguardano un'incompleta abduzione dell'occhio ed assenza di movimenti saccadici. MacKinnon e colleghi (2014) osservano oltretutto la presenza di nistagmo dello sguardo verticalmente, probabilmente determinato dalla necessità di lubrificazione dell'occhio. Il soddisfare uno solo di questi criteri non è sufficiente per ottenere una diagnosi di MBS, ma potevano essere manifestazioni atipiche della sindrome.

Uno dei campanelli di allarme per i genitori ed il pediatra, ed utilizzato anche come uno dei criteri di diagnosi precoce, è rappresentato dal fatto che il bambino sia privo di qualunque espressione facciale. Tale manifestazione clinica appare evidente in situazioni quali il pianto, in cui vengono prodotte le lacrime ed alcuni lamenti, ma nel volto non c'è traccia di movimento muscolare (Morales-Chávez, Ortiz-Rincones & Suárez-Gorrin, 2013).

### *3.1 Diagnosi differenziale*

In particolare, la MBS si associa alla presenza di una debolezza della muscolatura facciale di tipo congenito (CFW), la quale può presentarsi anche in altri quadri di paralisi facciale (Lehky et al., 2021). Appare dunque necessario rintracciare quelle che sono le caratteristiche che differenziano la MBS da altre forme di CFW, affinché possa essere effettuata una corretta valutazione, accompagnata da un adeguato trattamento. Lo studio di Lehky e colleghi effettuato nel 2021 si è preposto come scopo proprio quello di definire delle peculiarità della MBS, in modo tale da differenziarla dalle altre tipologie di debolezza facciale congenita. La CFW viene associata ad una compromissione dei nervi cranici III, IV, VI, VII e XII (come visibile in figura 12).

L'alterazione dei nervi cranici comporta una riduzione nella mimica facciale, la quale può anche essere dovuta da un difetto nella giunzione neuromuscolare o un disturbo di tipo muscolare (Lehky et al., 2021). La debolezza facciale congenita può essere di tipo sporadico oppure



presentarsi sotto forma di trasmissione genetica autosomica dominante o recessiva (Lehky et al., 2021). La debolezza facciale congenita può comparire in maniera isolata oppure essere associata ad altri disturbi dei nervi cranici, in questo caso prendendo il nome di “disturbi della disinnervazione cranica congenita” (CCDD) (*ibidem*).

Figura 12. Innervazione facciale e relative compromissioni (Lehky et al., 2021).

Analizzando la neuropatogenesi alla base della paralisi facciale congenita e della sindrome di Moebius, emerge come esse siano due forme distinte di debolezza muscolare facciale con una differente eziologia. La MBS, infatti, si presenta come un’anomalia della fossa cranica associata ad ipoplasia del tronco encefalico, mentre la patogenesi della paralisi facciale di tipo ereditario sembra essere individuabile in una riduzione del numero di motoneuroni facciali (280-1680 negli individui patologici, mentre 5030-8700 nei controlli) (Verzijl, van der Zwaag, Lammens, ten Donkelaar & Padberg 2005c).

### 3.1 Comorbilità

La sindrome di Moebius può essere associata ad una serie di disturbi, sia di tipo anatomico che comportamentale. Tra questi, viene fatta un’associazione tra la MBS ed i disturbi del sonno e della regolazione, che interessano circa il 28% dei pazienti con MBS (Picciolini et al., 2016). Specificatamente, essi vengono associati con la narcolessia, ossia un disturbo caratterizzato da eccessiva senso di sonnolenza durante il giorno, accompagnato da una cataplessia (ossia mancanza di tono muscolare), scatenata da reazioni emotive positive. Specificatamente, sia la sindrome di Moebius sia la narcolessia sono dei disturbi derivanti da alterazioni nella funzionalità del tronco encefalico, il quale presenta i nuclei monoaminergici responsabili della modulazione del ciclo sonno-veglia (Krämer, Goldammer & Sindern, 2014). Tali nuclei vengono attivati dall’ipocretina, una sostanza (*ibidem*).

In letteratura si possono osservare delle testimonianze di una comorbilità tra la sindrome di Moebius e la sindrome di Poland, solitamente la combinazione ha una prevalenza stimata attorno ad 1:500,000 casi (Maino & Scharre, 1989). In questo caso ci troviamo di fronte al primo caso documentato di sindrome Poland-Moebius originata dall'assunzione di misoprostolo in gravidanza (Pachajoa & Isaza, 2011). Numerosi sono i casi di associazione tra la sindrome di Moebius e l'effetto teratogeno di una terapia farmacologica a base di misoprostolo. L'effetto principale del farmaco riguarda l'emergere di anomalie nello sviluppo vascolare e una riduzione dell'apporto sanguigno (nota tra le eziologie alla base della MBS).

Da una prima osservazione si possono notare alcune delle caratteristiche principali della sindrome Moebius-Poland, tra cui ipoplasia dei muscoli pettorali, la presenza di piede torto, paralisi facciale bilaterale (visibile in figura 13). La sindrome di Poland è una malattia congenita, con prevalenza di circa 1:30.000 nati (Glass et al., 2022), caratterizzata dall'assenza del grande muscolo pettorale, assenza del complesso capezzolo-areola, sindattilia (malformazione contraddistinta dalla fusione di due o più dita assieme), brachidattilia (malformazione caratterizzata da una riduzione nella lunghezza delle dita) ed ipoplasia delle mani (Puvabanditsin, Garrow, Augustin, Titapiwatanakul, & Kuniyoshi, 2005). Specificatamente, tale comorbilità è stata recentemente associata alla mutazione del gene PLXND1, la quale sembrerebbe rintracciabile in entrambe le sindromi (Glass et al., 2022).



*Figura 13. Neonato con sindrome Poland-Moebius ((Pachajoa & Isaza, 2011).*

#### ***4. Modalità di intervento***

Le metodiche di intervento si differenziano a seconda delle caratteristiche cliniche presentate. Non essendo presente un trattamento medico valido per la sindrome di Moebius, solitamente si procede nella gestione del paziente attraverso un approccio multidisciplinare, che comprende figure professionali quali logopedisti, pediatri, ortodontisti, psicologi e chirurghi (sia pediatrici che maxillo-facciali) (Morales-Chávez, Ortiz-Rincones & Suárez-Gorrin, 2013). Attualmente, possono essere effettuati una serie di interventi chirurgici per tentare di migliorare la

funzionalità muscolare del volto, consentendo la produzione delle espressioni facciali e migliorando lo strabismo e la chiusura palpebrale (ibidem). Le metodiche chirurgiche utilizzate per il trattamento della sindrome di Moebius si distinguono in base al fatto che la paralisi facciale sia unilaterale oppure bilaterale: nel caso della paralisi unilaterale, viene utilizzato il nervo sano controlaterale tramite un innesto cross-face del nervo facciale (Zuker, 2015), quando invece la paralisi facciale è di tipo bilaterale è necessario un innesto del nervo motorio, oltre al trapianto muscolare (Bianchi, Copelli, Ferrari, Ferri & Sesenna, 2009).

Ad oggi, la tecnica chirurgica considerata il *gold standard* per il trattamento della paralisi della muscolatura facciale nella sindrome di Moebius è il trapianto neuromuscolare del muscolo gracile innervato dal nervo masseterino (vedi figura 14). La procedura chirurgica viene effettuata su bambini a partire dal sesto anno di età, ossia quando le problematiche alimentari, ortopediche e linguistiche sono state risolte (Zuker, 2015). Il trattamento chirurgico avviene in due fasi, temporalmente distinte: la prima fase riguarda l'innesto cross-facciale di un nervo (frequentemente il nervo facciale), mentre dopo circa 9-12 mesi avviene la seconda fase di trapianto muscolare (Bianchi, Copelli, Ferrari, Ferri & Sesenna, 2009). La scelta di trapiantare il muscolo gracile è rintracciabile nel fatto che è di facile accesso, presenta una vascolarizzazione ottimale per un trapianto, oltre a consentire risultati solitamente duraturi (Gasteratos, 2021). L'utilizzo del nervo masseterino nel trattamento di paralisi bilaterali è dato dal fatto che tale nervo presenta dei tempi di reinnervazione piuttosto brevi e consentendo al paziente un maggiore controllo sulla sua attivazione (Bianchi et al., 2014),

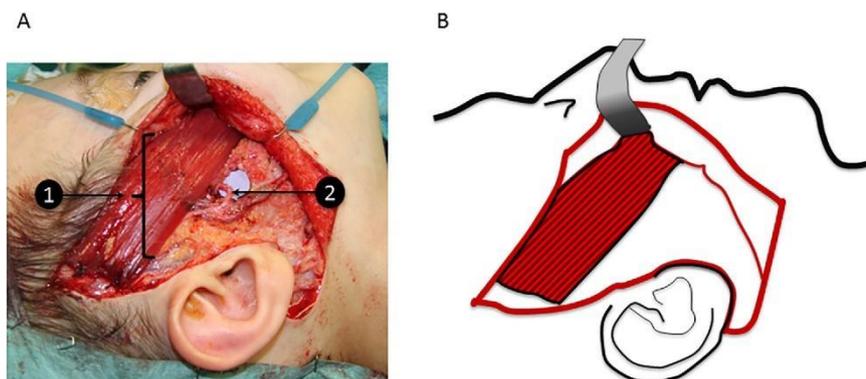


Figura 14. A) Segmento del muscolo gracile (1) e nervo masseterino (2). B) Illustrazione della posizione del muscolo (Ferrari et al., 2017).

Successivamente all'intervento, i risultati sulla reinnervazione del muscolo, da parte del nervo trapiantato, sono visibili a partire dai 3-6 mesi post-intervento, per questo motivo per effettuare un'adeguata valutazione funzionale si attende un tempo di almeno 12 mesi dopo l'innesto per

il follow up (Bianchi, Copelli, Ferrari, Ferri & Sesenna, 2010). In merito alla spontaneità delle espressioni facciali a seguito di trattamento tramite smile surgery, è bene sottolineare come ci siano delle differenze, dipendenti dalla tipologia di paralisi facciale del paziente e quindi della tipologia di trattamento effettuata. Nei casi di paralisi facciale unilaterale, in cui è possibile effettuare un innesto cross-face, ossia del nervo facciale controlaterale, la spontaneità delle espressioni facciali e la sincronicità nei due lati del volto, viene pressoché garantita, poiché l'attivazione deriva direttamente da un nervo facciale sano (Gur et al., 2018). Inoltre tale tecnica consente un recupero in tempo minori ed una riabilitazione più rapida, che consenta il controllo emotivo della muscolatura facciale (Bianchi et al., 2016).

Tuttavia sono differenti gli esiti nei casi in cui venga utilizzato l'innesto del nervo masseterino, in quanto per poter attivare la muscolatura facciale devono digrignare i denti, consentendo in questo modo una produzione dell'espressione facciale, a discapito della spontaneità della stessa. In un secondo momento, tramite la riabilitazione ed il biofeedback, i pazienti sembrerebbero in grado di muovere il muscolo per produrre movimenti della bocca, anche senza la necessità di mordere, consentendo così di ottenere una maggiore spontaneità delle espressioni facciali (Zuker, 2015).



*Figura 15. Paziente di sesso femminile, 12 anni. Aspetto preoperatorio a riposo e sorridendo (a e b), aspetto post operatorio a riposo e sorridendo (c e d). (Bianchi, 2010).*

Questa attivazione muscolare successiva al digrignare i denti è dovuta dal fatto che il nervo masseterino, il quale viene ricavato da un ramo del nervo trigemino, è implicato nel reclutamento della muscolatura necessaria per il morso, attivando il muscolo massetere

(Bianchi, Copelli, Ferrari, Ferra & Sesenna, 2010). Tuttavia è bene specificare come i pazienti con paralisi bilaterale e che necessitano di un innesto del nervo masseterino tendono ad avere minore tono muscolare a riposo ed una mancanza di spontaneità nella produzione delle espressioni facciali emotive (Zuker, 2015).

Lo scopo dei trattamenti chirurgici è quello di donare una simmetria al viso sia a riposo, sia in movimento, migliorare la chiusura della bocca ed il linguaggio (ibidem). Tali aspetti sono particolarmente importanti al fine di ridurre il disagio psicologico e sociale che spesso le persone con paralisi facciale vivono. Proprio per questo motivo sottoporsi ad un tale trattamento chirurgico rappresenta una possibilità per i pazienti di migliorare la propria qualità di vita, aumentando non solo la propria autostima ma anche con un incremento della socializzazione e quindi dei rapporti sociali dei pazienti (Gasteratos, 2021).

Il successo di tecniche chirurgiche, quali il trasferimento del muscolo gracile, sono state valutate a lungo termine, al fine di osservare se i miglioramenti presenti in fase post-operatoria potessero essere stabili nel tempo o meno. Specificatamente, sembrerebbe che l'innesto del nervo controlaterale oppure tramite innesto del nervo masseterino non ha prodotto particolari differenze nell'outcome, sottolineando come l'origine dell'innervazione motoria non differenzi i risultati del trattamento (Bianchi et al., 2020). Inoltre parrebbe che il trattamento con innesto del nervo masseterino produca un'attivazione eccessiva della muscolatura, aspetto che deve essere trattato in fase di riabilitazione fisioterapica e logopedica, al fine di consentire al paziente un maggiore controllo sull'attivazione muscolare (ibidem). I risultati del trattamento della paralisi facciale nella MSB sono ottimali, garantendo una buona simmetria facciale durante la produzione di espressioni facciali, massimizzata quando l'intervento viene effettuato prima dei 6 anni di età, ma comunque eseguibile anche in età più avanzata (Harrison, 2005).

A seguito del trattamento chirurgico è necessario che il paziente venga sottoposto ad altri trattamenti che consentano il rafforzamento muscolare e la gestione dell'attivazione muscolare.

Una delle ultime tecniche di neuroriabilitazione dopo smile surgery è la FIT-SAT, proposta da Ferrari e colleghi nel 2017 e approfondito successivamente da De Stefani e colleghi (2021), il quale ha come scopo quello di ottenere un'attivazione muscolare atta a produrre espressioni facciali, senza la necessità di digrignare i denti. Il protocollo si esegue in ambito domiciliare, per un periodo minimo di 6 mesi e si basa sul meccanismo di azione-osservazione. Il FIT-SAT è composto da una serie di video di 3 secondi in cui si presenta un'espressione di sorriso, che deve essere imitato dal paziente. Nello stesso momento in cui avviene l'imitazione facciale, al

paziente è richiesto di attivare la muscolatura della mano, serrandola in un pugno, in questo modo si ottiene una contrazione simultanea della mano e della bocca. Il protocollo viene suddiviso in due fasi: la prima fase prevede esercizi di tipo unilaterale, mentre la seconda fase inserisce esercizi che richiedono l'attivazione della muscolatura bilateralmente (Vedi figura 8). Nella fase iniziale, tipicamente a partire da 8 settimane dall'intervento, i pazienti eseguono il trattamento con cinque ripetizioni per tre serie. Successivamente e con il progredire dei risultati, ai pazienti viene data la consegna di aumentare le ripetizioni (fino a 10 consecutive) ed incrementando il tempo di mantenimento dell'espressione per almeno 3 secondi. Il passaggio agli esercizi bilaterali avviene a seguito di una valutazione logopedica, la quale fornirà indicazioni circa la capacità del paziente di attivare la muscolatura facciale senza la necessità di contrarre la mano. Se il paziente ottiene una buona capacità di reclutamento muscolare, allora inizia la seconda fase, la quale ha come scopo il miglioramento nel controllo e l'allenamento della muscolatura facciale. Gli esercizi si compongono di sorrisi accennati oppure di sorrisi che impiegano al massimo la muscolatura, in modo tale da allenarne la forza di contrazione. A seguito dell'utilizzo del protocollo emergono due risultati principali: anzitutto un miglioramento della simmetria facciale durante il sorriso, consentendo inoltre un maggiore controllo sull'attivazione muscolare anche in contesti sociali (De Stefani et al., 2022), oltre ad evitare al paziente esercizi di fronte allo specchio, metodica poco apprezzata (De Stefani et al., 2021).



Figura 16. Protocollo FIT-SAT (De Stefani et al., 2022)

## ***5. Implicazioni nel riconoscimento delle espressioni facciali***

Come chiarito in precedenza, la sindrome di Moebius presenta come caratteristica principale la mancanza di espressioni facciali, causata da una paralisi unilaterale o bilaterale conseguente

alla compromissione dei nervi cranici VI e VII (Carta et al., 2021). Tale caratteristica comporta quindi numerose difficoltà in ambito sociale, in quanto le espressioni facciali prevedono l'attivazione del VII nervo cranico che consente il movimento della bocca e quindi dell'espressione emotiva (Zuker, 2015). Alla luce di quanto affermato nel primo capitolo del presente elaborato, la simulazione sensomotoria sarebbe implicata nel riconoscimento delle espressioni facciali emotive, ma rappresenterebbe un meccanismo limitato nei pazienti con sindrome di Moebius. Tale sindrome, prevedendo l'incapacità totale o parziale di attivazione muscolare e riducendo (o annullando) la mimica facciale, sarebbe accompagnata da difficoltà nella discriminazione delle espressioni facciali emotive (Sessa et al., 2022). Durante le interazioni sociali avviene, tra gli individui, uno scambio emotivo, tramite la produzione di espressioni facciali esplicative dello stato emotivo in cui si trova la persona. Tale esplicitazione produce l'attivazione di risposte spontanee date dal reclutamento dei muscoli necessari per riprodurre l'espressione facciale osservata nell'altro, tramite un meccanismo denominato "mimetismo facciale" (Dimberg & Thunberg, 2012), il quale sarebbe implicato nella discriminazione dell'emozione espressa tramite il volto (Oberman, Winkielman & Ramachandran, 2007). Il presente meccanismo di riconoscimento farebbe parte del cosiddetto "sistema dei neuroni specchio", ossia un processo per il quale osservando una persona che esegue un'azione, si produce un'attivazione della corteccia motoria anche nell'osservatore, come se fosse lui stesso ad eseguirla (Buccino, Binkofski & Riggio, 2004). A questo punto viene spontaneo domandarsi in che modo le persone con sindrome di Moebius riescano a riconoscere le espressioni facciali emotive degli altri e se siano effettivamente in grado di ottenere una discriminazione in linea con quella effettuata da individui sani. Attualmente sono ancora limitati gli studi che indagano la presenza di tale meccanismo nei pazienti MBS, principalmente a causa della rarità della sindrome. Recentemente, nel 2019, uno studio di De Stefani e colleghi si è preposto di indagare in che modo la paralisi facciale indotta dalla sindrome di Moebius possa andare a interferire nel processo di riconoscimento delle espressioni facciali emotive. L'esperimento comprendeva 26 partecipanti, di cui otto individui MBS di età media di 9 anni e 18 bambini facenti parte del gruppo di controllo. Gli stimoli erano composti da videoclip di 4 secondi di durata, nei quali potevano comparire quattro volti differenti, che partivano da un'espressione facciale neutra per poi modificarsi in un'espressione prototipica di rabbia, disgusto, sorpresa, felicità oppure mantenere l'espressione neutra. Il compito dei partecipanti era di premere un pulsante non appena riuscivano a discriminare l'espressione espressa sul volto presentato. I risultati esprimono come non vi siano particolari differenze tra il gruppo di controllo ed il gruppo di individui MBS per quanto riguarda la discriminazione di

espressioni facciali emotive, seppure i pazienti con sindrome di Moebius abbiano la tendenza a rispondere con minore accuratezza rispetto ai controlli sani. L'ipotesi del gruppo di ricerca di De Stefani e colleghi (2019) riguarda proprio il possibile utilizzo di strategie cognitive differenti per tentare di compensare il meccanismo di simulazione, tramite ad esempio la creazione di regole che possano aiutare i pazienti a discriminare le emozioni espresse degli altri. Occorre sottolineare come nei casi di paralisi facciale congenita possano verificarsi dei fenomeni di neuroplasticità attraverso i quali è possibile compensare la difficoltà iniziale e trovare meccanismi nuovi per poter ovviare ai meccanismi danneggiati (Eldeman & Gally, 2001). Proprio partendo da tale considerazione, è possibile che i pazienti con MBS possiedano delle modalità di attivazione neurale differenti durante il processo di riconoscimento delle emozioni, come se si delineasse una rete alternativa in grado di compensare le difficoltà congenite presenti in tali individui (Sessa et al., 2022). A sostegno di tale ipotesi, lo studio condotto da Sessa e colleghi nel 2022 comprendeva un totale di 15 partecipanti adulti, di cui sette individui con MBS ed otto partecipanti di controllo, ai quali era richiesto di osservare 11 stimoli che potevano rappresentare volti e stimoli animali (condizione di controllo). All'analisi comportamentale emerge come i tempi di reazione (RT) differiscano nei due gruppi e nelle stimolazioni presentate: i pazienti MBS mostrano dei RT più rapidi per gli stimoli raffiguranti degli animali, mentre i partecipanti di controllo erano più veloci nel discriminare gli stimoli rappresentanti dei volti. Inoltre, analizzando i dati provenienti dall'elettroencefalografia, parrebbero distinguibili differenti intervalli temporali nei due gruppi per la discriminazione dei volti. Anzitutto il gruppo di controllo rispondeva con dei picchi di attivazione che andavano da 112 a 152 ms e poi da 168 a 208 ms, tali finestre temporali sono compatibili con P1 e N10 (ERP implicati nei processi di riconoscimento del volto). Per ciò che concerne invece i paziente MBS, essi mostrerebbero uno spostamento in avanti delle finestre di attivazione con picchi da 180 a 256 ms (assimilabile all'attività della N170, seppur leggermente ritardata, con attivazioni maggiori per i volti rispetto a stimoli animali) e successivamente da 256 a 332 ms. Una seconda chiave di lettura riguarda le aree implicate nel processo di riconoscimento dei volti: il gruppo di controllo mostra l'attivazione del giro frontale inferiore sinistro, della corteccia premotorie, dell'area supplementare motoria e corteccia cingolata anteriore sinistra, con una particolare attività del solco temporale superiore destro e della corteccia orbitofrontale sinistra durante la presentazione di volti con espressioni facciali. Al contrario i pazienti con MBS rivelano un'attività per gli stimoli di espressioni facciali prevalente nel polo temporale destro, nella corteccia orbitofrontale bilaterale e nel giro temporale anteriore medio ed inferiore destro. Tali risultati sembrano confermare l'ipotesi che gli individui MBS possano compensare le difficoltà

nell'utilizzo della simulazione sensomotoria attraverso l'attivazione di una via differente nel riconoscimento delle espressioni facciali (Sessa et al., 2022).

## **Capitolo 3 – Il progetto sperimentale: analisi dei dati e risultati**

Il progetto di ricerca è stato possibile grazie ad una collaborazione tra l'Università e l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma (Referente: Prof. Pier Francesco Ferrari), e l'Azienda Ospedaliero-Sanitaria di Padova (Referente: Prof. Stefano Masiero, UOC di Neuroriabilitazione). Il progetto è stato accolto e finanziato dalla Fondazione CARIPARO su Bando di Ricerca Scientifica d'Eccellenza 2021.

Lo studio si propone di investigare se sia presente una difficoltà nel riconoscimento delle espressioni facciali emotive, siano esse più prototipiche (intense, definite) o più sottili, in pazienti con Sindrome di Moebius (di età compresa tra i 18 e i 66 anni).

### ***1. Ipotesi sperimentali***

Precedentemente si è discusso di come la simulazione sensorimotoria contribuisca a elaborare in maniera corretta le espressioni facciali espresse durante uno scambio comunicativo, attraverso l'attività spontanea dei muscoli facciali (Rychlowska et al., 2014). Tale attivazione muscolare consentirebbe di riprodurre le espressioni facciali osservate, consentendo in questo modo di ottenere un riconoscimento delle emozioni esplicitate (De Stefani et al., 2019). Conseguentemente, un blocco della mimica facciale produrrebbe una difficoltà nell'imitare l'espressione facciale, andando in questo modo a inficiare l'accuratezza nel riconoscimento dell'emozione provata dall'altro (Wood, Lupyan, Sherrin & Niedenthal, 2016). In tal senso, la Sindrome di Moebius rappresenta una condizione clinica adeguata per poter esaminare il ruolo della mimica facciale e della simulazione sensorimotoria nella corretta discriminazione delle espressioni facciali emotive. Tale sindrome, come chiarito nel capitolo precedente, produce una paralisi facciale congenita, offrendo una condizione di compromissione della mimica facciale sin dalla nascita e consentendo in questo modo di valutare se, ed eventualmente in che misura, sia presente un'influenza della simulazione sensorimotoria nel riconoscimento di emozioni veicolate dal volto.

Sulla scia di tali premesse, lo scopo del presente studio è da rintracciarsi quindi nel confrontare le prestazioni, nonché l'attività cerebrale, di partecipanti con Sindrome di Moebius e partecipanti di controllo (i quali venivano accoppiati ad un paziente in base ad età, scolarità e genere), al fine di verificare se fosse presente un'influenza della mimica facciale e della simulazione sensorimotoria nel processo di riconoscimento delle espressioni facciali emotive.

Nello specifico, secondo una delle ipotesi proposte, la simulazione sensorimotoria congiuntamente alla mimica facciale, dovrebbero produrre, dal punto di vista delle risposte comportamentali, una differenza nelle prestazioni tra i due gruppi (MBS vs Controllo), che si rifletta sia in termini di accuratezza che di intensità percepita. Nello specifico ci si attende che: 1) i partecipanti del gruppo MBS, rispetto al gruppo di controllo, abbiano una percezione delle emozioni come meno intense; 2) i partecipanti con Sindrome di Moebius sarebbero meno accurati nel riconoscimento delle espressioni facciali, rispetto al gruppo di controllo. In particolare ci si aspetta che questa differenza nell'accuratezza sia maggiore per le espressioni facciali non prototipiche (Jerusalem Facial Expressions of Emotion - JeFE; Yitzhak et al., 2017), mentre sia minore per le espressioni facciali prototipiche (Amsterdam Dynamic Facial Expression Set - ADFES; Schalk et al., 2011).

Per ciò che riguarda invece il punto di vista neurale, e quindi rispetto al segnale EEG, lo scopo riguarda il voler valutare se, e in che modo, siano presenti delle variazioni nella desincronizzazione del ritmo alpha/Mu (osservabile nella banda 8-13 Hz; Moore & Franz, 2017), durante la presentazione di espressioni facciali. Specificatamente, le ipotesi interessano due aspetti principali: 1) una differenza in base al dataset utilizzato (ADFES vs JeFEE); 2) una differenza attesa tra i due gruppi (MBS vs Controllo).

In merito alla prima ipotesi, lo scopo era di valutare se fosse presente una variazione nella desincronizzazione del ritmo alpha/Mu, in risposta alle differenti tipologie di espressioni facciali presentate. Nello specifico, le espressioni facciali impiegate fanno parte di due tipologie di dataset: emozioni espresse in maniera più prototipica ed intensa (dataset ADFES), oppure in maniera più sottile, ambigua e meno prototipica (dataset JeFEE). L'ipotesi attesa è che sia presente una maggiore desincronizzazione del ritmo alpha/Mu, e quindi un maggiore coinvolgimento della simulazione sensorimotoria, per espressioni contenute nel dataset JeFEE. Al contrario, ci si aspetta una minore desincronizzazione del ritmo alpha/Mu, che rifletterebbe una minore coinvolgimento del meccanismo di simulazione sensorimotoria per le espressioni facciali contenute nel dataset ADFES.

Congiuntamente all'ipotesi precedente, ci si aspetta che i partecipanti MBS presentino una minore desincronizzazione del ritmo alpha/Mu, indipendentemente dal dataset impiegato, rispetto ai partecipanti sani di controllo. Tale ipotesi è da ricondursi alla compromissione della mimica facciale, e quindi del meccanismo di simulazione sensorimotoria.

## ***2. Metodologia***

### *2.1 Partecipanti*

Il presente studio ha visto coinvolti un totale di 18 partecipanti adulti, di cui 9 con Sindrome di Moebius (Gruppo MBS: 4 M e 5 F), reclutati grazie alla collaborazione dell'Associazione italiana Sindrome di Moebius (AISMo) e l'Unità Operativa di Chirurgia Maxillo-Facciale Dipartimento Testa & Collo dell'Università di Parma.

I criteri di inclusione per i partecipanti MBS riguardavano il possesso di una diagnosi certificata di paralisi facciale, sia essa di tipo unilaterale o bilaterale. Per ciò che riguarda i 9 partecipanti di controllo, sono stati reclutati attraverso una pubblicizzazione avvenuta tramite canali social e volantini. I partecipanti sani di controllo sono stati selezionati abbinandoli per età, genere, scolarità ed etnia ai partecipanti MBS (range di tolleranza di 2-3 anni di differenza per scolarità ed età).

I criteri di esclusione nella selezione dei partecipanti (sia gruppo MBS sia di controlli sani) sono relativi all'eventuale presenza di una patologia psichiatrica e fisica nel momento della raccolta dei dati e/o di seguire un trattamento farmacologico con sostanze psicotrope, inoltre nessuno dei partecipanti presentava disabilità intellettiva né altri disturbi di tipo psicologico o neuropsicologico. I partecipanti riportavano una visione ottimale, prevedendo in alcuni casi l'utilizzo di occhiali o lenti a contatto.

La raccolta dei dati si è svolta presso il Laboratorio di Elettroencefalografia del DPSS al primo piano del Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione dell'Università di Padova. Per ciascun partecipante è stata descritta in maniera accurata l'intera procedura sperimentale, secondo la dichiarazione di Helsinki, ed ognuno ha preso visione e firmato il consenso informato scritto. Inoltre è previsto un rimborso spese forfettario in merito agli spostamenti effettuati per raggiungere la sede dell'esperimento, ossia l'Università degli Studi di Padova. Il presente studio ha avuto l'approvazione del Comitato Etico dell'Università di Padova.

### *2.2 Valutazione neuropsicologica e fisioterapica*

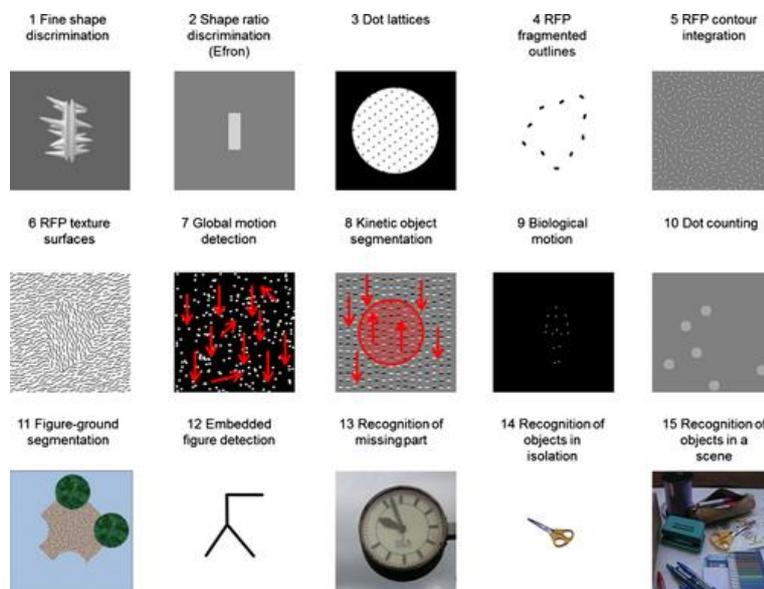
Al fine di escludere eventuali variabili confondenti, sia i partecipanti di controllo che MBS, sono stati sottoposti a due valutazioni: una neuropsicologica e una fisioterapica. L'assessment neuropsicologico comprende due questionari self-report, effettuati in una fase iniziale, e due

test computerizzati, svolti in un momento successivo al task sperimentale. Tale fase è necessaria al fine di escludere eventuali variabili interferenti quali tratti autistici, alessitimici o la presenza di deficit di elaborazione percettiva, come le possibili cause dei deficit di riconoscimento delle espressioni facciali emotive ipotizzati. Il primo questionario sottoposto ai partecipanti era la Toronto Alexithymia Scale (TAS-20; Taylor, Bagby & Parker, 1992) utilizzato per la valutazione di possibili tratti alessitimici presenti nei partecipanti. L'alessitimia è una condizione che compromette la capacità degli individui di riconoscere in maniera adeguata le emozioni provate in prima persona, provocando una riduzione nella consapevolezza delle proprie emozioni e una difficoltà nel discriminare correttamente le emozioni provate, con conseguentemente una comunicazione inadeguata dei propri sentimenti (Nemiah, Freyberger & Sifneos, 1976). L'eventuale presenza di tale disturbo sarebbe quindi motivo di incomprensioni nell'interpretazione dei risultati, in quanto le eventuali risposte inadeguate potrebbero essere ricondotte al tratto alessitimico e non da difficoltà nella discriminazione delle espressioni facciali. Il questionario autovalutativo è composto da 20 item, tra i quali si possono ritrovare “Sono spesso confuso/a circa le emozioni che provo” piuttosto che “Mi è difficile descrivere quello che provo per gli altri”, a cui si deve rispondere con una scala Likert da 1 a 5 che esprime il grado di accordo (1= non sono per niente d'accordo, 5=sono completamente d'accordo).

Il secondo questionario autovalutativo era l'Autism Spectrum Quotient (AQ), che consente di quantificare l'eventuale presenza di tratti autistici (Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin, & Clubley, 2001). Prevede 50 item, suddivisi in cinque sottoscale ognuna da 10 item, che valutano domini come la comunicazione, le abilità sociali, la capacità immaginativa, l'attenzione ai dettagli ed infine il cambio di attenzione, ossia tutti domini coinvolti nei disturbi dello spettro autistico (Ruzich et al., 2015). Il questionario prevede quindi 50 domande, con quattro alternative di risposta che vanno dal massimo accordo (assolutamente d'accordo) al minimo grado di accordo (assolutamente in disaccordo). Alcuni esempi di domande possono essere “Trovo le situazioni sociali semplici” piuttosto che “Trovo difficile capire le intenzioni delle persone”. Lo scoring delle domande prevede un sistema binario in cui il punteggio ottenibile può andare da 0 (minimo) a 50 (massimo).

L'assessment cognitivo prevede successivamente al task sperimentale, anche la somministrazione di due test computerizzati: Leuven-Perceptual Organization Screening Test (L-POST, Torfs et al., 2014) e l'Oxford Face Matching Test (OFMT, Stantic et al, 2021). Per quello che riguarda L-POST, si tratta di un test di screening breve (durata da 20 a 45 minuti),

da effettuare online, che valuta la “capacità di organizzazione percettiva”, ovvero l’abilità di categorizzare gli stimoli visivi in un insieme con elementi simili (Torfs, Vancleef, Lafosse, Wagemans & de-Wit, 2014). Tale test di screening è composto da 15 sottotest, ognuna di 5 elementi, che riflettono uno specifico processo di categorizzazione, tra questi ritroviamo il movimento globale, la segregazione figura-sfondo, l’integrazione tra sfondo e texture, il completamento di figura ed il raggruppamento di oggetti (Ding & Vancleef, 2022); come visibile in *Figura 17*. Il compito dei partecipanti è quindi quello di abbinare lo stimolo target all’alternativa più corretta (Vancleef et al., 2015). Il test offre uno screening affidabile e adeguato alla valutazione dell’abilità di organizzazione percettiva, senza andare ad indagare altre aree quali il linguaggio, le funzioni esecutive o la memoria (ibidem).

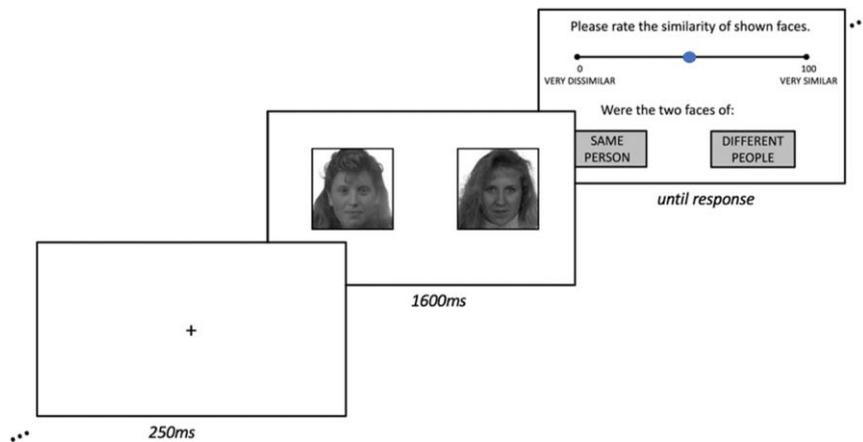


*Figura 17. Esempi dei 15 sottotest dell’L-POST (Vancleef et al., 2015).*

Infine, come ultimo test dell’assessment cognitivo, viene somministrato l’Oxford Face Matching Test (OFMT), ossia un test che valuta l’elaborazione del volto (Stantic et al., 2022). La somministrazione di tale test ai partecipanti, sia sani che MBS, appare necessaria al fine di escludere la possibilità che i partecipanti avessero delle difficoltà nell’elaborazione dei volti, le quali avrebbero un impatto anche sull’abilità di riconoscimento delle espressioni facciali emotive. Il test ha come scopo individuare le differenze interpersonali nell’elaborazione dei volti da prosopagnosia fino a prestazioni tipiche. Il test è strutturato in quattro blocchi: ognuno dei quali era composto da 50 trial, per un totale di 200 stimoli.

La somministrazione del test prevede la presentazione in contemporanea di una coppia di volti sottoforma di immagini in bianco e nero, le quali compaiono sullo schermo per un tempo di

1600 ms, a seguito del quale viene richiesto di indicare se i due volti appartenessero alla stessa persona o fossero di persone diverse, come riportato in *Figura 18*.



*Figura 18. Esempio del compito OFMT (Stantic et al., 2022).*

..\*\* Gli stimoli presentati potevano raffigurare volti con differente grado di somiglianza: due immagini della stessa persona potevano essere molto differenti a livello percettivo, mentre due immagini di volti appartenenti alla stessa

persona potevano risultare percettivamente molto differenti tra loro (Stantic et al., 2022b). Sono state inoltre inserite 10 prove utili per controllare il livello di attenzione durante l'esecuzione del test, tali prove prevedevano coppie di volti uguali (parentesi stesse immagini di un volto) oppure delle coppie di volti appartenenti a persone di genere differente (ibidem). Il punteggio ottenuto può andare quindi da 0 (minima corrispondenza) a 200 (massima corrispondenza) (Stantic et al., 2022b).

Accanto all'assessment cognitivo avviene la *valutazione funzionale e muscolare*, in questo caso tale fase viene prevista solamente ai partecipanti con sindrome di Moebius, mentre non è prevista per i controlli sani. La valutazione ha una durata di circa 30 minuti e prevede uno strumento e un questionario di autovalutazione: il Sunnybrook Facial Grading System e il Facial Disability Index (FDI).

Il primo è uno strumento che prevede la misura della severità della paralisi facciale riportata dai pazienti, calcolata con punteggi che vanno da 1 a 5, con un punteggio finale da 0 a 100 (in cui più basso è il punteggio ottenuto dal paziente, maggiore è la gravità della paralisi facciale). Il Sunnybrook Facial Grading System è un sistema di classificazione facciale che prevede la valutazione di tre ambiti: la simmetria facciale a riposo, la presenza di movimenti involontari (sincinesie) e i movimenti volontari (Neely, Cherian, Dickerson & Nedzelski, 2010). Accanto a questi ambiti, vengono valutate anche tre regioni facciali in condizione di riposo, ossia la posizione di occhi, guance e bocca, ed infine lo strumento prevede una valutazione circa la presenza di movimento volontario con o senza compresenza di sincinesia, prendendo in

considerazione cinque regioni facciali (sollevamento delle sopracciglia, arricciatura delle labbra, sorriso a bocca aperta, ringhio ed infine la chiusura lenta degli occhi). A seguito della valutazione, lo strumento consente di ottenere un punteggio sia della condizione a riposo del viso (statica), sia durante i movimenti muscolari (dinamica), con buona sensibilità, affidabilità e precisione dello strumento (ibidem).

Secondariamente al partecipante viene richiesto di compilare il Facial Disability Index (FDI), ossia un questionario di autovalutazione in merito alle limitazioni della paralisi facciale, sia dal punto di vista funzionale sia della loro implicazione nella qualità di vita della persona, comprese l'influenza sulle relazioni sociali (Özden, Tümtürk, & Sarı, 2022). Il questionario è composto da 10 item che possono essere distinte in due sottoscale: FDI-PHY, comprende 5 item sulla disabilità funzionale del paziente (come ad esempio mangiare, bere, praticare igiene orale, lacrimazione degli occhi e parlare) ed il FDI-SWB, ossia 5 item che indagano il benessere sociale ed emotivo del paziente (ad esempio ansia, irritabilità, tendenza ad isolamento, limitazione della vita sociale, problemi di sonno)(Pavese, Giordano, Dalla Toffola, Nardone & Franchignoni, 2022). Degli esempi di domande possono essere “Quanta difficoltà ha avuto nel bere da una tazza” oppure “Quante volte si è arrabbiato con le persone intorno a Lei”. Le risposte variano su una scala Likert da 0 a 6, ed il punteggio finale ha un range tra 0 (minimo ottenibile) e 100 (massimo ottenibile).

### ***3.Strumenti***

Gli stimoli presentati ai partecipanti erano 112 videoclip della durata di 6 secondi ognuno e raffiguranti dei volti che esprimevano differenti espressioni facciali emotive, presentate su volti di individui dell'area Mediterranea e del Nord Europa. Le espressioni presentate sono state selezionate da due dataset di espressioni facciali dinamiche: Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (ADFES; Schalk et al., 2011) e Jerusalem Facial Expressions of Emotion (JeFE; Yitzhak et al., 2017)(esempi di espressioni facciali contenute nei dataset visibile in *Figura 19*). Il primo di essi comprende un set di stimoli che raffigurano 648 espressioni emotive dinamiche, presentate sotto forma di videoclip di 5,5 s di durata, con nove possibili espressioni emotive standardizzate ed un'espressione neutra. Il secondo dataset, il JeFE, prevede invece dei videoclip di 10-12 secondi composti da sette diversi stati emotivi. Dal dataset ADFES sono state selezionate 7 espressioni facciali, composte da 6 emozioni di base (rabbia, disgusto, paura, felicità, tristezza e sorpresa) e l'espressione neutra. Nei videoclip sono state presentate da 4 diverse identità (due stimoli di volti femminili: F01 e F03; due volti maschili: M02 e M03). Per

ciò che riguarda il dataset JeFE, sono state selezionate 7 espressioni facciali, esibite da attori di 4 identità differenti (due stimoli di volti femminili: JF1 e JF2; due di volti maschili: JM1 e JM2). In conclusione, sono state presentate 8 identità diverse (4 ADFES e 4 JeFEE) per tutte e 7 le espressioni, riportando un totale di 56 prove per ciascuno dei due blocchi.

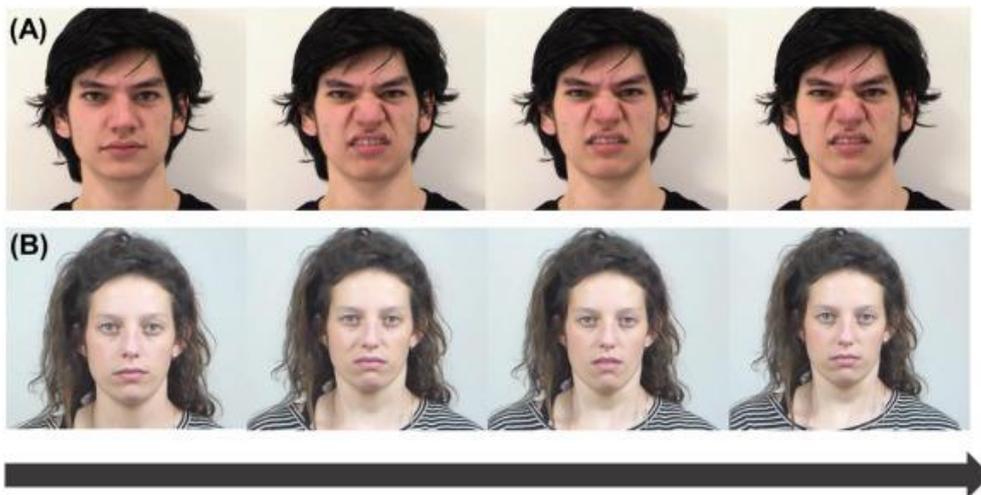


Figura 19. Esempi di stimoli presentati, appartenenti al dataset ADFES (A) e al dataset JeFEE (B) (Yitzhak et al., (2020).

### 3.1 Materiali - Geneva Emotion Wheel (GEW)

Per poter valutare la capacità dei partecipanti di discriminare le emozioni presentate visivamente tramite i volti, ai partecipanti viene somministrata la Geneva Emotion Wheel (GEW; Tran, 2004). La GEW rappresenta uno strumento utilizzato per analizzare la capacità di discriminazione delle emozioni da parte dei partecipanti, attraverso una valutazione self-report (Verroca, de Rienzo, Gambarota & Sessa, 2022). La GEW versione 1.0 prevede 16 termini che indicano le emozioni, disposti in posizione circolare (vedi Figura 20). Per ogni emozione è associato un colore corrispondente, per ognuno del quale sono presenti cerchi di dimensioni più ridotte che si riferiscono all'intensità dell'emozione discriminata, sino a raggiungere il centro che rappresenta un punto di neutralità: più si va dall'esterno verso l'interno, più decresce l'intensità dell'emozione (Sherer, Shuman, Fontaine & Soriano, 2013). Inoltre le emozioni sono suddivise verticalmente, posizionando le emozioni positive sul lato destro della ruota, mentre le negative si trovano nel lato sinistro (Li & Mao, 2012). La disposizione delle emozioni sulla ruota prevede una suddivisione attraverso due assi principali: 1) valutazione alta/bassa di controllo; 2) una valutazione positiva/negativa dell'emozione (come visibile in figura ; Li & Mao, 2012).

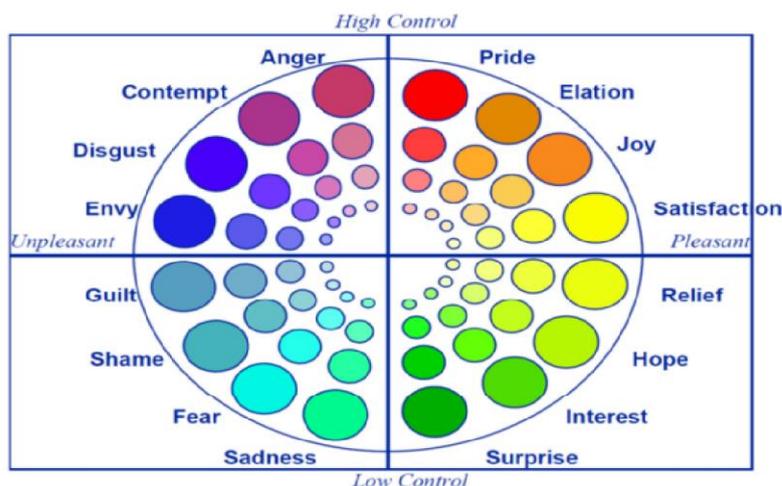


Figura 20. Rappresentazione GEW versione 1.0 (Sacharin et al., 2012).

### 3.3 Registrazione EEG

Il presente studio prevede la raccolta di dati attraverso un'elettroencefalografia ad alta densità (hdEEG), utilizzato il sistema Brain Products con cuffie R-Net. Tale tecnica consente una raccolta di dati relativi ai cambiamenti dell'attività cerebrale durante lo svolgimento del task, consentendo un'elevata risoluzione temporale e, per via del numero cospicuo di elettrodi utilizzati (128), è possibile anche ottenere una buona risoluzione spaziale. L'utilizzo di cuffie R-Net (elastiche) consente di raccogliere i dati in maniera non invasiva, evitando il trattamento della cute tramite tecniche abrasive, l'utilizzo di un gel conduttore o altre sostanze. Inoltre rispetta i criteri stipulati nei protocolli di sicurezza in vigore nei paesi europei (CEI) e gli standard di sicurezza internazionali (ISO 13485:2003). L'applicazione della cuffia prevede una preliminare immersione in una soluzione salina (un cucchiaino e ½ di sale KCl ed un cucchiaino di baby shampoo in 1.5 L di acqua) per almeno 15 minuti, controllando che la posizione dell'elettrodo Cz corrispondesse con il punto individuato in fase di misurazione della circonferenza. A seguito dell'applicazione della cuffia, veniva effettuata una fase di verifica della qualità del contatto di ogni elettrodo con la cute (impedenza), valutata mantenendo le impedenze entro un valore tra 0-50 kΩ per ogni elettrodo. A questo punto veniva richiesto al partecipante di limitare i movimenti oculari e del capo durante lo svolgimento del compito, in modo tale da poter ridurre il numero di artefatti. Solo successivamente veniva effettuata la registrazione del segnale EEG, la quale prevedeva una fase di registrazione della baseline (durata di 5 minuti). Dal segnale ottenuto è prevista la seguente serie di operazioni: correzione

dei movimenti oculari, ispezione visiva delle epoche e selezione di quelle idonee su cui calcolare i valori di potenziale medi per ciascuna condizione sperimentale (averaging), computazione della forma d'onda corrispondenti ai valori di potenziale medi di tutti i partecipanti per ciascuna condizione sperimentale (grand averaging). L'eventuale esclusione di partecipanti a seguito della raccolta dati è da rintracciarsi nell'eccessivo numero di artefatti oppure nella qualità del segnale.

#### ***4.Procedura sperimentale***

A seguito dell'arrivo del partecipante in laboratorio si procede con il rilascio del consenso informato, in modo tale che il partecipante prenda visione di come si svolgerà l'intera procedura. Successivamente avviene la misurazione della circonferenza cranica, in maniera tale da individuare correttamente la dimensione della cuffia EEG più idonea per il partecipante. Essendo necessario un tempo di immersione della cuffia EEG di 15 minuti, si impiega tale tempo per la somministrazione, effettuata al partecipante dei questionari di valutazione cognitiva (TAS e AQ) per un durata di circa 30 minuti. Esclusivamente per i partecipanti MBS, è prevista la valutazione muscolare e funzionale effettuata dalla fisioterapista, la quale impiega lo strumento ed il questionario precedentemente discussi (Sunnybrook Facial Grading System e Facial Disability Index) della durata anch'essa di 30 minuti circa. A questo punto si è proceduto con la registrazione EEG, durante cui i partecipanti hanno eseguito il compito di discriminazione delle emozioni. Vista le problematicità dei pazienti MBS nei movimenti oculari di abduzione, l'esperimento prevede una croce di fissazione iniziale, della durata di 500 ms, a seguito della quale viene presentato il primo videoclip raffigurante un'espressione facciale (appartenente al dataset ADFES o JeFE), che persiste per un tempo di 6000/10000 ms. Successivamente compare la prima ruota delle emozioni (GEW), in cui i partecipanti devono selezionare l'emozione discriminata e il livello di intensità percepito (*vedi Figura 21*), stabilendo 20 ms come tempo massimo di risposta. Per la somministrazione del compito sperimentale è stato utilizzato il software PPsychopy3 (versione 2.0.10.242; Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). Essendo previsto un tempo di circa 120 minuti per lo svolgimento dell'intera sessione sperimentale, per i partecipanti sono state preventivate delle pause.

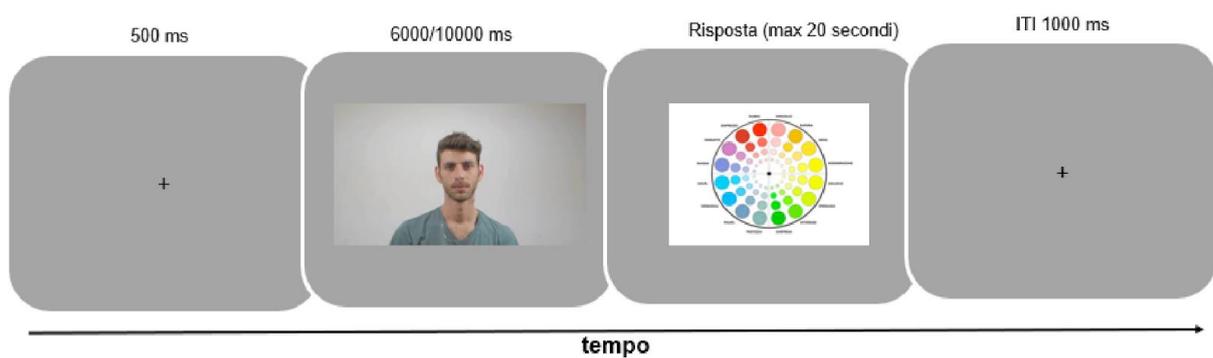


Figura 21. Esempio di un trial sperimentale: punto di fissazione centrale, presentazione di un videoclip raffigurante un'espressione dinamica del dataset Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (ADFES) o Jerusalem Facial Expression of Emotion (JeFEE), infine successiva comparsa della GEW.

#### 4.1 Pre-processing del segnale EEG

Una volta raccolto il segnale elettroencefalografico, si è proceduto con l'utilizzo di EEGLAB 14.1.2b (Delorme & Makeig, 2004) per il suo pre-processamento. A questo punto viene applicato un filtro passa-alto (0,1 Hz) e poi il segnale è stato epocato tra -1500 e 6000 ms, partendo dall'inizio del video. Successivamente i dati epocalizzati vengono sottoposti ad un algoritmo automatico che consentisse il rilevamento degli artefatti e dei canali danneggiati durante il rilevamento del segnale, procedura effettuata con l'utilizzo di plugin TBT (Ben-Shachar, 2018), tramite EEGLAB.

L'impiego di tale algoritmo è stato necessario al fine di identificare tutti quei canali che superavano un'ampiezza media differenziale di  $250 \mu\text{V}$ , consentendo una successiva correzione del segnale. Inoltre, sono stati esclusi dall'analisi i canali identificati come "negativi" con più del 30% del totale delle epoche e con più di 10 canali negativi. Infine si sono selezionati, in maniera automatica, tutti i possibili canali piatti grazie all'uso del plugin Trimoutier EEGLAB, usando un limite inferiore a  $1 \mu\text{V}$ .

Attraverso l'uso di un'analisi delle componenti indipendenti (IC) (Stone, Porrill, Porter & Wilkinson, 2002), etichettate in maniera automatica usato il plugin IClablel (Pion-Tonachini, Kreutz-Delgado & Makeig, 2019), si è proceduto con la pulizia dei dati. Tra quelle individuate, le IC identificate come muscolo, cuore, occhio, rumore di rete o rumore di canale sono state definite come artefatti e quindi scartate, impiegando un livello di confidenza maggiore del 70%. A questo punto, le restanti componenti vengono proiettate nello spazio elettrodico, ottenendo

in questo modo è possibile delle epoche EEG più pulite. I canali risultati difettosi sono stati sottoposti ad un metodo di interpolazione, che ne consentisse la ricostruzione (Ferree, 2006). Da ultimo, i dati ottenuti sono stati referenziati alla media di tutti gli elettrodi, procedendo con la correzione della baseline, ottenuta sottraendo l'ampiezza media del segnale all'intervallo pre stimolo - target. L'analisi delle epoche pulite ottenute è stata eseguita tramite una short-time FFT (), la quale era guidata dallo scopo di quantificare la modulazione dell'energia spettrale presente nella banda alpha/Mu (8-13 Hz), ottenuta in seguito alla presentazione dello stimolo.

## 5. Analisi dei dati e risultati

### 5.1 Analisi dei dati comportamentali

Le risposte fornite dai partecipanti, riportate in *Figura 22* e in *Figura 23*, sono state distinte per gruppo (Gruppo MBS e Gruppo di Controllo), in base al dataset utilizzato ed infine è stata effettuata un'analisi selettiva per ogni emozione.

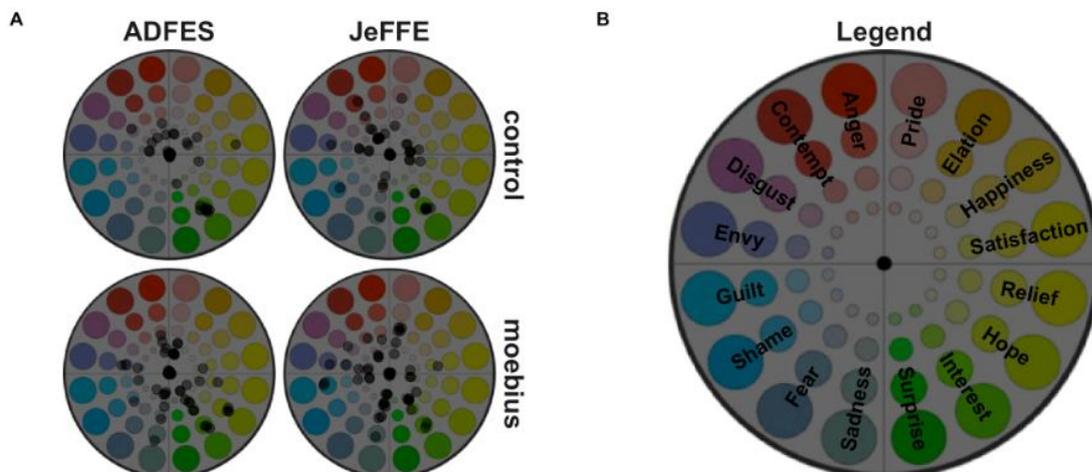


Figura 22. Legenda Geneva Emotion Wheel (B), risposte alle espressioni facciali neutre in base al gruppo e al dataset presentato (A).



Figura 23. Risposte dei partecipanti alla GEW 1 in base all'emozione presentata, al dataset usato e al gruppo.

Nello specifico, l'analisi dei risultati è stata guidata da due variabili principali, ossia l'accuratezza nella risposta e l'intensità percepita, con lo scopo di valutare l'effettiva presenza di differenze nella percezione di espressioni facciali emotive tra il gruppo MBS e il gruppo di Controllo.

### 5.1.1 Intensità percepita

L'intensità percepita dell'emozione presentata veniva espressa come la distanza euclidea tra la risposta data dal partecipante (emozione indicata sulla GEW) e il centro della GEW (misurata in pixel). Le risposte dei partecipanti potevano riguardare valori più vicini al centro, dimostrando un'intensità dell'espressione facciale più ridotta, oppure le risposte potevano riguardare valori più lontani dal centro, indicando una maggiore intensità per l'espressione facciale. Considerato che la GEW è centrata, quindi le coordinate del centro sono  $x = 0, y = 0$ , la distanza dal centro viene calcolata secondo l'equazione:

$$I_{ij} = \sqrt{x^2 + y^2}$$

Successivamente le risposte date dai partecipanti in riferimento all'intensità percepita sono state adattate secondo un modello lineare ad effetti misti (LMM). Infine, le risposte fornite in merito all'intensità percepita (espressa in pixel), presentavano una variabile dipendente (risposta dei partecipanti) e due predittori, indicati come: dataset utilizzato (ADFES vs JeFEE) e gruppo (MBS vs Controllo), oltre all'interazione tra essi. Inoltre sono stati calcolati i livelli di significatività sia per gli effetti fissi, sia per i casuali, utilizzando la funzione ANOVA, la quale

restituisce una tabella ANOVA di tipo III, con i vari livelli di significatività. Tutte le analisi sono state effettuate ricorrendo il pacchetto lme4 R (v1.1-33; Bates et al., 2015).

### 5.1.2 *Accuratezza*

Con il termine accuratezza si intende la percentuale di successo del partecipante nell'effettuare la categorizzazione, e quindi nel discriminare, l'emozione presentata. Per poter valutare una risposta come accurata, il partecipante deve quindi rispondere indicando correttamente la categoria di appartenenza dell'emozione presentata sotto forma delle espressioni facciali presenti nei videoclip. Nell'analisi dell'accuratezza non viene considerata l'espressione neutra, poiché indica unicamente l'espressione di un'intensità, ma non una categoria di emozioni.

L'accuratezza rappresenta una variabile binomiale (risposta corretta vs risposta errata), pertanto nell'analisi è necessario usare un modello lineare generalizzato ad effetti misti (GLMM), specificando come famiglia una distribuzione binomiale. Il modello prevede una variabile dipendente (accuratezza selettiva per ogni emozione), e due predittori: gruppo (MBS e Controllo) e dataset (ADFES vs JeFEE) e l'interazione tra questi due parametri. Inoltre, al fine di controllare la variabilità interindividuale, è stato inserito un effetto random.

Infine, attraverso l'utilizzo della funzione Anova, sono stati calcolati i diversi livelli di significatività per gli effetti fissi. L'uso di tale funzione consente, inoltre, di ottenere una tabella Anova (tipo III), nella quale sono riportati i livelli di significatività per ciascuna emozione. Al fine di poter effettuare tale analisi, è stato utilizzato il pacchetto Stats R package (v.4.3.0; R Core Team, 2012).

## 1.1 *Risultati comportamentali*

### 1.1.1 *Intensità percepita*

Per valutare l'intensità percepita è stata analizzata, per ogni espressione facciale emotiva presente nei videoclip, l'eventuale presenza di differenze tra gruppi, tra dataset utilizzati e/o interazioni tra essi.

In *Tabella 1* è possibile visionare le risposte riportate dai partecipanti.

Emotion	Group	Video <sub>ADFES</sub>	Video <sub>JeFEE</sub>	Delta <sub>intensity</sub>
anger	control	146.4601	145.7041	0.7560073
	moebius	147.2553	138.2175	9.0383477
disgust	control	170.1867	148.4714	21.7153817
	moebius	179.0557	144.4695	34.5862315
fear	control	161.9544	135.4686	26.4858502
	moebius	168.4066	127.4093	40.9972280
happiness	control	167.7905	153.8606	13.9299114
	moebius	169.9877	154.6269	15.3608643
sadness	control	150.1452	144.3409	5.8043331
	moebius	144.7280	127.2321	17.4958677
surprise	control	181.2869	146.0584	35.2284751
	moebius	173.2183	145.6686	27.5501888

Tabella 1. Intensità percepita dai partecipanti per le espressioni facciali appartenenti al dataset ADFES e JeFEE.

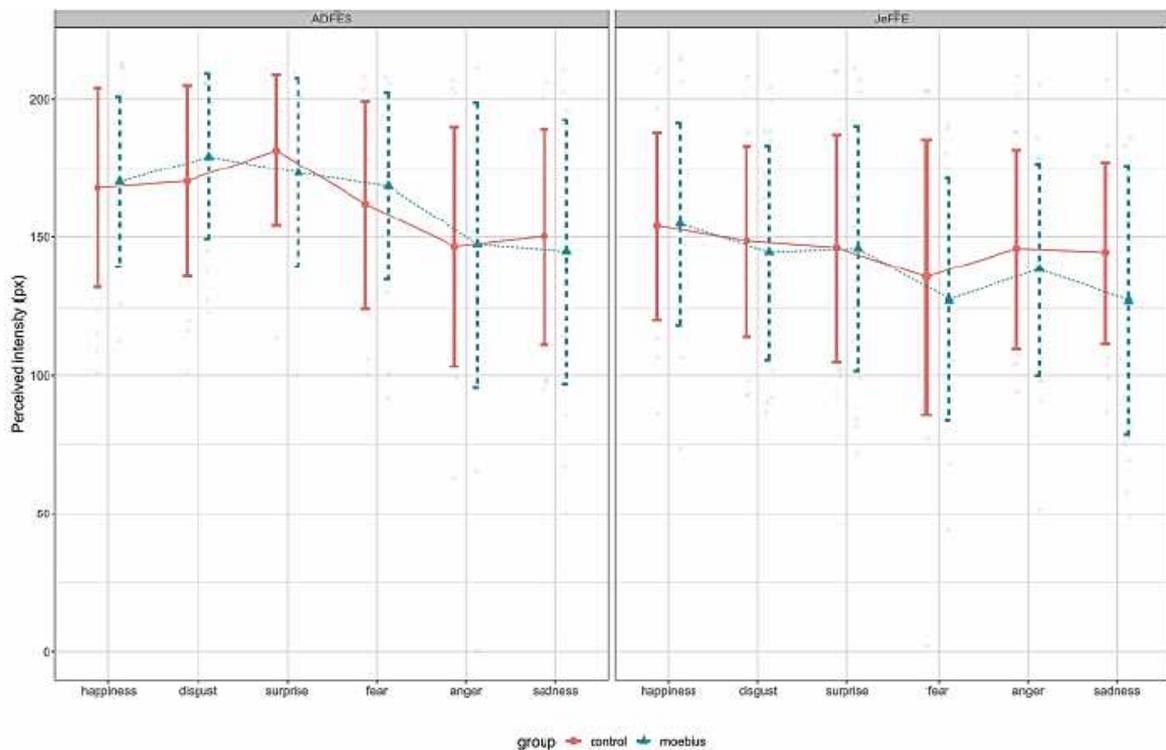


Figura 24. Media e deviazione standard dell'intensità percepita dai partecipanti per ciascuna emozione.

### *Sorpresa*

In merito all'emozione di sorpresa, è possibile osservare un main effect per il dataset  $\chi^2(1, N = 18) = 4.82, p < .05$ . Tale risultato indica come, indipendentemente dal gruppo (MBS vs Controllo), tutti i partecipanti hanno percepito l'emozione di sorpresa come meno intensa per le espressioni facciali contenute nel dataset JeFEE, rispetto a quelle ADFES.

### *Rabbia*

In merito all'emozione di rabbia, non sono presenti differenze significative nell'intensità percepita dai partecipanti.

### *Disgusto*

In merito all'emozione di disgusto, non sono presenti differenze significative nell'intensità percepita dai partecipanti.

### *Tristezza*

In merito all'emozione di tristezza, non sono presenti differenze significative nell'intensità percepita dai partecipanti.

### *Felicità*

In merito all'emozione di felicità, non sono presenti differenze significative nell'intensità percepita dai partecipanti.

### *Paura*

Contrariamente alle emozioni presentate precedentemente, per l'emozione di paura si osserva un effetto significativo per il dataset  $\chi^2(1, N = 18) = 8.89, p < .05$ . Tale risultato indica come, indipendentemente dal gruppo (MBS vs Controllo), tutti i partecipanti hanno percepito l'emozione di paura come meno intensa per le espressioni facciali contenute nel dataset JeFEE, rispetto a quelle ADFES.

### *Neutra*

Riguardo all'espressione facciale neutra, si osserva un effetto significativo per il dataset  $\chi^2(1, N = 18) = 8.92, p < .05$ . Tale risultato indica come, indipendentemente dal gruppo (MBS vs

Controllo), tutti i partecipanti hanno percepito l'espressione facciale neutra come meno intensa per le espressioni facciali contenute nel dataset JeFEE, rispetto a quelle ADFES.

### 1.1.2 Accuratezza

Nella tabella sottostante si espongono i risultati relativi ad ogni emozione mostrata ai partecipanti, suddivise inoltre sia per gruppo (MBS vs Controllo), sia per dataset utilizzato nella presentazione dei videoclip.

group	video_set	anger	disgust	fear	happiness	sadness	surprise
control	ADFES	0.82	0.81	0.68	0.65	0.70	1.00
	JeFFE	0.60	0.39	0.59	0.42	0.31	0.62
moebius	ADFES	0.74	0.65	0.70	0.74	0.75	0.96
	JeFFE	0.41	0.54	0.53	0.41	0.36	0.67

Tabella 2. Accuratezza nelle risposte dei partecipanti alla GEW1.

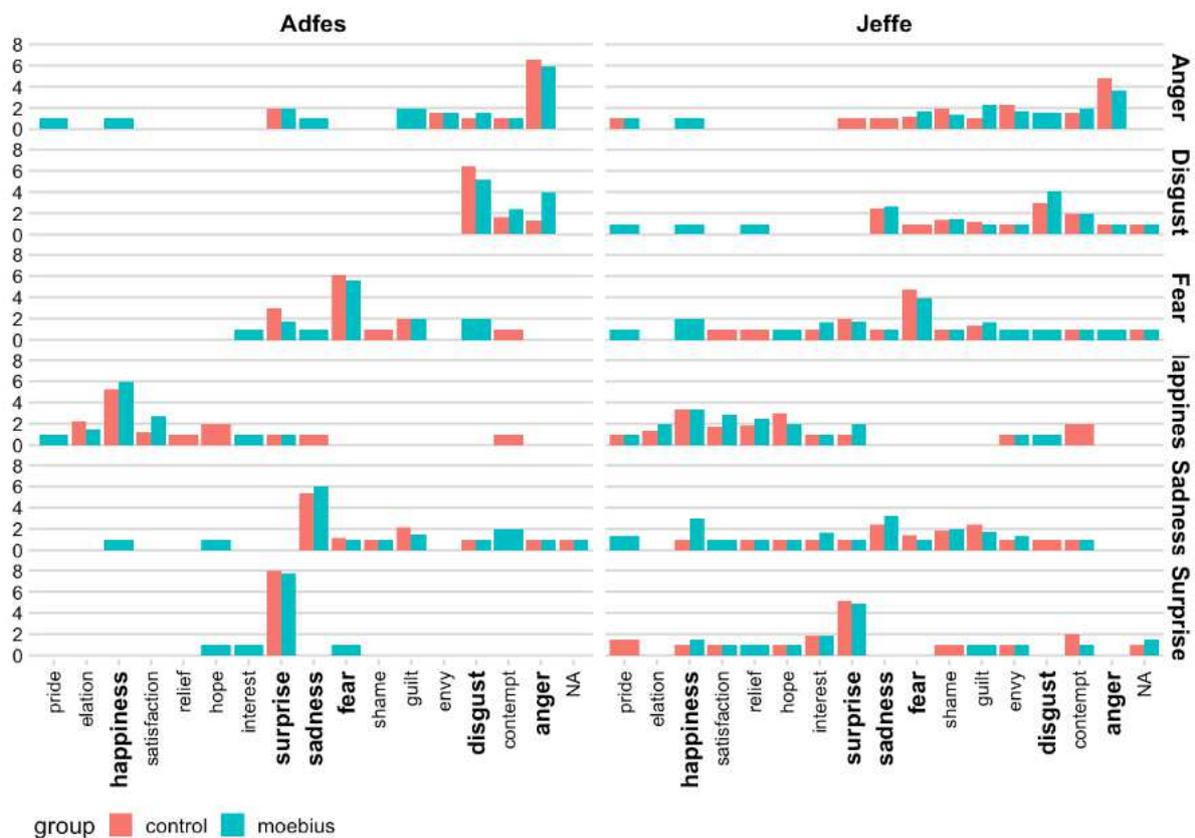


Figura 25. frequenze medie delle risposte alla GEW1 dei partecipanti. X = etichette GEW; Y = espressione facciale osservata. NA indica nessuna risposta.

### *Sorpresa*

Per quello che riguarda l'emozione di sorpresa, è possibile osservare un main effect riferito al dataset  $\chi^2(1, N = 18) = 40.43, p < .05$ . Tali risultati indicano come, indipendentemente dal gruppo (MBS vs Controllo), tutti i partecipanti hanno mostrato delle risposte di una maggiore accuratezza per le espressioni facciali di sorpresa contenute nel dataset ADFES.

### *Rabbia*

Anche nel caso dell'emozione di rabbia, è possibile osservare un main effect per il dataset  $\chi^2(1, N = 18) = 8.77, p < .05$ . Tali risultati indicano come, indipendentemente dal gruppo (MBS vs Controllo), tutti i partecipanti hanno mostrato delle risposte di una maggiore accuratezza per le espressioni facciali di rabbia contenute nel dataset JeFEE, rispetto a quelle appartenenti al dataset ADFES.

### *Disgusto*

Per l'emozione di disgusto, è possibile osservare un effetto significativo per il dataset  $\chi^2(1, N = 18) = 27.86, p < .05$ , un effetto significativo per il gruppo  $\chi^2(1, N = 18) = 5.84, p < .05$ ; oltre ad essere presente un'interazione significativa  $\chi^2(1, N = 18) = 7.29, p < .05$ . Indagando i confronti effettuati post-hoc, si evidenzia come i partecipanti di controllo mostrino una maggiore accuratezza, rispetto ai partecipanti MBS, nella discriminazione delle espressioni facciali di disgusto appartenenti a videoclip del dataset ADFES  $\chi^2(1, N = 18) = 5.61, p < .05$ .

### *Tristezza*

Per ciò che riguarda l'emozione di tristezza, essa produce un main effect per il dataset  $\chi^2(1, N = 18) = 20.11, p < .05$ . Indipendentemente dal gruppo dei partecipanti (MBS vs Controllo), essi producono risposte meno accurate nel riconoscere l'emozione di paura presentata nelle espressioni facciali appartenenti al dataset JeFEE, al contrario di quelle ADFES.

### *Felicità*

Per l'emozione di felicità, è possibile osservare un effetto significativo relativo al dataset  $\chi^2(1, N = 18) = 8.15, p < .05$ . In questo caso non è presente una differenza nelle risposte date dai due gruppi (MBS vs Controllo), tuttavia è possibile osservare come tutti i partecipanti mostrino una minore accuratezza nel discriminare l'emozione felicità nelle espressioni facciali facenti parte del dataset JeFEE, rispetto a quelle del dataset ADFES.

## *Paura*

Contrariamente alle emozioni discusse precedentemente, per l'emozione di paura non sono presenti degli effetti significativi nell'accuratezza delle risposte date dai partecipanti.

### *3.3 Analisi dei dati EEG*

Lo scopo che ha guidato l'analisi dei dati ottenuti dall'elettroencefalografia era di valutare se fossero presenti delle variazioni statisticamente significative nel ritmo alpha/Mu, relative al gruppo di interesse, al dataset utilizzato e alla tipologia di emozione presentata.

A tal proposito, nel modello di analisi GLMM sono stati inseriti come predittori: *emozione* (felicità, paura, rabbia, disgusto, sorpresa, tristezza, neutra), *dataset* (ADFES vs JeFEE), *gruppo* (MBS vs Controllo) ed *interazione tra essi*. È, inoltre, stato inserito un effetto random che consentisse di controllare la variabilità interpersonale.

Il calcolo dei livelli di significatività per gli effetti fissi è stato effettuato utilizzando la funzione di Anova, che consente di ottenere un'analisi della varianza (tipo III), successivamente corretta con il metodo Satterthwaite. Nell'effettuare le analisi è stato impiegato il pacchetto lme4 Re la libreria car (v1.1-33; Bates et al., 2015).

### *3.4 Risultati EEG*

Dall'analisi dei risultati, utilizzato il modello ed i predittori indicati precedentemente, emerge una prima lettura dei dati ottenuti.

Specificatamente, non sono emersi risultati statisticamente significativi nel confronto tra le varie emozioni. Al contrario, invece, è emersa un effetto principale statisticamente significativa del gruppi (MBS vs Controllo)  $F(1, 117756) = 5.42, p < 0.02$  e del dataset utilizzato (ADFES vs JeFEE)  $F(1, 8.6608) = 3.99, p < 0.05$ . In particolare, è emerso come i pazienti con MBS presentano una minore desincronizzazione del ritmo alpha/Mu, rispetto al gruppo di controllo, durante la visione delle espressioni facciali emotive ( $M_{diff} = 0.789$ ) e come la desincronizzazione del ritmo alpha/Mu sia maggiore per le espressioni presenti nel dataset JeFEE rispetto a quelle presenti nel dataset ADFES ( $M_{diff} = 0.350$ ).

Non emerge alcuna interazione tra il *gruppo* (MBS vs Controllo), il *dataset* (ADFES vs JeFEE) e il tipo di *emozione* (paura, rabbia, felicità, disgusto, sorpresa, tristezza e neutra). Escludendo in questo modo una possibile interazione tra i predittori, si è proceduto analizzando singolarmente, con due modelli identici, i due dataset (ADFES e JeFEE). In questo caso vengono utilizzati come predittori quindi solamente l'*emozione* (felicità, paura, rabbia, disgusto, sorpresa, tristezza, neutra) e il *gruppo* (MBS vs Controllo), inserendo inoltre un effetto random che consentisse di valutare la variabilità interindividuale.

Da tali confronti, in merito al dataset ADFES, non si riscontra nessun effetto significativo per l'*emozione* presentata né per l'interazione tra gruppo ed *emozione*. Al contrario è invece presente un effetto significativo per gruppo  $F(1, 13.2047) = 6.54$ ,  $p < 0.01$ . Non emerge alcun effetto significativo per quanto riguarda il dataset JeFEE.

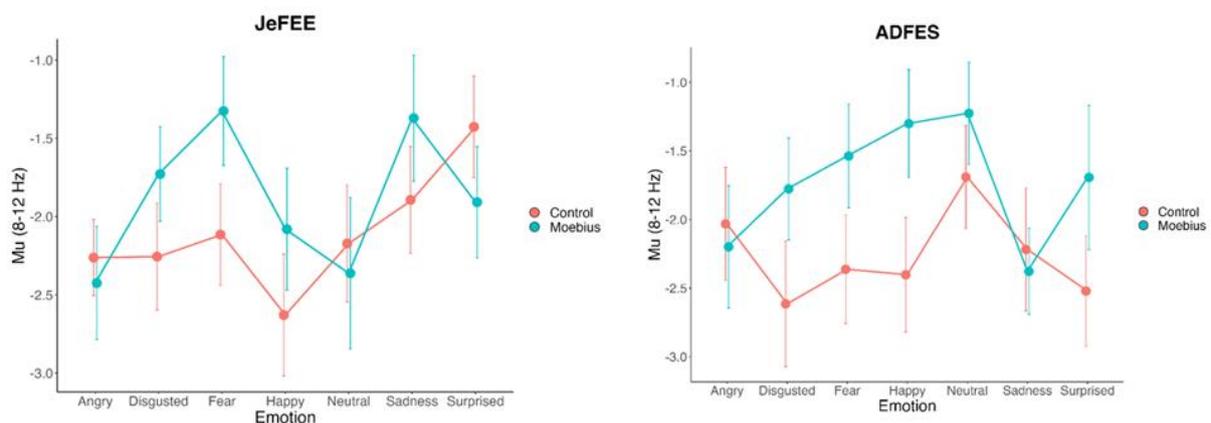


Figura 26. Grafico relativo alle variazioni del ritmo alpha/Mu (8-13 Hz), selettivamente per gruppo (MBS vs Controllo), dataset (ADFES vs JeFEE) ed *emozione* (in ordine: rabbia, disgusto, paura, felicità, neutra, tristezza, sorpresa).

Specificatamente, dai risultati si evince come il gruppo MBS presenti una minore desincronizzazione del ritmo alpha/Mu, durante la presentazione di espressioni facciali prototipiche, rispetto al gruppo di controllo ( $M_{diff} = 0.865$ ). Tale differenza è visibile nel grafico relativo al dataset ADFEF (vedi Figura 26), che esplicita come essa sia maggiormente accentuata per emozioni quali: disgusto, rabbia, felicità e sorpresa.

Di seguito, in Figura 27 e in Figura 28, si riportano le mappe spettrali relative alla banda alpha/Mu (8-13 Hz), evocate dallo stimolo presentato, distinte per *dataset* (ADFES vs JeFEE), *emozione* (tristezza, sorpresa, rabbia, disgusto, felicità, paura, neutra) e *gruppo* (Controllo vs

MBS), le quali riportano visivamente le differenze di desincronizzazione precedentemente discusse.

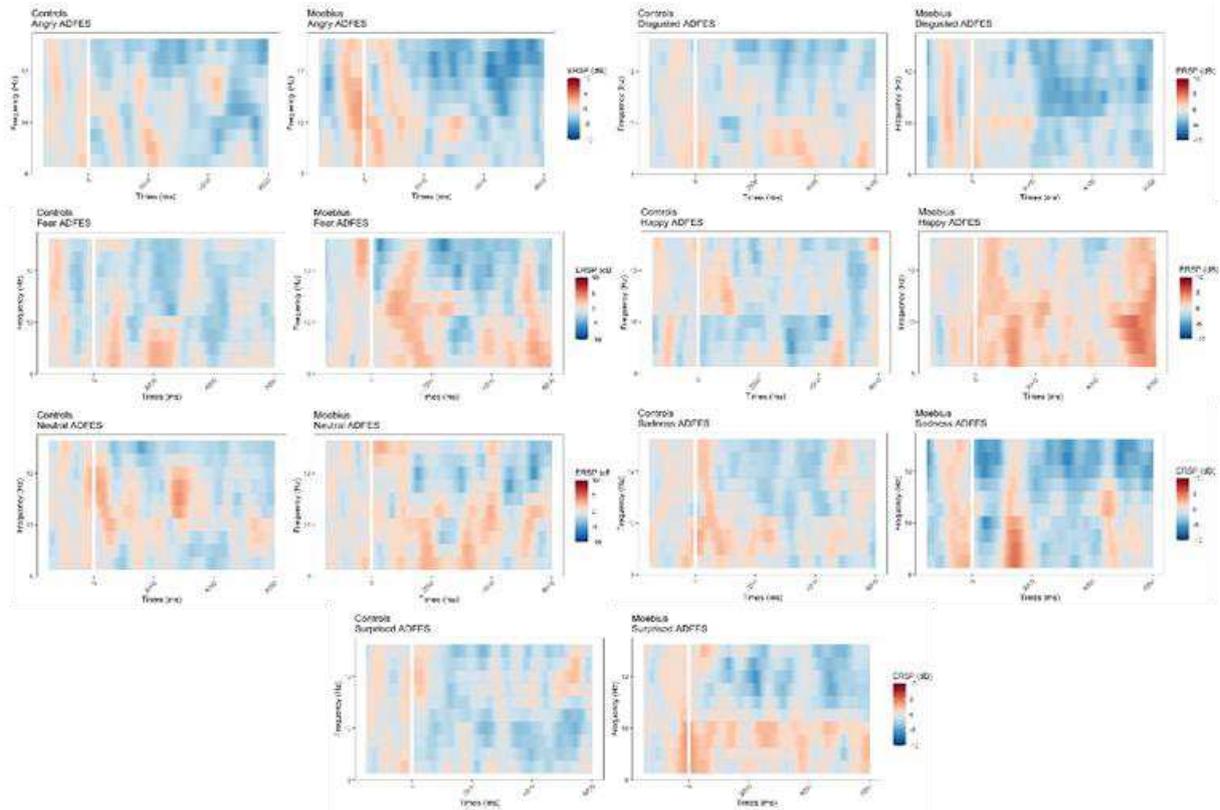


Figura 27. Mappe spettrali nella banda alpha/Mu (8-13 Hz) per il dataset ADFES, distinte per gruppo (Controllo vs MBS) e per emozione (in ordine: rabbia, disgusto, paura, felicità, neutra, tristezza e sorpresa. Asse x = tempo, asse y = frequenza).

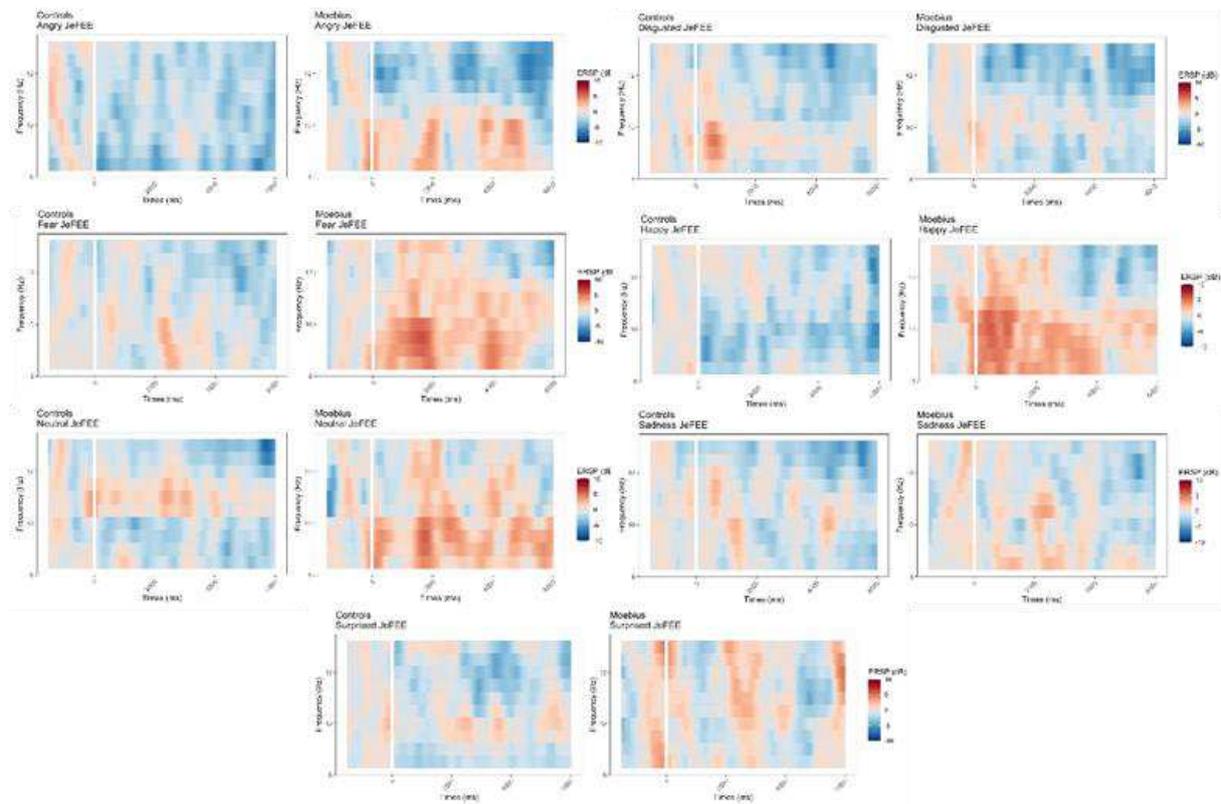


Figura 28. Mappe spettrali nella banda alpha/Mu (8-13 Hz) per il dataset JeFEE, distinte per gruppo (Controllo vs MBS) e per emozione (in ordine: rabbia, disgusto, paura, felicità, neutra, tristezza e sorpresa). Asse x = tempo, asse y = frequenza

## **Capitolo 4 – Discussione dei risultati e conclusioni**

### ***1. Discussione***

Questo elaborato costituisce uno studio preliminare che mira ad indagare la relazione tra il meccanismo di mimica facciale e conseguente simulazione sensorimotoria con il processo di riconoscimento delle espressioni facciali emotive. Il progetto di ricerca prevede il coinvolgimento di partecipanti con Sindrome di Moebius, di età compresa tra i 18 e i 66 anni, con lo scopo di offrire un contributo in merito al dibattito presente nel mondo scientifico, relativo ai meccanismi di elaborazione delle espressioni facciali.

Primariamente, occorre porre l'accento sulla cognizione sociale e sulla sua implicazione nella socializzazione. Per cognizione sociale si intende la capacità di cogliere i segnali sociali trasmessi dai propri conspecifici e di elaborare tali informazioni in maniera adeguata (Frith, 2007). In particolare il volto rappresenta un veicolo fortemente informativo sullo stato interno della persona con cui si sta avendo uno scambio comunicativo (Haxby, Hoffmann & Gobbini, 2000), consentendo di trasmettere una cospicua quantità di informazioni in maniera prevalentemente automatica e inconsapevole (Frith & Frith, 2007). Si è andati, dunque, a sottolineare l'importanza delle espressioni facciali come un segnale sociale fortemente indicativo dello stato emotivo della persona durante un'interazione, consentendo di conseguenza di adeguare il proprio comportamento e ottenere previsioni circa le azioni che l'altro può compiere (Frith, 2007). Da tempo la ricerca scientifica si è interrogata in merito ai meccanismi sottostanti l'elaborazione dei volti, in particolare si pone l'accento su due modelli: 1) il modello cognitivo di Bruce e Young del 1986; 2) il modello neurale di Haxby e Gobbini del 2011. Nello specifico, l'elaborato si è concentrato sul, controverso, coinvolgimento della simulazione sensorimotoria nell'elaborazione dell'emozione espressa sotto forma di espressioni facciali. Come precedentemente indicato, i modelli a sostegno della simulazione sensorimotoria sul processo di riconoscimento delle espressioni facciali, la definiscono come un'attività spontanea dei muscoli facciali durante l'osservazione di espressioni facciali veicolate dal volto di una persona (Rychlowska et al., 2014). Tale processo produrrebbe un'attivazione degli stessi processi neurali coinvolti nella produzione dell'espressione facciale, garantendo un contributo alla corretta elaborazione dell'emozione espressa (De Stefani et al., 2019). Di conseguenza, un blocco della mimica si rifletterebbe in un'interferenza nel riconoscimento delle espressioni facciali (Wood, Lupyan, Sherrin & Niedenthal, 2016). La letteratura scientifica in merito offre una spaccatura tra autori che sostengono l'ipotesi della

simulazione sensorimotoria (ad esempio Rychlowska et al., 2014), contrapposti con autori che, al contrario, la confutano (Holland, O'Connell & Dziobeck, 2020). Il presente progetto di ricerca ha ottenuto dei risultati che sembrerebbero supportare tale teoria. Lo studio ha previsto il coinvolgimento di pazienti con diagnosi di Sindrome di Moebius, ossia una condizione patologica caratterizzata dall'assenza totale o parziale dei nervi cranici VI e VII, che produce una paralisi facciale congenita (Carta et al., 2021). Proprio la presenza di una compromissione del movimento della muscolatura facciale offre una condizione ideale per poter indagare l'influenza che il meccanismo di simulazione sensorimotoria agisce sul processo di riconoscimento delle espressioni facciali (vedi gli studi sulla manipolazione della mimica facciale citati nell'elaborato, quali Wood, Lupyan, Sherrin & Niedenthal, 2016; Rychlowska et al., 2014, Honnenlotter et al., 2009; Oberman, Winkielman & Ramachandran, 2007). L'attivazione della mimica facciale, e la conseguente attuazione della simulazione sensorimotoria, prevede il coinvolgimento del "sistema dei neuroni specchio" (), il quale sembrerebbe collegato ad una desincronizzazione del ritmo alpha/Mu, localizzato nelle aree sensomotorie e definito nella banda 8-13 Hz (Karakale, Moore & Kirk, 2019). Specificatamente, si osservano delle variazioni nella desincronizzazione del ritmo alpha/Mu a seguito di una manipolazione della mimica facciale (Birch-Hurst et al., 2021).

Proprio partendo da queste ultime considerazioni in merito alle oscillazioni della banda alpha/Mu, si è strutturato il presente progetto di ricerca. La raccolta dei dati ha interessato un totale di 20 partecipanti, di cui 10 con Sindrome di Moebius e 10 controlli sani, di età compresa tra i 18 ed i 66 anni, combinati per età, genere e scolarità. Una delle ipotesi sperimentali alla base dello studio aveva l'obiettivo di indagare se fossero presenti delle differenze tra i due gruppi in termini di accuratezza ed intensità percepita, in risposta a delle espressioni facciali emotive presentate sotto forma di videoclip. I video utilizzati sono stati selezionati da due dataset: 1) ADFES (raffigura delle espressioni facciali prototipiche, perciò molto accentuate e decise); 2) JeFEE (raffigura delle espressioni facciali meno prototipiche, perciò più ambigue e sottili). Le risposte dei partecipanti sono state raccolte tramite l'utilizzo della GEW, la quale presenta 16 tipologie di emozioni, oltre a differenti gradi di intensità delle stesse (Li & Mao, 2012), consentendo di ottenere due indici: 1) accuratezza; 2) intensità percepita. In merito all'accuratezza, dall'analisi dei risultati comportamentali si dimostra come siano presenti delle differenze significative riconducibili alla tipologia di dataset utilizzato, indipendentemente dal gruppo (MBS vs Controllo). Infatti, seppur selettivamente per le emozioni di rabbia, sorpresa e felicità, si mostra un effetto significativo per dataset riconducibile ad una minore accuratezza

nel discriminare le espressioni facciali emotive contenute nel dataset JeFEE, rispetto a quelle contenute nel dataset ADFES. I risultati ottenuti in merito all'analisi dell'accuratezza delle risposte rispecchiano il fatto che, tramite il dataset JeFEE, vengano presentate delle espressioni facciali ambigue e poco definite, rendendo più complesso il processo di riconoscimento delle stesse. Per ciò che riguarda l'analisi dei dati relativi all'intensità percepita, anche in questo caso i risultati ottenuti sono in linea con le ipotesi. Difatti, si osservano delle differenze significative per le espressioni di sorpresa, tristezza e neutra riconducibili alla tipologia di dataset impiegato. Specificatamente, tutti i partecipanti, indipendentemente dal gruppo (MBS vs Controllo), mostrano una minore intensità per le espressioni facciali contenute nel dataset JeFEE, rispetto a quelle raffigurate nel dataset ADFES.

Dal punto di vista neurale, studi precedenti indicano come i volti che mostrano delle espressioni facciali emotive tendono a suscitare delle risposte di desincronizzazione alpha/Mu maggiori rispetto ad altre tipologie di stimoli (Moore, Gorodnitsky, & Pineda; 2012), oltre a dimostrare come la desincronizzazione del ritmo alpha/Mu sia associata a compiti di classificazione delle emozioni veicolate dal volto tramite le espressioni facciali (Moore & Franz, 2017). Le precedenti conclusioni fungono da conferma circa l'interessamento del sistema dei neuroni specchio nell'elaborazione delle espressioni facciali (*ibidem*).

Una prima ipotesi riguardava la differenza nella desincronizzazione del ritmo alpha/Mu in base al dataset utilizzato: veniva ipotizzato come il dataset JeFEE producesse una maggiore desincronizzazione rispetto a quando viene impiegato il dataset ADFES. Tale dato è da interpretare alla luce del fatto che le espressioni facciali non prototipiche, sono espresse in maniera più fine ed ambigua, rendendo più difficoltosa la loro interpretazione. Ne consegue che sia necessaria una simulazione sensorimotoria più intensa per questa tipologia di emozioni, al fine di poterle discriminare in maniera corretta, tale necessità si traduce perciò in un aumento della desincronizzazione del ritmo alpha/Mu. La conferma di tale ipotesi si associa direttamente ai risultati relativi al dataset ADFES, essi confermano le differenze attese per il gruppo, evidenziando come i partecipanti MBS presentino una minore desincronizzazione del ritmo alpha/Mu.

Una seconda ipotesi viene stipulata partendo dal presupposto che una maggiore soppressione del ritmo mu sia associata ad una maggiore attivazione del meccanismo di simulazione sensorimotoria (Ensenberg, Perry & Aviezer, 2017), ci si aspetta che la desincronizzazione del ritmo alpha/Mu sia minore nei pazienti con Sindrome di Moebius, a causa della

compromissione della muscolatura facciale e di conseguenza della capacità di attivare un processo di simulazione sensorimotoria mai formato a causa della paralisi congenita. I risultati ottenuti dal presente studio confermano tale ipotesi, evidenziando come i partecipanti MBS riportino una minore desincronizzazione del ritmo alpha/Mu, rispetto ai controlli, indipendentemente dal tipo di emozione osservata. A livello puramente esplorativo, è interessante notare come il grafico in *Figura 25* (soprattutto per il dataset ADFES) evidenzia una minore desincronizzazione nei MBS rispetto ai controlli, soprattutto per le emozioni di disgusto, paura e felicità. Tuttavia, questa differenza non viene catturata a livello statistico probabilmente a causa del campione ridotto anche in vista dei tanti confronti effettuati. Anche in questo la spiegazione del risultato ottenuto può essere ricondotta alla compromissione della muscolatura facciale caratteristica della sindrome di Moebius.

## ***2. Limiti***

Il progetto di ricerca appena discusso riporta dei risultati piuttosto preliminari, data la scarsità della numerosità campionaria, ma può andare a contribuire nell'alimentare l'interesse della ricerca in tale ambito. Tuttavia lo studio condotto non è esente da limiti, che possono essere risolti proseguendo nella ricerca.

Tra questi, sicuramente, si colloca il fatto che lo studio si è concentrato su una popolazione con la sindrome di Moebius, ossia una condizione rara, che porta una limitazione del campione sperimentale sul quale basare i risultati. Come già precedentemente discusso, la sindrome di Moebius ha una prevalenza compresa tra 0.0002% - 0.002% dei neonati (Carta et al., 2021), per cui la raccolta di partecipanti con tale sindrome risultata particolarmente complessa e richiede tempistiche maggiori. Oltre al fatto che siano presenti un numero limitato di possibili partecipanti da inserire all'interno del progetto sperimentale, occorre poi tenere conto del fatto che una parte di essi possa non voler essere contattata per lo svolgimento di attività di ricerca, rendendo in questo modo ancora più esiguo il numero di possibili partecipanti da reclutare.

Inoltre, è bene tenere in considerazione come lo studio sia svolto in un setting laboratoriale, favorendo in questo modo una riduzione del potenziale ecologico dello studio. Difatti, per quanto possano essere stati utilizzati degli stimoli maggiormente ecologici, come le espressioni facciali contenute nel dataset JeFEE, durante il compito sperimentale vengono a mancare numerosi elementi contestuali solitamente presente durante contesti di vita quotidiana.

Generalmente, infatti, nel riconoscere l'espressione facciale emotiva presentata da un interlocutore all'interno di uno scambio comunicativo, non ci si avvale solamente delle informazioni veicolate dal volto, ma il processo di discriminazione dell'emozione provata dall'altro viene sostenuto da variabili quali il cambiamento del tono di voce, il linguaggio corporeo, l'elemento centrale della conversazione in atto, piuttosto che dal contesto in cui avviene lo scambio comunicativo. Isolando, quindi, il riconoscimento dell'espressione facciale dalle variabili contestuali e limitandolo alla mera analisi delle informazioni provenienti dal volto, si potrebbe rischiare di rendere l'interno processo meno efficiente.

Un ulteriore elemento che potrebbe essere definito come un limite dell'esperimento, è da rintracciarsi nella mancanza di uno stimolo di controllo nel compito sperimentale. Come già precedentemente discusso, il compito sperimentale consisteva essenzialmente nel discriminare l'espressione facciale emotiva presentata sotto forma di videoclip, succeduti dalla comparsa della GEW. Per l'intero compito sperimentale, però, sono stati presentati solamente dei volti, senza inserire dei trial che indagassero, ad esempio, il mantenimento dell'attenzione del partecipante durante lo svolgimento del compito. Tuttavia, è bene ricordare, come sia stato inserito un test (L-POST), svolto successivamente al compito di discriminazione delle espressioni facciali, il quale andava ad indagare le possibili difficoltà nell'organizzazione percettiva degli stimoli presentati.

Per concludere, si potrebbe rintracciare tra gli eventuali limiti dello studio, la presenza di una grande eterogeneità all'interno del campione sperimentale (MBS). Durante la valutazione effettuata dalla fisioterapista, è emerso come il livello di compromissione della muscolatura facciale sia differente nei diversi partecipanti. Specificatamente, alcuni pazienti presentavano una paralisi facciale bilaterale, mentre per altri è stata riportata una paralisi di tipo unilaterale. Inoltre, alcuni dei pazienti si erano sottoposti a interventi chirurgici, quali la smile surgery, diminuendo in questo modo il grado di compromissione della muscolatura facciale. In linea con l'ipotesi della simulazione sensorimotoria, la diversa capacità di attivazione muscolare tra i partecipanti MBS potrebbe essere considerato un elemento di interferenza nella corretta interpretazione dei risultati ottenuti.

### ***3. Prospettive future***

Al fine di incrementare la conoscenza sui meccanismi tramite cui i pazienti MBS riconoscono le emozioni veicolate attraverso le espressioni facciali, si potrebbe innanzitutto risolvere i limiti individuati nello studio.

Ad esempio andando a valutare se, ed eventualmente in che misura, la differenza nel livello di coinvolgimento della muscolatura facciale nella paralisi, possa influenzare il processo di riconoscimento di espressioni facciali emotive. Come precedentemente indicato nel terzo capitolo, i pazienti con Sindrome di Moebius presentavano tra loro differenti tipologie di paralisi, siano esse di tipo unilaterale o bilaterale. Tale condizione produce una differenza nella mimica facciale e conseguentemente nell'attuazione del meccanismo di simulazione sensorimotoria. Sarebbe utile verificare se, tenendo in considerazione tale parametro, possano verificarsi cambiamenti nei risultati ottenuti in questo studio.

Inoltre, come indicato precedentemente, continuare la ricerca sui pazienti MBS e l'influenza della paralisi facciale sul meccanismo di simulazione sensorimotoria e sulla discriminazione delle espressioni facciali emotive, potrebbe consentire di ottenere risultati più solidi. Nello specifico, gli intervalli di confidenza tra le risposte fornite dai due gruppi (MBS vs Controllo) mostrano una differenza tendenzialmente stabile. Di conseguenza, andando ad aumentare la numerosità campionaria è lecito pensare che gli intervalli di confidenza presenti nelle risposte, soprattutto relative al dataset ADFES, possano raggiungere una differenza significativa.

Oltretutto, come già evidenziato nel corso del presente elaborato, le conoscenze relative alla Sindrome di Moebius sono attualmente piuttosto ridotte. Basti pensare alle difficoltà in merito alla definizione dell'epidemiologia della sindrome, piuttosto che al fatto che non siano chiare la sua eziologia né sia stato definito un protocollo diagnostico specifico per tale sindrome. Inoltre non è attualmente definita la mappatura genetica di tale sindrome, riducendo quindi la possibilità di individuare dei possibili marcatori genetici del disturbo. A tal proposito, la ricerca scientifica dovrebbe proseguire nello studio di tale disturbo neurologico, al fine di poter offrire maggiore sostegno alla popolazione clinica che ne è affetta, oltre a delineare delle linee guida per poter trattare in maniera adeguata i pazienti e garantire loro un miglioramento nella loro qualità di vita.

#### ***4. Conclusioni***

Il presente elaborato di tesi si propone di evidenziare i più recenti risultati ottenuti in merito alla ricerca sulla relazione tra il meccanismo di simulazione sensorimotoria e il riconoscimento delle espressioni facciali in pazienti con una paralisi facciale congenita. Tale progetto intende rappresentare un contributo allo studio di tale sindrome, oltre a voler sottolineare come sia necessario proseguire la ricerca scientifica relativa alla Sindrome di Moebius, in maniera tale da poter incrementare le conoscenze riguardo questo raro disturbo neurologico della muscolatura facciale, offrendo conseguentemente un supporto a tale popolazione clinica. Come è stato più volte messo in luce nel corso dell'elaborato, la sindrome di Moebius rappresenta ancora ad oggi un disturbo di cui si possiede una conoscenza piuttosto ridotta. Basti pensare al fatto che la patogenesi alla base di tale sindrome non sia attualmente definibile, ma venga ricondotta a differenti tipologie di cause, siano esse di natura genetica piuttosto che ambientale (Ali, Jamal, Rashid, Javaid & Butt, 2018; Miller et al., 2004). La mancanza di una mappatura genetica del disturbo costituisce un'ulteriore problematicità nella diagnosi della sindrome. Inoltre, il fatto che si tratti di una patologia rara, contribuisce ad aumentare le difficoltà nella definizione della prevalenza del disturbo. Ne è un esempio lo studio condotto da Carta e colleghi nel 2021, il quale era guidato dallo scopo di offrire una valutazione dell'epidemiologia della sindrome sul territorio italiano. Le difficoltà emerse riguardano essenzialmente una problematicità nel raggiungere una percentuale di popolazione affetta, riconducibili al fatto che il reclutamento dei pazienti viene sostanzialmente ricondotto a due riferimenti: 1) l'Associazione Italiana Sindrome di Moebius (AISMo); 2) l'Assessorato Regionale alla Salute, situato presso il Policlinico Universitario di Parma. Essendo gli unici riferimenti nazionali presenti sul territorio italiano, non è da escludersi la possibilità che una percentuale di pazienti non sia stata raggiunta.

Un ulteriore aspetto sul quale sono emerse le maggiori criticità è rappresentato dalla diagnosi della Sindrome di Moebius. Attualmente, non è stato definito alcun test da poter effettuare nel periodo prenatale e che possa consentire la diagnosi di Sindrome di Moebius. Alla nascita si effettua solitamente una valutazione multidisciplinare, la quale indaga se siano presenti i parametri per poter soddisfare due criteri principali: la presenza di una paralisi facciale congenita (unilaterale o bilaterale), oltre ad un anomalo sviluppo neurologico, associato ad anomalie muscoloscheletriche o disturbi a livello motorio (Picciolini et al., 2016). Oltretutto, la

ricerca scientifica dovrebbe concentrarsi sul definire delle metodologie di trattamento, siano esse di tipo chirurgico piuttosto che fisioterapico, allo scopo di migliorare primariamente l'attivazione della muscolatura facciale, ma di conseguenza andando a ridurre alcune delle problematiche legate alla paralisi facciale, quali ad esempio le difficoltà relative all'alimentazione e all'igiene dentale (Singham, Manktelow & Zuker, 2004 ; Bell, Nevitt, McKey, Fattah, 2019).

A nostra conoscenza, è presente un esiguo numero di studi in letteratura che indagano la relazione tra le oscillazioni del ritmo mu e la percezione delle espressioni facciali emotive. Pertanto, il progetto di ricerca sfrutta la possibilità, tramite l'impiego dell'elettroencefalografia ad alta densità, di registrare l'attivazione cerebrale durante il processo di riconoscimento delle espressioni facciali emotive. L'utilizzo di tale metodologia consente, dunque, di evidenziare le variazioni della desincronizzazione del ritmo alpha/Mu, le quali riflettono l'attivazione del meccanismo di simulazione sensorimotoria. Per ciò che riguarda studi futuri, sarebbe utile indagare se le variazioni nella desincronizzazione del ritmo alpha/Mu siano associabili a differenze nell'accuratezza delle risposte dei partecipanti o meno. I risultati ottenuti dal presente progetto di ricerca offrono, dunque, un incentivo a proseguire la ricerca sulla relazione tra la simulazione sensorimotoria e il riconoscimento di espressioni facciali emotive in pazienti con Sindrome di Moebius. Il gruppo di ricerca progetta di procedere con tali esperimenti, ampliando il numero di partecipanti coinvolti, allo scopo di ottenere ulteriori dati che possano andare a confermare o meno i risultati ad oggi ottenuti.

## Appendice A

Scala di Valutazione Facciale Sunnybrook									
Simmetria a riposo	Simmetria del movimento volontario					Sincinesie			
Confrontato con il lato sano	Grado di ESCURSIONE MUSCOLARE confrontato con il lato sano					Grado di CONTRAZIONE MUSCOLARE INVOLONTARIA associata ad ogni espressione			
Occhio (scegliere una sola opzione)	Incapace di iniziare il movimento nessun movimento Movimento appena accennato Movimento iniziale con escursione moderata Movimento quasi completo Movimento completo					ASSENTE: nessuna sincinesia LIEVE: minime sincinesie MODERATO: sincinesie evidenti ma non disturbanti GRAVE: sincinesie disturbanti/progressivi movimenti associati			
normale									
più chiuso	1								
più aperto	1								
chirurgia della palpebra	1								
Quando (plica naso-labiale)	Espressioni standard					0 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/>			
normale									
assente	2								
meno pronunciata	1								
più pronunciata	1								
Bocca	1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/>					0 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/>			
normale									
angolo verso il basso	1								
angolo verso l'alto/esterno	1								
Totale	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>			
Punteggio di simmetria a riposo: Totale x 5	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>			
Paziente	Punteggio del movimento volontario: Totale x 4 <input type="checkbox"/>					Punteggio delle sincinesie: Totale <input type="checkbox"/>			
Diagnosi	Asimmetria molto grave Asimmetria severa Asimmetria moderata Asimmetria lieve Simmetria normale					0 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/>			
Data	Punteggio mov. vol. <input type="checkbox"/> - Punteggio simm. a rip. <input type="checkbox"/> - Punteggio sincinesie <input type="checkbox"/> =					Punteggio globale <input type="checkbox"/>			

Modificato da Fossa, Fradet, Nedzelski 1992

Figura A1. Scala di valutazione Facciale Sunnybrook (Neely, Cherian, Dickerson & Nedzelski, 2010).

## Appendice B

Group	Subject	Match	Gender	Age	Education	Paralisi	Sunnybrook	FDI fisica	FDI sociale	TAS 20	AQ	OFMT	L POST TOT
moebius	1	10	Uomo	56	8	Bilaterale	12	55	84	36	27	0,705	71
	2	11	Donna	66	17	Bilaterale asimmetrica	17	65	40	24	11	0,64	66
	3	12	Uomo	38	18	Bilaterale	17	60	68	44	21	0,71	73
	4	13	Uomo	23	13	Bilaterale	27	50	80	39	9	0,66	67
	5	14	Donna	32	15	Monolaterale sx	30	65	76	35	11	0,7	72
	6	15	Donna	40	13	Bilaterale	35	70	32	54	18	0,705	65
	7	16	Uomo	26	16	Monolaterale sx	50	90	60	47	9	0,755	70
	8	17	Donna	18	12	Monolaterale sx	54	95	72	38	19	0,79	75
	9	18	Uomo	55	17	Bilaterale	17	60	72	45	15	0,675	63
	10			Donna	31	19							
control	11		Uomo	53	11								
	12		Donna	67	13								
	13		Uomo	35	16								
	14		Uomo	23	16								
	15		Donna	32	18								
	16		Donna	40	14								
	17		Donna	26	17								
	18		Donna	18	12								
	19		Uomo	18	18								

Figura B1. Risultati della valutazione fisioterapica e neuropsicologica. Dati relativi a partecipante MBS 10: donna, 32 anni, 118 anni di scolarità; paralisi di tipo bilaterale, punteggio Sunnybrook 44, FDI fisica e FDI sociale, TAS 20, AQ 6, OFMT 0,715, L-POST TOT 62.

Group	Gender	n	Age <sub>mean</sub>	Age <sub>sd</sub>	Education <sub>mean</sub>	Education <sub>sd</sub>
control	Donna	5.00	36.60	18.81	14.80	2.59
	Uomo	4.00	32.25	15.56	15.25	2.99
moebius	Donna	5.00	37.40	17.83	15.20	2.86
	Uomo	5.00	39.60	15.57	14.40	4.04
<b>Total</b>		<b>19.00</b>	<b>36.46</b>	<b>16.94</b>	<b>14.91</b>	<b>3.12</b>

Figura B2. Dati demografici dei partecipanti.

## Bibliografia

1. ADOLPHS, R., & BIRMINGHAM E. (2011). “Neural Substrates of Social Perception”, in Andrew. Calder and others (eds), *Oxford Handbook of Face Perception*, Oxford Library of Psychology. DOI: 10.1093/oxfordhb/9780199559053.013.0029
2. ALI, M. H., JAMAL, S., RASHID, M. A., JAVAID, U., & BUTT, N. H. (2018). Moebius Syndrome with Hypoglossal Palsy, Syndactyly, Brachydactyly, and Anisometropic Amblyopia. *Cureus*, 10(3), e2334. DOI: 10.7759/cureus.2334
3. BATE, S., & BENNETTS, R. (2015). The independence of expression and identity in face-processing: evidence from neuropsychological case studies. *Frontiers in psychology*, 6, 770. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00770
4. \*BATES, D., MÄCHLER, M., BOLKER, B., & WALKER, S. (2014). Fitting linear mixed-effects models using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1), 1-48. DOI: 10.18637/jss.v067.i01
5. BARON-COHEN, S., WHEELWRIGHT, S., SKINNER, R., MARTIN, J., & CLUBLEY, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of autism and developmental disorders*, 31(1), 5–17. DOI: 10.1023/a:1005653411471
6. BEAUDOIN, C., & BEAUCHAMP, M. H. (2020). Social cognition. *Handbook of clinical neurology*, (173), 255–264. DOI: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00022-8
7. BELL, C., NEVITT, S., MCKAY, V. H., & FATTAH, A. Y. (2019). Will the real Moebius syndrome please stand up? A systematic review of the literature and statistical cluster analysis of clinical features. *American journal of medical genetics. Part A*, 179(2), 257–265. DOI: 10.1002/ajmg.a.60683
8. \*BEN-SHACHAR, M. S. (2018). TBT: reject and interpolate channels on a trial-by-trial basis. *Zenodo*. DOI: 10.5281/zenodo.1241518
9. BIANCHI, B., COPELLI, C., FERRARI, S., FERRI, A., & SESENNA, E. (2009). Facial animation in children with Moebius and Moebius-like syndromes. *Journal of pediatric surgery*, 44(11), 2236–2242. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.07.038
10. BIANCHI, B., COPELLI, C., FERRARI, S., FERRI, A., & SESENNA, E. (2010). Facial animation in patients with Moebius and Moebius-like syndromes. *International journal*

*of oral and maxillofacial surgery*, 39(11), 1066–1073. DOI: 10.1016/j.ijom.2010.06.020

11. BIANCHI, B., FERRI, A., FERRARI, S., COPELLI, C., MAGRI, A., FERRI, T., & SESENNA, E. (2014). Cross-facial nerve graft and masseteric nerve cooptation for one-stage facial reanimation: principles, indications, and surgical procedure. *Head & neck*, 36(2), 235–240. DOI: 10.1002/hed.23300
12. BIANCHI, B., FERRI, A., PODDI, V., VARAZZANI, A., FERRARI, S., PEDRAZZI, G., & SESENNA, E. (2016). Facial animation with gracilis muscle transplant reinnervated via cross-face graft: Does it change patients' quality of life? *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 44(8), 934–939. DOI: 10.1016/j.jcms.2016.05.009
13. BIANCHI, B., ZITO, F., PERLANGELI, G., PEDRAZZI, G., FERRARI, P. F., DE STEFANI, E., SESENNA, E., DI TANO, A., & FERRI, A. (2020). Long-term results of facial animation surgery in patients with Moebius syndrome. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 48(12), 1132–1137. DOI: 10.1016/j.jcms.2020.10.005
14. BIRCH-HURST, K., RYCHLOWSKA, M., LEWIS, M. B., & VANDERWERT, R. E. (2022). Altering Facial Movements Abolishes Neural Mirroring of Facial Expressions. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 22(2), 316–327. DOI: 10.3758/s13415-021-00956-z
15. BORGOMANERI, S., BOLLONI, C., SESSA, P., & AVENANTI, A. (2020). Blocking facial mimicry affects recognition of facial and body expressions. *PloS one*, 15(2), e0229364. DOI: 10.1371/journal.pone.0229364
16. BRIEGEL, W., SCHIMEK, M., KNAPP, D., HOLDERBACH, R., WENZEL, P., & KNAPP, E. M. (2009a). Cognitive evaluation in children and adolescents with Möbius sequence. *Child: care, health and development*, 35(5), 650–655. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2009.00943.x
17. BRIEGEL, W., SCHIMEK, M., KAMP-BECKER, I., HOFMANN, C., & SCHWAB, K. O. (2009B). Autism spectrum disorders in children and adolescents with Moebius sequence. *European child & adolescent psychiatry*, 18(8), 515–519. DOI: 10.1007/s00787-009-0003-1
18. \*BROTHERS L. (1990). The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci. 1*, 27–51.

19. BROUSSARD, A. B., & BORAZJANI, J. G. (2008). The faces of Moebius syndrome: recognition and anticipatory guidance. *MCN. The American journal of maternal child nursing*, 33(5), 272–280. DOI: 10.1097/01.NMC.0000334892.45979.d5
20. BRUYER, R., LATERRE, C., SERON, X., FEYEREISEN, P., STRYPSTEIN, E., PIERRARD, E., & RECTEM, D. (1983). A case of prosopagnosia with some preserved covert remembrance of familiar faces. *Brain and cognition*, 2(3), 257–284. DOI: 10.1016/0278-2626(83)90014-3
21. BUCCINO, G., BINKOFSKI, F., & RIGGIO, L. (2004). The mirror neuron system and action recognition. *Brain and language*, 89(2), 370–376. DOI: 10.1016/S0093-934X(03)00356-0
22. BUKOWSKI, H., DRICOT, L., HANSEEUW, B., & ROSSION, B. (2013). Cerebral lateralization of face-sensitive areas in left-handers: only the FFA does not get it right. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 49(9), 2583–2589. DOI: 10.1016/j.cortex.2013.05.002
23. CALDER, A. J., KEANE, J., COLE, J., CAMPBELL, R., & YOUNG, A. W. (2000). Facial expression recognition by people with mobius syndrome. *Cognitive neuropsychology*, 17(1), 73–87. DOI: 10.1080/026432900380490
24. CARTA, A., FAVILLA, S., CALZETTI, G., CASALINI, M. C., FERRARI, P. F., BIANCHI, B., SIMONELLI, M. B., FARCI, R., GANDOLFI, S., & MORA, P. (2021). The epidemiology of Moebius syndrome in Italy. *Orphanet journal of rare diseases*, 16(1), 162. DOI: 10.1186/s13023-021-01808-2
25. CARTA, A., MORA, P., NERI, A., FAVILLA, S., & SADUN, A. A. (2011). Ophthalmologic and systemic features in möbius syndrome an italian case series. *Ophthalmology*, 118(8), 1518–1523. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.023
26. CONNOLLY, H. L., LEFEVRE, C. E., YOUNG, A. W., & LEWIS, G. J. (2020). Emotion recognition ability: Evidence for a supramodal factor and its links to social cognition. *Cognition (197)*, 104166. DOI: 10.1016/j.cognition.2019.104166
27. \*CREMERS, J., & KLUGKIST, I. (2018). One Direction? A Tutorial for Circular Data Analysis Using R with Examples in Cognitive Psychology. *Frontiers in Psychology*, 9, 2040. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.02040
28. \*CREMERS, J., MULDER, K. T. & KLUGKIST, I. (2018). Circular interpretation of regression coefficients. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 71(1), 75-79

29. DAMASIO, A. R., DAMASIO, H., & VAN HOESEN, G. W. (1982). Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology*, 32(4), 331–341. DOI: 10.1212/wnl.32.4.331
30. DAVIS, M., & WHALEN, P. J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular psychiatry*, 6(1), 13–34. DOI: 10.1038/sj.mp.4000812
31. DAVIES-THOMPSON, J., & ANDREWS, T. J. (2012). Intra- and interhemispheric connectivity between face-selective regions in the human brain. *Journal of neurophysiology*, 108(11), 3087–3095. DOI: 10.1152/jn.01171.2011
32. DAVIS, J. D., WINKIELMAN, P., & COULSON, S. (2017). Sensorimotor simulation and emotion processing: Impairing facial action increases semantic retrieval demands. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 17(3), 652–664. DOI: 10.3758/s13415-017-0503-2
33. DECETY, J., & MEYER, M. (2008). From emotion resonance to empathic understanding: a social developmental neuroscience account. *Development and psychopathology*, 20(4), 1053–1080. DOI: 10.1017/S0954579408000503
34. \*DELORME, A. & MAKEIG, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134, 9–21. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009
35. DE STEFANI, E., ARDIZZI, M., NICOLINI, Y., BELLUARDO, M., BARBOT, A., BERTOLINI, C., GAROFALO, G., BIANCHI, B., COUDÉ, G., MURRAY, L., & FERRARI, P. F. (2019). Children with facial paralysis due to Moebius syndrome exhibit reduced autonomic modulation during emotion processing. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 11(1), 12. DOI: 10.1186/s11689-019-9272-2
36. DE STEFANI, E., NICOLINI, Y., BELLUARDO, M., & FERRARI, P. F. (2019). Congenital facial palsy and emotion processing: The case of Moebius syndrome. *Genes, brain, and behavior*, 18(1), e12548. DOI: 10.1111/gbb.12548
37. DE STEFANI, E., BARBOT, A., BERTOLINI, C., BELLUARDO, M., GAROFALO, G., BRUNO, N., BIANCHI, B., FERRI, A., & FERRARI, P. F. (2021). A New Neurorehabilitative Postsurgery Intervention for Facial Palsy Based on Smile Observation and Hand-Mouth Motor Synergies. *Neural plasticity*, 2021, 8890541. DOI: 10.1155/2021/8890541
38. DE STEFANI, E., BARBOT, A., ZANNONI, C., BELLUARDO, M., BERTOLINI, C., COSOLI, R., BIANCHI, B., FERRI, A., ZITO, F., BERGONZANI, M., SCHIANO LOMORIELLO, A., SESSA, P., & FERRARI, P. F. (2022). Post-surgery Rehabilitative Intervention Based on Imitation Therapy and Mouth-Hand Motor Synergies Provides Better Outcomes in Smile

- Production in Children and Adults With Long Term Facial Paralysis. *Frontiers in neurology*, 13, 757523. DOI: 10.3389/fneur.2022.757523
39. DING, X., & VANCLEEF, K. (2022). Test-retest reliability and practice effect of the Leuven Perceptual Organisation Screening Test. *Behavior research methods*, 54(5), 2457–2462. DOI: 10.3758/s13428-021-01741-z
40. DIMBERG, U., & THUNBERG, M. (2012). Empathy, emotional contagion, and rapid facial reactions to angry and happy facial expressions. *PsyCh journal*, 1(2), 118–127. DOI: 10.1002/pchj.4
41. DUCHAINE, B., & YOVEL, G. (2015). A Revised Neural Framework for Face Processing. *Annual review of vision science*, 1, 393–416. DOI: 10.1146/annurev-vision-082114-035518
42. EDELMAN, G. M., & GALLY, J. A. (2001). Degeneracy and complexity in biological systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(24), 13763–13768. DOI: 10.1073/pnas.231499798
43. EKMAN, P. (1992). An argument for basic emotions. *Cognition and Emotion*, 6(3–4), 169–200. DOI: 10.1080/02699939208411068
44. ENGELL, A. D., & HAXBY, J. V. (2007). Facial expression and gaze-direction in human superior temporal sulcus. *Neuropsychologia*, 45(14), 3234–3241. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.022
45. ENSENBERG, N. S., PERRY, A., & AVIEZER, H. (2017). Are you looking at me? Mu suppression modulation by facial expression direction. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 17(1), 174–184. DOI: 10.3758/s13415-016-0470-z
46. FERRARI, P. F., BARBOT, A., BIANCHI, B., FERRI, A., GAROFALO, G., BRUNO, N., COUDÉ, G., BERTOLINI, C., ARDIZZI, M., NICOLINI, Y., BELLUARDO, M., & STEFANI, E. (2017). A proposal for new neurorehabilitative intervention on Moebius Syndrome patients after 'smile surgery'. Proof of concept based on mirror neuron system properties and hand-mouth synergistic activity. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 76(Pt A), 111–122. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.050
47. \*FERREE, T. C. (2006). Spherical splines and average referencing in scalp electroencephalography. *Brain Topogr.*, 19, 43–52. DOI: 10.1007/s10548-006-0011-0
48. FRITH, C., D. (2007). The social brain? *Phil. Trans. R. Soc. B* (362), 671–678. DOI: 10.1098/rstb.2006.2003
49. FRITH, C. D., & FRITH, U. (1999). Interacting minds--a biological basis. *Science* (New York, N.Y.), 286(5445), 1692–1695. DOI: 10.1126/science.286.5445.1692

50. FRITH C.,D., & FRITH U. (2007). Social cognition in humans. *Current Biology* 17(16), 724-732. DOI: 10.1016/j.cub.2007.05.068
51. GASTERATOS, K., AZZAWI, S. A., VLACHOPOULOS, N., LESE, I., SPYROPOULOU, G. A., & GROBBELAAR, A. O. (2021). Workhorse Free Functional Muscle Transfer Techniques for Smile Reanimation in Children with Congenital Facial Palsy: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, 74(7), 1423–1435. DOI: 10.1016/j.bjps.2021.01.007
52. GAUTHIER, I., TARR, M. J., MOYLAN, J., SKUDLARSKI, P., GORE, J. C., & ANDERSON, A. W. (2000). The fusiform "face area" is part of a network that processes faces at the individual level. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(3), 495–504. DOI: 10.1162/089892900562165
53. GENZER, S., ONG, D. C., ZAKI, J., & PERRY, A. (2022). Mu rhythm suppression over sensorimotor regions is associated with greater empathic accuracy. *Social cognitive and affective neuroscience*, 17(9), 788–801. DOI: 10.1093/scan/nsac011
54. GLASS, G. E., MOHAMMEDALI, S., SIVAKUMAR, B., STOTLAND, M. A., ABDULKADER, F., PROSSER, D. O., & LOVE, D. R. (2022). Poland-Möbius syndrome: a case report implicating a novel mutation of the PLXND1 gene and literature review. *BMC pediatrics*, 22(1), 745. DOI: 10.1186/s12887-022-03803-3
55. GOBBINI, M. I., LEIBENLUFT, E., SANTIAGO, N., & HAXBY, J. V. (2004). Social and emotional attachment in the neural representation of faces. *NeuroImage*, 22(4), 1628–1635. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.049
56. GONDIPALLI, P., & TOBIAS, J. D. (2006). Anesthetic implications of Möbius syndrome. *Journal of clinical anesthesia*, 18(1), 55–59. DOI: 10.1016/j.jclinane.2005.05.005
57. GRILL-SPECTOR, K., KNOUF, N., & KANWISHER, N. (2004). The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nature neuroscience*, 7(5), 555–562. DOI: 10.1038/nm1224
58. GUR, E., ZUKER, R. M., ZARETSKI, A., LESHEM, D., BARNEA, Y., ARAD, E., YANKO, R., MEILIK, B., KEDAR, D. J., & FLISS, E. (2018). Incomplete Facial Paralysis: The Use of the Ipsilateral Residual Facial Nerve as a Donor Nerve for Facial Reanimation. *Plastic and reconstructive surgery*, 142(1), 202–214. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004536
59. HAXBY, J. V., UNGERLEIDER, L. G., CLARK, V. P., SCHOUTEN, J. L., HOFFMAN, E. A., & MARTIN, A. (1999). The effect of face inversion on activity in human neural systems for

- face and object perception. *Neuron*, 22(1), 189–199. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80690-x
60. HAXBY, J. V., HOFFMAN, E. A., & GOBBINI, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in cognitive sciences*, 4(6), 223–233. DOI: 10.1016/s1364-6613(00)01482-0
61. HARRISON D. H. (2005). Surgical correction of unilateral and bilateral facial palsy. *Postgraduate medical journal*, 81(959), 562–567. DOI: 10.1136/pgmj.2004.020321
62. HASSELMO, M. E., ROLLS, E. T., & BAYLIS, G. C. (1989). The role of expression and identity in the face-selective responses of neurons in the temporal visual cortex of the monkey. *Behavioural brain research*, 32(3), 203–218. DOI: 10.1016/s0166-4328(89)80054-3
63. HÉCAEN, H., DE AGOSTINI, M., & MONZON-MONTES, A. (1981). Cerebral organization in left-handers. *Brain and language*, 12(2), 261–284. DOI: 10.1016/0093-934x(81)90018-3
64. HENNENLOTTER, A., DRESEL, C., CASTROP, F., CEBALLOS-BAUMANN, A. O., WOHLSCHLÄGER, A. M., & HASLINGER, B. (2009). The link between facial feedback and neural activity within central circuitries of emotion--new insights from botulinum toxin-induced denervation of frown muscles. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(3), 537–542. DOI: 10.1093/cercor/bhn104
65. HOFFMAN, E. A., & HAXBY, J. V. (2000). Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nature neuroscience*, 3(1), 80–84. DOI: 10.1038/71152
66. HOLLAND, A. C., O'CONNELL, G., & DZIOBEK, I. (2021). Facial mimicry, empathy, and emotion recognition: a meta-analysis of correlations. *Cognition & emotion*, 35(1), 150–168. DOI: 10.1080/02699931.2020.1815655
67. HUBEL, D. H., & WIESEL, T. N. (1977). Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 198(1130), 1–59. DOI: 10.1098/rspb.1977.0085
68. JOHANSSON, M., WENTZ, E., FERNELL, E., STRÖMLAND, K., MILLER, M. T., & GILLBERG, C. (2001). Autistic spectrum disorders in Möbius sequence: a comprehensive study of 25 individuals. *Developmental medicine and child neurology*, 43(5), 338–345. DOI: 10.1017/s0012162201000627

69. JOHANSSON, M., GILLBERG, C., & RÅSTAM, M. (2010). Autism spectrum conditions in individuals with Möbius sequence, CHARGE syndrome and oculo-auriculo-vertebral spectrum: diagnostic aspects. *Research in developmental disabilities*, 31(1), 9–24. DOI: 10.1016/j.ridd.2009.07.011
70. JOURNEL, H., ROUSSEY, M., & LE MAREC, B. (1989). MCA/MR syndrome with oligodactyly and Möbius anomaly in first cousins: new syndrome or familial facial-limb disruption sequence?. *American journal of medical genetics*, 34(4), 506–510. DOI: 10.1002/ajmg.1320340410
71. KARAKALE, O., MOORE, M. R., & KIRK, I. J. (2019). Mental Simulation of Facial Expressions: Mu Suppression to the Viewing of Dynamic Neutral Face Videos. *Frontiers in human neuroscience*, 13, 34. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00034
72. KANWISHER, N., MCDERMOTT, J., & CHUN, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(11), 4302–4311. DOI: 0.1523/JNEUROSCI.17-11-04302.1997
73. KILFORD, E. J., GARRETT, E., & BLAKEMORE, S. J. (2016). The development of social cognition in adolescence: An integrated perspective. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 70, 106–120. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.016
74. KADAKIA, S., HELMAN, S. N., SCHWEDHELM, T., SAMAN, M., & AZIZADEH, B. (2015). Examining the genetics of congenital facial paralysis--a closer look at Moebius syndrome. *Oral and maxillofacial surgery*, 19(2), 109–116. DOI: 10.1007/s10006-015-0485-6
75. KOEHLER, D. M., GOLDFARB, C. A., SNYDER-WARWICK, A., ROBERTS, S., & WALL, L. B. (2019). Characterization of Hand Anomalies Associated With Möbius Syndrome. *The Journal of hand surgery*, 44(7), 548–555. DOI: 10.1016/j.jhsa.2019.02.020
76. KRÄMER, S., GOLDAMMER, U., & SINDERN, E. (2014). Möbius-Syndrom und Narkolepsie [Moebius syndrome and narcolepsy]. *Der Nervenarzt*, 85(12), 1569–1572. DOI: 10.1007/s00115-014-4174-8
77. KREMER, H., KUYT, L. P., VAN DEN HELM, B., VAN REEN, M., LEUNISSEN, J. A., HAMEL, B. C., JANSEN, C., MARIMAN, E. C., FRANTS, R. R., & PADBERG, G. W. (1996). Localization of a gene for Möbius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Human molecular genetics*, 5(9), 1367–1371. DOI: 10.1093/hmg/5.9.1367

78. LEDOUX J. (1996). The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life. Simon and Schuster, New York.
79. LEHKY, T., JOSEPH, R., TORO, C., WU, T., VAN RYZIN, C., GROPMAN, A., FACIO, F. M., WEBB, B. D., JABS, E. W., BARRY, B. S., ENGLE, E. C., COLLINS, F. S., MANOLI, I., & MOEBIUS SYNDROME RESEARCH CONSORTIUM (2021). Differentiating Moebius syndrome and other congenital facial weakness disorders with electrodiagnostic studies. *Muscle & nerve*, 63(4), 516–524. DOI: 10.1002/mus.27159
80. LI, Z., & MAO, X. (2012). Emotional eye movement generation based on geneva emotion wheel for virtual agents. *Journal of Visual Languages & Computing*, 23(5), 299-310
81. MACKINNON, S., OYSTRECK, D. T., ANDREWS, C., CHAN, W. M., HUNTER, D. G., & ENGLE, E. C. (2014). Diagnostic distinctions and genetic analysis of patients diagnosed with moebius syndrome. *Ophthalmology*, 121(7), 1461–1468. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.006
82. MAGUIRE E. A. (2001). Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 356(1413), 1441–1451. DOI: 10.1098/rstb.2001.0944
83. MAURER, D., GRAND, R. L., & MONDLOCH, C. J. (2002). The many faces of configural processing. *Trends in cognitive sciences*, 6(6), 255–260. DOI: 10.1016/s1364-6613(02)01903-4
84. MILLER, M. T., STRÖMLAND, K., VENTURA, L., JOHANSSON, M., BANDIM, J. M., & GILLBERG, C. (2004). Autism with ophthalmologic malformations: the plot thickens. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 102, 107–121
85. MOORE, M. R., & FRANZ, E. A. (2017). Mu rhythm suppression is associated with the classification of emotion in faces. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 17(1), 224–234. DOI: 10.3758/s13415-016-0476-6
86. MOORE, A., GORODNITSKY, I., & PINEDA, J. (2012). EEG mu component responses to viewing emotional faces. *Behavioural brain research*, 226(1), 309–316. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.07.048
87. MORALES-CHÁVEZ, M., ORTIZ-RINCONES, M. A., & SUÁREZ-GORRIN, F. (2013). Surgical techniques for smile restoration in patients with Möbius syndrome. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 5(4), e203–e207. DOI: 10.4317/jced.51116

88. MORTON, J., & JOHNSON, M. H. (1991). CONSPEC and CONLERN: a two-process theory of infant face recognition. *Psychological review*, 98(2), 164–181. DOI: 10.1037/0033-295x.98.2.164
89. NEELY, J. G., CHERIAN, N. G., DICKERSON, C. B., & NEDZELSKI, J. M. (2010). Sunnybrook facial grading system: reliability and criteria for grading. *The Laryngoscope*, 120(5), 1038–1045. DOI: 10.1002/lary.20868
90. NEMIAH, J.C., FREYBERGER, H., SIFNEOS P.E. (1976). Alexithymia: A view of the psychosomatic process. *Modern trends in psychosomatic medicine*, 3, 430-439
91. NIEDENTHAL, P. M., MERMILLOD, M., MARINGER, M., & HESS, U. (2010). The Simulation of Smiles (SIMS) model: Embodied simulation and the meaning of facial expression. *The Behavioral and brain sciences*, 33(6), 417–480. DOI: 10.1017/S0140525X10000865
92. NIEDERMEYER, E. (2005). The normal EEG of the waking adult. *Electroencephalography: Basic principles, Clinical Applications and Related Fields*, eds E. Niedermeyer and F. H. Lopes da Silva (Baltimore: Williams and Wilkins), 167-192
93. OBERMAN, L. M., WINKIELMAN, P., & RAMACHANDRAN, V. S. (2007). Face to face: blocking facial mimicry can selectively impair recognition of emotional expressions. *Social neuroscience*, 2(3-4), 167–178. DOI: 10.1080/17470910701391943
94. OUANOUNOU, S., SAIGAL, G., & BIRCHANSKY, S. (2005). Möbius syndrome. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 26(2), 430–432.
95. ÖZDEN, F., TÜMTÜRK, İ., & SARI, Z. (2022). Psychometric properties of the Facial Disability Index in patients with facial palsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(7), 4157–4165. DOI: 10.1007/s10072-022-06066-z
96. PACHAJOA, H., & ISAZA, C. (2011). First case of Moebius-Poland syndrome in child prenatally exposed to misoprostol. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 26(8), 502–503. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.01.019
97. PALLER, K. A., GONSALVES, B., GRABOWECKY, M., BOZIC, V. S., & YAMADA, S. (2000). Electrophysiological correlates of recollecting faces of known and unknown individuals. *NeuroImage*, 11(2), 98–110. DOI: 10.1006/nimg.1999.0521
98. PAVESE, C., GIORDANO, A., DALLA TOFFOLA, E., NARDONE, A., & FRANCHIGNONI, F. (2022). Facial Disability Index in Adults With Peripheral Facial Palsy: Rasch Analysis

- and Suggestions for Refinement. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 103(8), 1544–1550. DOI: 10.1016/j.apmr.2021.10.030
99. PEDERSEN, L. K., MAIMBURG, R. D., HERTZ, J. M., GJØRUP, H., PEDERSEN, T. K., MØLLER-MADSEN, B., & ØSTERGAARD, J. R. (2017). Moebius sequence -a multidisciplinary clinical approach. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 4. DOI: 10.1186/s13023-016-0559-z
100. PERRETT, D. I., SMITH, P. A., POTTER, D. D., MISTLIN, A. J., HEAD, A. S., MILNER, A. D., & JEEVES, M. A. (1985). Visual cells in the temporal cortex sensitive to face view and gaze direction. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 223(1232), 293–317. DOI: 10.1098/rspb.1985.0003
101. PICCIOLINI, O., PORRO, M., CATTANEO, E., CASTELLETTI, S., MASERA, G., MOSCA, F., & BEDESCHI, M. F. (2016). Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Italian journal of pediatrics*, 42(1), 56. DOI: 10.1186/s13052-016-0256-5
102. PION-TONACHINI, L., KREUTZ-DELGADO, K. & MAKEIG, S. (2019). ICLabel: an automated electroencephalographic independent component classifier, dataset, and website. *Neuroimage*, 198, 181–197. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.026
103. POURTOIS, G., SANDER, D., ANDRES, M., GRANDJEAN, D., REVERET, L., OLIVIER, E., & VUILLEUMIER, P. (2004). Dissociable roles of the human somatosensory and superior temporal cortices for processing social face signals. *The European journal of neuroscience*, 20(12), 3507–3515. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03794.x
104. PUCE, A., ALLISON, T., BENTIN, S., GORE, J. C., & MCCARTHY, G. (1998). Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(6), 2188–2199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-06-02188.1998
105. PUVABANDITSIN, S., GARROW, E., AUGUSTIN, G., TITAPIWATANAKUL, R., & KUNIYOSHI, K. M. (2005). Poland-Möbius syndrome and cocaine abuse: a relook at vascular etiology. *Pediatric neurology*, 32(4), 285–287. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.11.011
106. QUIROGA, R. Q., REDDY, L., KREIMAN, G., KOCH, C., & FRIED, I. (2005). Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*, 435(7045), 1102–1107. DOI: 10.1038/nature0368
107. ROSSION, B., CALDARA, R., SEGHIER, M., SCHULLER, A. M., LAZEYRAS, F., & MAYER, E. (2003). A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right

- middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain: a journal of neurology*, 126(Pt 11), 2381–2395. DOI: 10.1093/brain/awg241
108. ROSSION B. (2014). Understanding face perception by means of prosopagnosia and neuroimaging. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 6(2), 258–307. DOI: 10.2741/E706
109. RUZICH, E., ALLISON, C., SMITH, P., WATSON, P., AUYEUNG, B., RING, H., & BARON-COHEN, S. (2015). Measuring autistic traits in the general population: a systematic review of the Autism-Spectrum Quotient (AQ) in a nonclinical population sample of 6,900 typical adult males and females. *Molecular autism*, 6, 2. DOI: 10.1186/2040-2392-6-2
110. RYCHLOWSKA, M., CAÑADAS, E., WOOD, A., KRUMHUBER, E. G., FISCHER, A., & NIEDENTHAL, P. M. (2014). Blocking mimicry makes true and false smiles look the same. *PloS one*, 9(3), e90876. DOI: 10.1371/journal.pone.0090876
111. \*SACHARIN, V., SCHLEGEL, K., & SCHERER, K. R. (2012). Geneva Emotion Wheel rating study (Report). *Geneva, Switzerland: University of Geneva, Swiss Center for Affective Sciences*.
112. SADEH, B., PODLIPSKY, I., ZHDANOV, A., & YOVEL, G. (2010). Event-related potential and functional MRI measures of face-selectivity are highly correlated: a simultaneous ERP fMRI investigation. *Human brain mapping*, 31(10), 1490–1501. DOI: 10.1002/hbm.20952
113. SAID, C. P., HAXBY, J. V., & TODOROV, A. (2011). Brain systems for assessing the affective value of faces. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 366(1571), 1660–1670. DOI: 10.1098/rstb.2010.0351
114. SERGENT, J., OHTA, S., & MACDONALD, B. (1992). Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain: a journal of neurology*, 115 Pt 1, 15–36. DOI: 10.1093/brain/115.1.15
115. SESSA, P., SCHIANO LOMORIELLO, A., DUMA, G. M., MENTO, G., DE STEFANI, E., & FERRARI, P. F. (2022). Degenerate pathway for processing smile and other emotional expressions in congenital facial palsy: an hdEEG investigation. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 377(1863), 20210190. DOI: 10.1098/rstb.2021.0190
116. SESSA, P., SCHIANO LOMORIELLO, A., & LURIA, R. (2018). Neural measures of the causal role of observers' facial mimicry on visual working memory for facial

- expressions. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(12), 1281–1291. DOI: 10.1093/scan/nsy095
117. SCHERER, K. R., SHUMAN, V., FONTAINE, J. R. J., AND SORIANO, C. (2013). “The GRID meets the Wheel: Assessing emotional feeling via self-report1,” in Components of Emotional Meaning, eds J. R. J. Fontaine, K. R. Scherer, and C. Soriano (Oxford: Oxford University Press), 281–298. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199592746.003.0019
118. SHUTTLEWORTH, E. C., JR, SYRING, V., & ALLEN, N. (1982). Further observations on the nature of prosopagnosia. *Brain and cognition*, 1(3), 307–322. DOI: 10.1016/0278-2626(82)90031-8
119. SOLLFRANK, T., KOHNEN, O., HILFIKER, P., KEGEL, L. C., JOKEIT, H., BRUGGER, P., LOERTSCHER, M. L., REY, A., MERSCH, D., STERNAGEL, J., WEBER, M., & GRUNWALD, T. (2021). The Effects of Dynamic and Static Emotional Facial Expressions of Humans and Their Avatars on the EEG: An ERP and ERD/ERS Study. *Frontiers in neuroscience*, 15, 651044. DOI: 10.3389/fnins.2021.651044
120. SORGER, B., GOEBEL, R., SCHILTZ, C., & ROSSION, B. (2007). Understanding the functional neuroanatomy of acquired prosopagnosia. *NeuroImage*, 35(2), 836–852. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.051
121. SOUNI, G., AYAD, G., ELOUALI, A., BABAKHOUYA, A., & RKAIN, M. (2023). Moebius Syndrome: A Case Report on an Uncommon Congenital Syndrome. *Cureus*, 15(6), e40746. DOI: 10.7759/cureus.407
122. STANTIC, M., BREWER, R., DUCHAINE, B., BANISSY, M. J., BATE, S., SUSILO, T., CATMUR, C., & BIRD, G. (2022). The Oxford Face Matching Test: A non-biased test of the full range of individual differences in face perception. *Behavior research methods*, 54(1), 158–173. DOI: 10.3758/s13428-021-01609-2
123. STANTIĆ, M., POUNDER, Z., BATE, S., SUSILO, T., CATMUR, C., & BIRD, G. (2022b). Individuals with developmental prosopagnosia show independent impairments in face perception, face memory and face matching. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 157, 266–273. DOI: 10.1016/j.cortex.2022.09.012
124. \*STONE, J. V., PORRILL, J., PORTER N. R. & WILKINSON I. D. (2002). Spatiotemporal independent component analysis of event-related fMRI data using skewed probability density functions. *Neuroimage*, 15, 407–421. DOI: 10.1006/nimg.2001.0986

125. SUVARNA, J., BAGNAWAR, M., & DESHMUKH, C. T. (2006). Moebius syndrome with total anomalous pulmonary venous connection. *Indian journal of pediatrics*, *73*(5), 427–429. DOI: 10.1007/BF02758568
126. TAYLOR, G. J., BAGBY, R. M., & PARKER, J. D. (1992). The Revised Toronto Alexithymia Scale: some reliability, validity, and normative data. *Psychotherapy and psychosomatics*, *57*(1-2), 34–41. DOI: 10.1159/000288571
127. TCHERKASSOF, A., & DUPRÉ, D. (2021). The emotion-facial expression link: evidence from human and automatic expression recognition. *Psychological research*, *85*(8), 2954–2969. DOI: 10.1007/s00426-020-01448-4
128. TORFS, K., VANCLEEF, K., LAFOSSE, C., WAGEMANS, J., & DE-WIT, L. (2014). The Leuven Perceptual Organization Screening Test (L-POST), an online test to assess mid-level visual perception. *Behavior research methods*, *46*(2), 472–487. DOI: 10.3758/s13428-013-0382-6
129. TRABOULSI E. I. (2004). Congenital abnormalities of cranial nerve development: overview, molecular mechanisms, and further evidence of heterogeneity and complexity of syndromes with congenital limitation of eye movements. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, *102*, 373–389.
130. VANCLEEF, K., ACKE, E., TORFS, K., DEMEYERE, N., LAFOSSE, C., HUMPHREYS, G., WAGEMANS, J., & DE-WIT, L. (2015). Reliability and validity of the Leuven Perceptual Organization Screening Test (L-POST). *Journal of neuropsychology*, *9*(2), 271–298. DOI: 10.1111/jnp.12050
131. VAN DER SCHALK, J., HAWK, S. T., FISCHER, A. H., & DOOSJE, B. (2011). Moving faces, looking places: validation of the Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (ADFES). *Emotion (Washington, D.C.)*, *11*(4), 907–920. DOI: 10.1037/a0023853
132. VERROCA, A., DE RIENZO, C. M., GAMBAROTA, F., & SESSA, P. (2022). Mapping the perception-space of facial expressions in the era of face masks. *Frontiers in psychology*, *13*, 956832. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.956832
133. VERZIIL, H. T., VAN DER ZWAAG, B., CRUYBERG, J. R., & PADBERG, G. W. (2003). Möbius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology*, *61*(3), 327–333. DOI: 10.1212/01.wnl.0000076484.91275.cd

134. VERZIIL, H. T., PADBERG, G. W., & ZWARTS, M. J. (2005a). The spectrum of Möbius syndrome: an electrophysiological study. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 7), 1728–1736. DOI: 10.1093/brain/awh502
135. VERZIIL, H. T., VAN ES, N., BERGER, H. J., PADBERG, G. W., & VAN SPAENDONCK, K. P. (2005b). Cognitive evaluation in adult patients with Möbius syndrome. *Journal of neurology*, 252(2), 202–207. DOI: 10.1007/s00415-005-0637-y
136. VERZIIL, H. T., VAN DER ZWAAG, B., LAMMENS, M., TEN DONKELAAR, H. J., & PADBERG, G. W. (2005c). The neuropathology of hereditary congenital facial palsy vs Möbius syndrome. *Neurology*, 64(4), 649–653. DOI: 10.1212/01.WNL.0000151848.65094.55
137. VUILLEUMIER, P., ARMONY, J. L., DRIVER, J., & DOLAN, R. J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron*, 30(3), 829–841. DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00328-2
138. VUILLEUMIER, P., & POURTOIS, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 45(1), 174–194. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.003
139. WEBB, B. D., MANOLI, I., ENGLE, E. C., & JABS, E. W. (2021). A framework for the evaluation of patients with congenital facial weakness. *Orphanet journal of rare diseases*, 16(1), 158. DOI: 10.1186/s13023-021-01736-1
140. WINSTON, J. S., HENSON, R. N., FINE-GOULDEN, M. R., & DOLAN, R. J. (2004). fMRI-adaptation reveals dissociable neural representations of identity and expression in face perception. *Journal of neurophysiology*, 92(3), 1830–1839. DOI: 10.1152/jn.00155.2004
141. WOOD, A., LUPYAN, G., SHERRIN, S., & NIEDENTHAL, P. (2016). Altering sensorimotor feedback disrupts visual discrimination of facial expressions. *Psychonomic bulletin & review*, 23(4), 1150–1156. <https://doi.org/10.3758/s13423-015-0974-5>
142. XU, X., & BIEDERMAN, I. (2010). Loci of the release from fMRI adaptation for changes in facial expression, identity, and viewpoint. *Journal of vision*, 10(14), 36. DOI: 10.1167/10.14.36
143. YANG, H., SUSILO, T., & DUCHAINE, B. (2016). The Anterior Temporal Face Area Contains Invariant Representations of Face Identity That Can Persist Despite the

Loss of Right FFA and OFA. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 26(3), 1096–1107. DOI: 10.1093/cercor/bhu289

144. YITZHAK, N., GILADI, N., GUREVICH, T., MESSINGER, D. S., PRINCE, E. B., MARTIN, K., & AVIEZER, H. (2017). Gently does it: Humans outperform a software classifier in recognizing subtle, nonstereotypical facial expressions. *Emotion (Washington, D.C.)*, 17(8), 1187–1198. DOI: 10.1037/emo0000287
145. YITZHAK, N., GUREVICH, T., INBAR, N., LECKER, M., ATIAS, D., AVRAMOVICH, H., & AVIEZER, H. (2020). Recognition of emotion from subtle and non-stereotypical dynamic facial expressions in Huntington's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 126, 343–354. DOI: 10.1016/j.cortex.2020.01.019
146. ZAIDI, S. M. H., SYED, I. N., TAHIR, U., NOOR, T., & CHOUDHRY, M. S. (2023). Moebius Syndrome: What We Know So Far. *Cureus*, 15(2), e35187. DOI: 10.7759/cureus.3518746
147. ZUKER R. M. (2015). Facial paralysis and the role of free muscle transplantation. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*, 60(5), 420–429. DOI: 10.1016/j.anplas.2015.06.001
148. ZAIDI, S. M. H., SYED, I. N., TAHIR, U., NOOR, T., & CHOUDHRY, M. S. (2023). Moebius Syndrome: What We Know So Far. *Cureus*, 15(2), e35187. DOI: 10.7759/cureus.3518746
149. ZUKER R. M. (2015). Facial paralysis and the role of free muscle transplantation. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*, 60(5), 420–429. DOI: 10.1016/j.anplas.2015.06.001