



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E DEL
COMPORTAMENTO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA

Modulazione della connettività cortico-cerebellare
nell'elaborazione emotiva: uno studio con dual-site transcranial
alternate current stimulation (tACS).

RELATRICE:

PROF.SSA SERENA LECCE

CORRELATRICE:

PROF.SSA CHIARA FERRARI

CORRELATORE ESTERNO:

PROF. ANDREA CIRICUGNO

Tesi di Laurea di
COSIMA SCALZO
562540

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

INDICE

Abstract	1
Abstract (English version)	2
Introduzione	3
1. Il Cervelletto: oltre il controllo motorio	5
1.1 Cenni di anatomia e fisiologia	6
1.2 Il Cervelletto nelle funzioni motorie	10
1.3 Il Cervelletto e le Funzioni non-motorie.....	12
1.4 Il Cervelletto Socio-Affettivo	13
1.4.1 Cervelletto e patologie neuropsichiatriche.....	14
1.4.2 Il Cervelletto emotivo	16
1.5 I circuiti cortico-cerebellari nell'elaborazione delle emozioni	19
1.5.1 L'interazione tra Cervelletto e Superior Temporal Sulcus	19
2. La Stimolazione Cerebrale Non Invasiva (NIBS)	23
2.1 Cenni storici sulle NIBS	23
2.2 Principi di funzionamento.....	25
2.2.1 Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)	26
2.2.2 Stimolazione Elettrica Transcranica (tES).....	27
2.3 La tACS (transcranial Alternating Current Stimulation)	28

2.3.1 Parametri di stimolazione della tACS	30
2.3.2 Stimolazione transcranica a corrente alternata sul cervelletto (CB-tACS).....	33
3. Il presente studio	35
4. Metodo.....	37
4.1 Partecipanti.....	37
4.2 Procedura	37
4.3 Compiti sperimentali.....	38
4.4 Dual-site tACS	39
4.5 Registrazioni EEG e pre-processing	41
4.6 Analisi statistiche	41
5. Risultati	42
6. Discussione.....	44
7. Conclusioni	48
8. Bibliografia	49

Abstract

Negli ultimi anni, la ricerca neuroscientifica ha ampiamente dimostrato che il cervelletto non costituisce esclusivamente un centro di coordinamento motorio, ma partecipa attivamente alla modulazione delle funzioni cognitive e socioaffettive attraverso estese proiezioni con la corteccia cerebrale. Il presente studio indaga il ruolo causale della sincronizzazione cerebello-corticale nell'elaborazione delle espressioni emotive facciali attraverso l'impiego della stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS) dual-site. Trentasei partecipanti sani sono stati sottoposti a tACS alla frequenza gamma individuale (IGF) applicata al solco temporale superiore (STS) destro e al cervelletto paramediale sinistro, in modalità in-fase (0°), anti-fase (180°) e sham, durante l'esecuzione di un compito di discriminazione emotiva, e due compiti di controllo (i.e., discriminazione di genere e di oggetti). I risultati hanno evidenziato come la stimolazione anti-fase tra le due regioni peggiori la prestazione unicamente nel compito di discriminazione emotiva, rispetto sia alla stimolazione sham che alla stimolazione in-fase. La stessa stimolazione non ha interferito con la prestazione nei compiti di controllo. Questi dati confermano che la coerenza di fase oscillatoria tra il cervelletto e le aree temporali superiori riveste un ruolo causale e specifico nell'elaborazione emotiva, aprendo nuove prospettive per l'applicazione delle tecniche NIBS nello studio dei network implicati nei processi cognitivi.

Abstract (English version)

In recent years, neuroscientific research has amply demonstrated that the cerebellum is not merely a center for motor coordination but actively participates in the modulation of cognitive and socio-affective functions through extensive projections to the cerebral cortex. The present study investigates the causal role of cerebello-cortical synchronization in the processing of facial emotional expressions using dual-site transcranial alternating current stimulation (tACS). Thirty-six healthy participants underwent tACS at an individual gamma frequency (IGF) applied to the right superior temporal sulcus (STS) and the left paramedial cerebellum, in in-phase (0°), anti-phase (180°) and sham modes, whilst performing an emotional discrimination task and two control tasks (i.e., gender and object discrimination). The results showed that anti-phase stimulation between the two regions impaired performance solely in the emotional discrimination task, compared with both sham stimulation and in-phase stimulation. The same stimulation did not interfere with performance in the control tasks. These findings confirm that oscillatory phase coherence between the cerebellum and superior temporal areas plays a causal and specific role in emotional processing, opening new perspectives for the application of NIBS techniques in the study of networks involved in cognitive processes.

Introduzione

Il cervelletto è stato tradizionalmente considerato una struttura deputata esclusivamente al controllo motorio, alla coordinazione e all'equilibrio ma, negli ultimi decenni, la ricerca neuroscientifica ha radicalmente trasformato questa prospettiva, dimostrando che il cervelletto partecipa attivamente anche alla regolazione delle funzioni cognitive superiori e dei processi socio-affettivi (Amore et al., 2021; Manto & Huisman, 2018; Schmahmann, 2016). Un contributo fondamentale in questo senso è stato offerto dalla formalizzazione della Sindrome Cerebellare Cognitivo-Affettiva (CCAS), la quale evidenzia come lesioni circoscritte al cervelletto posteriore provochino deficit esecutivi, visuo-spaziali, linguistici e alterazioni della sfera emotiva (Schmahmann & Sherman, 1998).

Alla base di questa versatilità vi è l'ipotesi del sequenziamento, secondo cui il cervelletto opera come un processore universale in grado di organizzare in sequenze logiche e temporali non solo gli elementi motori, ma anche le informazioni linguistiche, cognitive e sociali (Leggio et al., 2008, 2011). In questo quadro di connettività a lungo raggio, un ruolo chiave è svolto dal circuito che collega il cervelletto posteriore alla porzione posteriore del solco temporale superiore (pSTS), un nodo fondamentale della rete neurale implicata nella cognizione sociale e nella percezione del movimento biologico (Sokolov et al., 2012). Studi recenti di neuroimaging e di stimolazione magnetica transcranica (TMS) hanno confermato l'esistenza di una connessione causale bidirezionale tra il cervelletto paravermale sinistro e la pSTS destra, evidenziando che il cervelletto contribuisce alla costruzione di modelli interni predittivi e al fine-tuning delle interazioni sociali in finestre temporali molto precoci (Ciricugno et al., 2024; Metoki et al., 2022; Van Overwalle, Manto, et al., 2019).

Nonostante i progressi nella comprensione di questi circuiti, l'indagine delle dinamiche oscillatorie cortico-cerebellari tramite la stimolazione a corrente alternata transcranica (tACS) è stata storicamente circoscritta al dominio motorio, lasciando inesplorati i domini emotivi e affettivi (Wessel et al., 2023). La tACS consente di modulare la coerenza di fase e la sincronizzazione tra regioni cerebrali distanti sintonizzandosi sulle frequenze endogene, come il picco di frequenza gamma individuale (Individual Gamma Frequency, IGF) (Elyamany et al., 2021).

Il presente studio si propone di colmare questo divario nella letteratura scientifica, indagando il ruolo causale della sincronizzazione gamma cortico-cerebellare nei processi di elaborazione emotiva. Sfruttando un protocollo di tACS dual-site personalizzata sull'IGF tra il cervelletto paravermale sinistro e la pSTS destra, l'esperimento intende verificare se la manipolazione della coerenza di fase

(tramite stimolazione in-fase, in anti-fase e sham) moduli selettivamente l'accuratezza nel riconoscimento delle espressioni emotive facciali rispetto a compiti di controllo non emotivi.

1. Il Cervelletto: oltre il controllo motorio

La struttura e la funzione del cervelletto hanno catturato l'interesse di ricercatori e clinici per millenni. Già nell'antichità, le speculazioni sulle funzioni del cervelletto spaziavano dal suo presunto ruolo nell'impartire forza ai nervi motori alla sua concezione come centro deputato alla memoria. (Schmahmann, 2016). Fu l'avvento del metodo sperimentale dell'Ottocento a circoscrivere inizialmente il ruolo del cervelletto al solo dominio motorio. Luigi Rolando (Rolando, 1809) e Michele Foderà (Fodéra, 1823) dimostrarono per primi, attraverso studi di ablazione e lesioni sul cervelletto animale, come la compromissione cerebellare determinasse gravi disturbi della postura, del movimento volontario e ipotonia estensoria. Poco dopo, Marie-Jean-Pierre Flourens (Flourens, 1842), studiando il cervelletto dei piccioni, formalizzò l'ipotesi secondo la quale il cervelletto è responsabile della coordinazione, e non della generazione del movimento volontario e della deambulazione, ipotesi confermata anche dagli studi lesionali di François Magendie (Magendie, 1824). Sul finire del secolo, le ricerche di Luigi Luciani, David Ferrier e William Aldren Turner e Rissien Russell consolidano queste evidenze descrivendo deficit del controllo motorio (atassia, tremore) in seguito a lesioni cerebellari focali nei primati (Ferrier & Turner, 1894; Luciani, 1891; Russell, 1894).

Nel corso del Novecento, l'avvento dell'anatomia comparata ha permesso di strutturare modelli organizzativi più complessi del cervelletto, ampliando le conoscenze circa le prime correlazioni struttura-funzione interspecie (Bolk, 2009; Glickstein & Voogd, 1995). Ponte concettuale verso la comprensione delle funzioni non motorie, sono state le intuizioni filogenetiche di Dow (R. S. Dow & Moruzzi, 1958), il quale, studiando gli esseri umani e le scimmie antropomorfe, individuò una porzione evolutivamente recente e notevolmente espansa di un'area del cervelletto, il "neodentato". Dow postulò che questa eccezionale espansione anatomica fosse avvenuta in parallelo e in stretta connessione con lo sviluppo delle aree associative frontali, temporali e parietali (R. Dow, 1974; R. S. Dow, 1942). Questa intuizione ha gettato le prime basi per il moderno concetto di "cervelletto cognitivo", scardinando l'idea di una struttura isolata dai circuiti corticali superiori (Schmahmann, 2016). Gli sviluppi scientifici successivi hanno chiarito il ruolo del cervelletto nel coordinamento di numerose funzioni legate al controllo motorio, al mantenimento dell'equilibrio, alla coordinazione sinergica e alla sincronizzazione temporale dei movimenti (Beckinghausen & Sillitoe, 2019; Glickstein, 1992; Manto et al., 2012). Hanno inoltre dimostrato il coinvolgimento del cervelletto in una complessa rete di funzioni cognitive ed emotive, i cui principali correlati anatomici si trovano nel lobo posteriore (Fusar-Poli et al., 2009; Schmahmann, 2019; Schmahmann et al., 2019). La ricerca

neuroscientifica contemporanea, infatti, si è focalizzata su aspetti funzionali del cervelletto ben oltre la funzione motoria, a partire dalla scoperta della *sindrome affettiva cognitiva cerebellare* (CCAS), i cui tratti distintivi risiedono nel deterioramento delle funzioni esecutive, della cognizione spaziale e delle competenze linguistiche, unitamente a evidenti difficoltà nella regolazione degli affetti (Schmahmann & Sherman, 1998). Difficoltà nel controllo emotivo, intrinseche a questa sindrome, mostrano forti analogie fenotipiche con i profili clinici dei disturbi dello spettro psicotico e autistico, oltre che con i quadri caratterizzati da deficit dell'attenzione, della reattività affettiva e delle abilità sociali (Schmahmann, 2019).

1.1 Cenni di anatomia e fisiologia

Il cervelletto è una struttura dell'encefalo posta nella fossa cranica posteriore, separata anteriormente dal ponte e dal midollo allungato dal IV ventricolo, e superiormente dal cervello dal tentorio cerebellare (Amore et al., 2021). Nonostante le dimensioni relativamente contenute, il cervelletto contiene circa l'80% dei neuroni complessivi del cervello e rappresenta circa l'11% del peso encefalico nell'adulto e il 5-6% nel neonato (Amore et al., 2021; Solov'ev, 2006).

In senso antero-posteriore, la corteccia cerebellare si suddivide in tre lobi principali delimitati da fessure, e secondo la nomenclatura standardizzata di Schmahmann(1999), è ulteriormente organizzata in dieci lobuli numerati con numeri romani da I a X, suddivisi tra i lobi (Figura 1):

- Lobo anteriore: separato dal lobo posteriore mediante la fessura primaria, comprende i lobuli da I a V
- Lobo posteriore: compreso tra la fessura primaria e la fessura posterolaterale, comprende i lobuli da VI a IX
- Lobo flocculonodulare: separato dal lobo posteriore dalla fessura posterolaterale, corrisponde al lobulo X

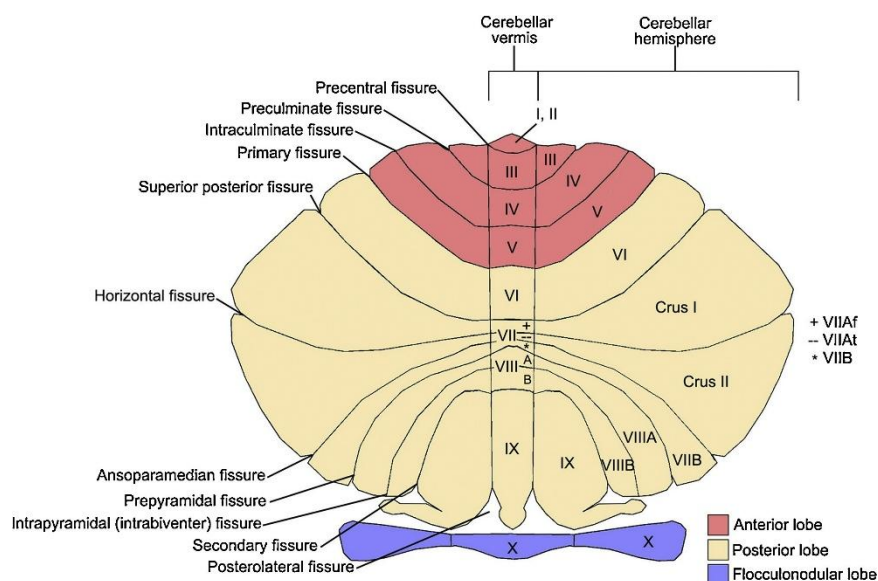


Figura 1. Rappresentazione in sezione del cervelletto e delle sue principali fessure, lobi e lobuli. Il lobo anteriore (lobuli da I a V) è ombreggiato in rosso; il lobo posteriore (lobuli da VI a IX) è color crema, mentre il lobo flocculonodulare (lobulo X) è viola. I lobuli da I a X sono identificati nel verme e negli emisferi. Nel lobulo VII, il VIIAf a livello del verme si espande nell'emisfero per diventare il Crus I, il lobulo VIIAt a livello del verme si fonde con il Crus II nell'emisfero, mentre il lobulo VIIB mantiene la propria denominazione sia a livello del verme che negli emisferi (Figura tratta da D'Mello & Stoodley, 2015; Makris et al., 2003; Schmähmann, 2019).

In senso medio-laterale, ciascun lobo si articola in una porzione mediana, il verme, e in due ampi emisferi laterali. All'interno del lobo posteriore, il lobulo VII si estende dal verme agli emisferi dando origine a Crus I e Crus II, corrispondenti rispettivamente al lobulo semilunare superiore e al lobulo semilunare inferiore, le quali derivano dall'espansione laterale delle componenti vermalì VIIAf e VIIAt (Schmähmann et al., 1999).

La superficie è attraversata da numerose lamelle parallele, le folia, che conferiscono al cervelletto un aspetto stratificato; nella parte inferiore, si apre l'hilum cerebelli, da cui emergono i tre peduncoli cerebellari (superiore, medio e inferiore), che rappresentano le vie di comunicazione delle informazioni da e verso il cervelletto (Amore et al., 2021; Roostaei et al., 2014; Voogd, 2003).

La corteccia cerebellare è organizzata in tre strati (Figura 2): lo strato granulare più profondo, lo strato di Purkinje, intermedio, e lo strato molecolare più superficiale (Amore et al., 2021). Il circuito corticale è composto da quattro tipologie di cellule inibitorie (cellule stellate, cellule a canestro, cellule di Purkinje e cellule di Golgi) e due eccitatorie (cellule granulari e cellule a spazzola).

unipolare). Le cellule di Purkinje, organizzate in un singolo strato di cellule piriformi, rappresentano l'unico output della corteccia cerebellare verso i nuclei profondi: dentato, globoso, emboliforme e fastigiale (Amore et al., 2021; Buffo & Rossi, 2013; Voogd, 2003). Le due principali vie afferenti del cervelletto sono le fibre muscoidi (mossy fibres) e le fibre rampicanti (climbing fibres). Le prime originano da molteplici nuclei pre-cerebellari: nuclei vestibolari, colonna di Clarke, nucleo olivare inferiore, nucleo reticolare laterale e, soprattutto, i nuclei pontini che trasmettono input dalla corteccia cerebrale. Le seconde, originano esclusivamente dal nucleo olivare inferiore e fanno sinapsi con i dendriti delle cellule di Purkinje (Hampson & Blatt, 2015). Le fibre muschiose attivano le cellule granulari, i cui assoni ascendono allo strato molecolare e si biforcano a T formando le fibre parallele, che si estendono in maniera perpendicolare alle fibre rampicanti (Amore et al., 2021; Mugnaini et al., 2011; Voogd & Glickstein, 1998).

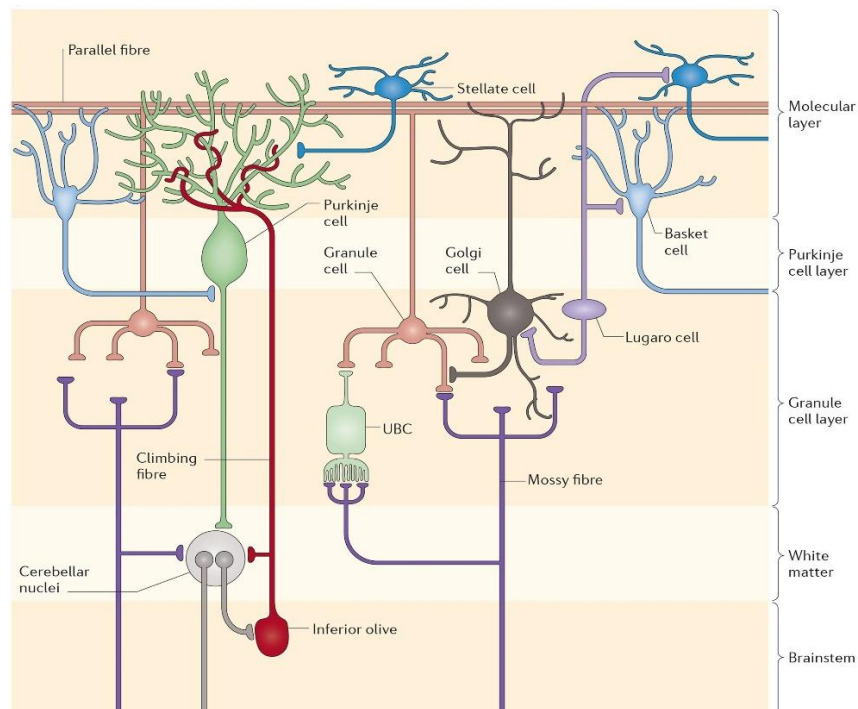


Figura 2. La citoarchitettura di base del cervelletto comprende le cellule di Purkinje, che sono le cellule di uscita della corteccia cerebellare, le cellule granulari, le cellule di Golgi, le cellule di Lugaro, le cellule a spazzola unipolari (UBC), le cellule stellate e gli interneuroni a cesto. I due principali tipi di afferenze che si proiettano verso il cervelletto sono le fibre rampicanti, che formano sinapsi direttamente con le cellule di Purkinje, e le fibre muschiose, che formano sinapsi con le cellule granulari. Gli assoni delle cellule granulari salgono fino allo strato molecolare, dove si biforcano a forma di T per formare fibre parallele, che si estendono per diversi millimetri lungo le folie dei lobuli cerebellari. COP, copula pyramidis; FL, flocculus; LS, lobulus simplex; PF, paraflocculus; PML, lobulo paramediano (figura tratta da Cerminara et al., 2015).

Dal punto di vista filogenetico e funzionale, il cervelletto si articola in tre regioni principali (Amore et al., 2021):

1. *Archicerebellum* (o vestibulocerebellum): corrispondente al lobo flocculonodulare, è la porzione filogeneticamente più antica, riceve afferenze dirette dal sistema vestibolare e proietta ai nuclei vestibolari, regolando l'equilibrio, i movimenti oculari e il riflesso vestibolo-oculare.
2. *Paleocerebellum* (o spinocerebellum): comprende il verme e le aree paravermiali, ricevendo segnali sensoriali e propriocettivi primari dal midollo spinale, deputato prevalentemente al controllo del tono muscolare, della postura e della coordinazione motoria (Schmahmann, 2016).
3. *Neocerebellum* (o cerebrocerebellum): costituito dalle porzioni laterali degli emisferi cerebellari, rappresenta la divisione filogeneticamente più recente ed è collegato in modo bidirezionale alla corteccia cerebrale tramite i circuiti ponto-cerebellari (Amore et al., 2021). Oltre alla pianificazione e al controllo dei movimenti volontari, il neocerebellum è ampiamente coinvolto nelle funzioni cognitive superiori, nel linguaggio, nella regolazione emotiva e nella cognizione sociale (Van Overwalle, Manto, et al., 2020).

L'organizzazione del cervelletto è modulare e si basa su zone longitudinali che mettono in relazione una striscia sagittale di cellule di Purkinje, specifici nuclei cerebellari o vestibolari e un corrispondente subnucleo dell'oliva inferiore, formando un circuito chiuso e topograficamente ordinato noto come modulo olivocerebellare (Zeeuw & Brinke, 2015). Questa architettura, descritta originariamente da Jan Voogd (1998), si riflette in zone sagittali con caratteristiche istologiche distinte e differenti pattern di mielinizzazione (Zeeuw & Brinke, 2015). Questi circuiti non lavorano in isolamento, ma comunicano costantemente con aree del cervello attraverso percorsi di input e output, meccanismo che permette al sistema nervoso di monitorare e correggere in tempo reale sia i movimenti fisici che le funzioni cognitive (Koziol et al., 2014). Nello specifico, il cervelletto riceve i propri input dalla corteccia cerebrale attraverso la via cortico-ponto-cerebellare, mentre invia le sue efferenze di ritorno alla corteccia tramite il sistema cerebello-talamo-corticale (Koziol et al., 2014; Schmahmann & Sherman, 1998). Attraverso questa integrazione in unità parallele e interconnesse, il cervelletto elabora l'informazione per garantire una regolazione fine e coordinata sia degli output motori sia delle funzioni cognitive e affettive (Zeeuw & Brinke, 2015).

1.2 Il Cervelletto nelle funzioni motorie

La comprensione del ruolo del cervelletto nel controllo motorio ha attraversato un lungo percorso di ricerche, segnato da contributi fondamentali che hanno progressivamente chiarito e ampliato le sue funzioni. I primi studi di anatomia comparata e fisiologia sperimentale, risalenti alla fine del XIX secolo, attribuivano al cervelletto un ruolo quasi esclusivamente motorio, implicato nella coordinazione del movimento, nel mantenimento della postura e del tono muscolare (Schmahmann, 2016). Rolando e Magendie, infatti, proposero le prime interpretazioni funzionali, associando il cervelletto alla regolazione della postura e del movimento, mentre Luciani descrisse le sindromi cerebellari in termini di "atonia, astenia e astasia", sottolineando il ruolo strutturale dell'organo nella coordinazione motoria (Schmahmann, 2016). Babinski introdusse il concetto di "sinergia", riconoscendo che il cervelletto non generava il movimento, ma ne coordinava i diversi componenti per rendere il gesto fluido e preciso (Clarac et al., s.d.; Manto & Huisman, 2018). Sherrington, infine, contribuì a definire il cervelletto come un organo deputato alla regolazione della propriocezione e dell'equilibrio, gettando le basi per la comprensione della sua integrazione con il sistema sensoriale (Amore et al., 2021). L'osservazione clinica di soldati con lesioni cerebellari durante la Prima Guerra Mondiale permise a Gordon Holmes di documentare le anomalie del movimento volontario conseguenti a lesioni unilaterali, descrivendo un quadro clinico che includeva ipotonia, disturbi del movimento volontario, tremore intenzionale, faticabilità, vertigine e nistagmo (HOLMES, 1917, 1939). Molte di queste manifestazioni, studiate anche dai pionieri precedenti, configurano la mancanza di coordinazione, la dismetria e la disdiadococinesia (l'incapacità di compiere movimenti rapidi e alternati in direzioni opposte), evidenziando il ruolo centrale del cervelletto nel controllo della precisione del movimento (Grimaldi, 2013). In termini moderni, l'insieme di questi deficit costituisce la Sindrome Motoria Cerebellare (CMS), caratterizzata da atassia dell'andatura, dismetria degli arti, movimenti oculari anomali, disartria e disfagia (Schmahmann, 2004).

Sul piano anatomo-funzionale, la ricerca contemporanea ha consolidato l'ipotesi di una precisa topografia funzionale, supportata da una computazione uniforme che Schmahmann definisce "Universal Cerebellar Transform" (Schmahmann, 2019). All'interno di questa architettura, il lobo anteriore (lobuli I–V), il lobulo VI e parte del lobulo VIII costituiscono il fulcro della rappresentazione sensorimotoria, mentre il resto del lobo posteriore è prevalentemente implicato in funzioni associative e affettive (Habas et al., 2009; Schmahmann et al., 2019). Più nel dettaglio, le porzioni anteriori del verme sono implicate nel controllo del tono muscolare e della postura, quelle

intermedie nella regolazione degli arti, e quelle laterali (connesse al nucleo dentato) partecipano alla pianificazione di azioni volontarie complesse tramite circuiti cerebro-cerebellari con le cortecce motorie e premotorie (Amore et al., 2021; Grimaldi & Manto, 2012).

L'analisi della connettività funzionale a riposo tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI) ha fornito prove decisive a supporto di questa segregazione. Habas et al. (2009) hanno dimostrato che il cervelletto partecipa a reti di connettività intrinseca (ICN) distinte, identificando una rete sensorimotoria specifica (che coinvolge i lobuli V e VI) interconnessa con la corteccia motoria primaria, l'area motoria supplementare (SMA), il talamo, il nucleo dentato e il nucleo rosso, mostrando una scarsa sovrapposizione con i territori deputati al controllo esecutivo o alla Default Mode Network. Questa complessa architettura permette al cervelletto di operare come un sistema predittivo (forward controller) capace di integrare le efferenze motorie e i feedback sensoriali per anticipare lo stato futuro del sistema motorio (Grimaldi & Manto, 2012). Attraverso la generazione di modelli interni – suddivisi concettualmente in modelli inversi (*inverse models*, che calcolano il comando motorio necessario per raggiungere un obiettivo) e modelli predittivi (*forward models*, che simulano le conseguenze sensoriali e motorie dell'azione) – il cervelletto supera la logica del controllo a feedback retroattivo (Adamaszek et al., 2022). Sfruttando una copia del comando motorio (efference copy), il sistema cerebellare calcola in tempo reale la traiettoria e l'impatto del movimento prima che questo sia completato, consentendo di correggere l'errore in anticipo anziché a posteriori. Questo meccanismo predittivo si rivela fondamentale non solo nella calibrazione della forza di presa e del controllo oculomotorio, ma anche nella gestione rigorosa della sincronizzazione temporale (timing) e nella fluidità di sequenze motorie e cognitive complesse (Adamaszek et al., 2022). Questo ruolo di regolatore temporale si estende anche alla gestione dei movimenti autoiniziati (self-initiated). A tal proposito studi di neuroimaging hanno rilevato un'attivazione specifica delle regioni postero-laterali del cervelletto (lobuli VI e VIIIB) durante la sincronizzazione di movimenti volontari non guidati da stimoli esterni (Blouin et al., 2004). Tale coinvolgimento del lobo posteriore evidenzia come il cervelletto non si limiti all'esecuzione motoria pura (funzione tipica del lobo anteriore), ma coordini i processi di timing e anticipazione temporale attraverso l'interazione con le cortecce prefrontali e premotorie mediali (Blouin et al., 2004). Infine, la base cellulare di questo raffinato sistema di controllo non è omogenea: studi sull'apprendimento motorio evidenziano una marcata compartimentalizzazione funzionale della corteccia cerebellare (Cerminara et al., 2015). I microcircuiti cerebellari presentano infatti proprietà fisiologiche e profili di plasticità differenziati a seconda delle regioni, confermando che il cervelletto organizza l'elaborazione dell'informazione in

moduli specializzati capaci di rendere il comportamento motorio e cognitivo progressivamente più fluido, preciso e adattativo(Cerminara et al., 2015; Zeeuw & Brinke, 2015).

1.3 Il Cervelletto e le Funzioni non-motorie

Negli ultimi anni, il superamento della prospettiva che associava il cervelletto puramente al dominio motorio, ha condotto all'identificazione di un ruolo cruciale del cervelletto nell'organizzazione delle funzioni cognitive superiori e della regolazione affettiva. Di fondamentale importanza è stato il lavoro condotto da Schmahmann e Sherman (1998), i quali, attraverso l'osservazione clinica di pazienti con lesioni confinate al cervelletto posteriore, hanno formalizzato la "Sindrome Cerebellare Cognitivo-Affettiva" (CCAS), caratterizzata da una varietà di deficit che includono disfunzioni esecutive (pianificazione, flessibilità cognitiva, memoria di lavoro), deficit visuo-spaziali, alterazioni del linguaggio (agrammatismo e disprosodia) e cambiamenti della personalità con appiattimento affettivo o disinibizione. Questi sintomi derivano dall'interruzione della modulazione cerebellare su circuiti neurali che collegano il cervelletto alle cortecce associative prefrontali, parietali posteriori, temporali superiori e al sistema limbico(Schmahmann & Sherman, 1998). L'organizzazione topografica del cervelletto non-motorio risiede prevalentemente nel lobo posteriore, in particolare nei lobuli VI e VII (Crus I e Crus II). Mentre le lesioni del lobo anteriore producono deficit motori preminenti, il danno ai lobuli del lobo posteriore è sistematicamente associato alla CCAS, suggerendo una specializzazione funzionale interna all'organo(Schmahmann & Sherman, 1998). Nello specifico, compiti linguistici attivano preferenzialmente Crus I e II nell'emisfero destro, mentre l'orientamento dell'attenzione sembra reclutare Crus I a sinistra(Schmahmann & Sherman, 1998). Dal punto di vista teorico, questa evidenza supporta l'ipotesi della "dismetria del pensiero", secondo cui il cervelletto applicherebbe al dominio cognitivo e affettivo la medesima computazione di sintonizzazione e precisione che esercita sul dominio motorio, garantendo la fluidità e l'adeguatezza della risposta psichica agli stimoli esterni e interni(Schmahmann & Sherman, 1998).

Grazie allo sviluppo di tecnologie di neuroimaging e alle osservazioni di pazienti con lesioni cerebellari, è emersa una mappa funzionale precisa che conferma la suddivisione del cervelletto in due macro-aree: una zona sensorimotoria (lobuli I-VI e VIII), connessa alla corteccia motoria, e una zona cognitiva sovramodale (lobuli VI, VII, Crus I e Crus II, VIII e IX), interconnessa con le cortecce associative (Adamaszek et al., 2017; Habas et al., 2009; O'Reilly et al., 2010; Schmahmann, 2019). Le meta-analisi degli studi di fMRI hanno dimostrato che attivazioni sensorimotorie interessano il

lobo anteriore e i lobuli VIII, mentre compiti cognitivi reclutano regioni posteriori e laterali: in particolare, il lobulo VI e Crus I sono coinvolti nel linguaggio e nella memoria di lavoro verbale, il lobulo VI nelle funzioni visuo-spaziali, lobuli VI, Crus I e VIIIB nelle funzioni esecutive, e i lobuli VI, Crus I e VII mediale nell'elaborazione emotiva (E et al., 2012; Grimaldi & Manto, 2012; Schmahmann et al., 2019; Stoodley & Schmahmann, 2009). Dati di connettività funzionale a riposo hanno ulteriormente chiarito questa organizzazione: Buckner e colleghi(2011) hanno dimostrato che porzioni del cervelletto sono funzionalmente connesse con le aree associative della corteccia cerebrale. In particolare, le regioni di Crus I e II e i lobuli VI-VII mostrano una connessione distinta con il frontoparietal control network (coinvolto nel controllo esecutivo e nella pianificazione), con il salience network (deputato alla rilevazione di stimoli salienti nell'ambiente che richiedono una risposta) e, nel lobulo IX, con il default mode network (attivo durante il riposo e l'elaborazione interna)(Buckner et al., 2011). Krienen e Buckner (2009a) hanno inoltre evidenziato circuiti fronto-cerebellari segregati che collegano le regioni prefrontali ai lobuli posteriori, confermando l'esistenza di loop cortico-cerebellari paralleli dedicati a funzioni cognitive ed emotive di alto livello. Queste evidenze convergono con l'ipotesi del Universal Cerebellar Transform di Schmahmann, secondo cui la microarchitettura uniforme del cervelletto permette una computazione unica che modula molteplici flussi di elaborazione nella corteccia cerebrale; dal suo arresto deriva una dismetria del pensiero e dell'emozione, ossia la perdita di accuratezza e adeguatezza nei processi cognitivi e affettivi, analoga alla dismetria motoria che consegue a lesioni del lobo anteriore(Schmahmann, 2004, 2016, 2019; Van Overwalle, Manto, et al., 2020).

1.4 Il Cervelletto Socio-Affettivo

Il cervelletto gioca un ruolo attivo nell'elaborazione delle informazioni sociali e nella regolazione delle emozioni, un contributo che, come discusso precedentemente, va oltre la mera funzione motoria e si estende a un dominio affettivo e sociale di crescente complessità. Nel contesto della cognizione sociale, il cervelletto è coinvolto in due processi fondamentali: il social mirroring e il social mentalizing (Van Overwalle, Manto, et al., 2020). Il social mirroring consiste nell'interpretare le azioni altrui osservando i movimenti corporei, funzione che recluta le reti somatomotorie e coinvolge principalmente la parte anteriore del cervelletto(Van Overwalle, Manto, et al., 2020). Il social mentalizing riguarda invece la comprensione degli stati mentali non osservabili (intenzioni, credenze, desideri, tratti di personalità) e recluta le aree corticali della default mode network (Van Overwalle, Manto, et al., 2020). Questa funzione è supportata prevalentemente dalla parte posteriore del

cervelletto, in particolare Crus I e Crus II, aree più recenti a livello evolutivo (Van Overwalle, Manto, et al., 2020). Una importante meta-analisi (Van Overwalle, Ma, et al., 2020) ha evidenziato che Crus II è coinvolto preferenzialmente nel mentalizing sociale: le regioni anteriori di Crus II supportano i processi di sequenziamento nella cognizione sociale e sono collegate in circuiti bidirezionali con la giunzione temporo-parietale (TPJ), mentre le regioni più posteriori sembrano sostenere processi sociali senza sequenziamento esplicito, attivandosi durante l'attribuzione di stati mentali (Van Overwalle, Manto, et al., 2020). Alla base di questa versatilità vi è l'ipotesi del sequenziamento, proposta da Leggio e collaboratori (2008), la quale sostiene che il cervelletto opera come un processore universale in grado di ordinare in sequenze logiche e temporali non solo di elementi motori, ma anche informazioni linguistiche, visuo-spaziali e sociali. Questa capacità di organizzare sequenze permette di estrarre significati, anticipare le intenzioni altrui nel mirroring e attribuire stati mentali complessi nel mentalizing. Studi condotti su pazienti con atassia cerebellare hanno confermato deficit significativi nell'ordinare sequenze di comportamenti umani, con le difficoltà più marcate in compiti che richiedono la comprensione di false credenze (Van Overwalle, Manto, et al., 2019).

1.4.1 Cervelletto e patologie neuropsichiatriche

Il coinvolgimento del cervelletto nelle funzioni socio-affettive è sostenuto anche da numerose evidenze che collegano anomalie strutturali e/o funzionali del cervelletto a patologie psichiatriche caratterizzate da deficit socioaffettivi come ASD, Schizofrenia e disturbi dell'umore.

Disturbi dello spettro autistico (ASD). I disturbi dello spettro autistico (ASD) rappresentano una patologia del neurosviluppo caratterizzata da deficit persistenti nella comunicazione e nell'interazione sociale, associati a pattern di comportamento, interessi o attività ristretti e ripetitivi. Il cervelletto emerge come struttura centrale nell'ASD in quanto, la neuropatologia post-mortem ha rivelato una riduzione delle cellule di Purkinje in circa il 75% dei casi esaminati, con diminuzione delle dimensioni cellulari e alterazioni nei livelli di GAD65/67 (l'enzima che sintetizza il GABA), suggerendo uno squilibrio eccitatorio/inibitorio nei circuiti all'interno della regione Crus II dell'emisfero laterale. (Hampson & Blatt, 2015). Studi sui topi mostrano alterazioni morfologiche delle cellule di Purkinje e comportamenti sociali anomali, confermando il legame tra funzione cellulare cerebellare e deficit autistici (Adamaszek et al., 2017; Tsai et al., 2012). Il concetto di diaschisi dello sviluppo spiega come la disfunzione cerebellare in periodi sensibili critici possa

interrompere la maturazione di circuiti neocorticali distanti: con eccezione del cervelletto, i deficit ASD derivanti da lesioni in età precoce sono in larga misura recuperabili (S. S.-H. Wang et al., 2014). Molti sintomi dell'ASD (motori, emotivi, sociali) possono essere unificati in un framework che descrive il disturbo come un impairment della predizione (Sinha et al., 2014), derivante da una perdita di connessione tra corteccia frontale e cervelletto durante lo sviluppo (Adamaszek et al., 2017). Nei pazienti adulti con ASD è stata poi riscontrata una diminuzione della connettività funzionale a riposo tra il cervelletto posteriore e l'amigdala, il giro frontale inferiore orbitale, lo striato, oltre che tra Crus II sinistro e il TPJ destro adiacente alla scissura temporale superiore (Van Overwalle, Manto, et al., 2020).

Schizofrenia. La schizofrenia è un disturbo psichiatrico grave e cronico caratterizzato da una complessa disarticolazione dei processi di pensiero, della percezione e della sfera emotiva, con sintomi positivi (deliri e allucinazioni), sintomi negativi (appiattimento affettivo e abulia) e deficit cognitivi. Le alterazioni strutturali e funzionali dei circuiti cortico-cerebello-talamo-corticali costituiscono il substrato della cosiddetta dismetria cognitiva, che compromette la coordinazione fluida dei processi mentali (Adamaszek et al., 2022). In particolare, uno studio con analisi volumetriche avanzate, ha evidenziato una riduzione specifica del volume della corteccia cerebellare bilaterale nei pazienti con schizofrenia rispetto sia ai soggetti sani sia ai pazienti con disturbo bipolare di tipo I, evidenziando come tale alterazione anatomica sia una caratteristica peculiare della schizofrenia e non un effetto comune a tutte le condizioni con manifestazioni psicotiche (Laidi et al., 2015). Tale riduzione volumetrica e le disfunzioni nei neurotrasmettitori cerebellari alterano l'elaborazione emotiva e contribuiscono in modo significativo ai deficit nel riconoscimento delle espressioni emotive e alle difficoltà sociali, offrendo un importante riscontro neurale alle alterazioni della cognizione sociale e della teoria della mente (ToM) (Adamaszek et al., 2017; Laidi et al., 2015; Mothersill et al., 2016).

Disturbi dell'umore. L'idea che il cervelletto intervenga nella regolazione delle emozioni e dell'umore ha guadagnato popolarità a partire dagli anni '70, sostenuta da evidenze di connessioni tra il cervelletto e regioni limbiche inclusi l'amigdala, l'ippocampo e i nuclei settali (Adamaszek et al., 2017; Baumann & Mattingley, 2012; Heath et al., 1978). Nei pazienti con disturbi dell'umore, inclusi il disturbo depressivo maggiore (unipolare) e il disturbo bipolare, il cervelletto emerge come una componente chiave nella regolazione emotiva e nel mantenimento dell'omeostasi affettiva (Cattaneo et al., 2022; Lupo et al., 2019). Come dimostrato dalla recente revisione sistematica di Michela Lupo e collaboratori (2019), l'analisi convergente tra studi clinici su pazienti con lesioni cerebellari focali e

indagini di neuroimaging strutturale e funzionale, evidenzia un coinvolgimento del cervelletto all'interno dei circuiti cortico-striato-limbici che sottendono i disturbi dell'umore. In particolare, i pazienti mostrano riduzioni volumetriche localizzate, alterazioni microstrutturali e anomalie nella connettività funzionale a riposo tra il cervelletto (inclusi il verme cerebellare e i lobi posteriori) e le principali regioni corticali e limbiche, come l'amigdala e le aree prefrontali (Lupo et al., 2019; Shaffer et al., 2018; Y. Wang et al., 2016). Le alterazioni nella comunicazione funzionale con il default mode network (DMN) e i circuiti cortico-cerebellari interferiscono con i meccanismi predittivi di regolazione affettiva, contribuendo sia all'insorgenza di episodi depressivi sia alla comparsa di stati maniacali secondari a lesioni o disfunzioni cerebellari (Adamaszek et al., 2017; Arnold et al., 2012; Lupo et al., 2019; Van Overwalle, Manto, et al., 2020). Infine, Frazier e colleghi (2022), hanno proposto un modello meccanicistico in cui il cervelletto funziona come macchina di apprendimento associativo per la regolazione affettiva: rileva deviazioni dallo stato atteso per un dato contesto, calibra la risposta comportamentale e ricalibra i modelli interni. Lesioni cerebellari possono produrre una vasta gamma di alterazioni affettive, tra cui risata e pianto patologico, sintomi maniacali e bipolari, appiattimento affettivo e sintomi depressivi (Frazier et al., 2022).

1.4.2 Il Cervelletto emotivo

Il cervelletto contribuisce alla percezione, al riconoscimento e alla valutazione delle emozioni. Nello specifico, lobuli vermiani VI e VII, Crus I e il lobulo VIIB sono attivati durante l'elaborazione di stimoli avversivi, con coinvolgimento dell'ipotalamo anteriore, della corteccia cingolata anteriore subgenuale e del giro para ippocampale (Adamaszek et al., 2017). Studi di risonanza funzionale a riposo hanno evidenziato una mappa cerebellare distribuita per l'apprendimento associativo, con un contributo mediale-laterale lungo il continuo emozionale, motorio e cognitivo (Adamaszek et al., 2017; D'Angelo & Casali, 2013; Klein et al., 2016). Tra i primi studi che hanno indagato la connessione tra cervelletto ed emozioni, troviamo forti evidenze di come la stimolazione del nucleo dentato e del peduncolo superiore è stata associata a esperienze soggettive di emozioni negative, confermando il ruolo cerebellare nella regolazione affettiva (Adamaszek et al., 2017; Nashold & Slaughter, 1969). L'elaborazione temporale differenziale dell'arousal e della valenza attraverso lobuli cerebellari distinti è stato dimostrato anche con MEG: l'attività iniziale correlata all'arousal elevato si localizza in Crus II e nel lobulo VI vermiano, seguita dalla valenza spiacevole in Crus I, e infine dall'interazione tra valenza piacevole e alto arousal in lobulo VI e Crus I (Adamaszek et al., 2017; Styliadis et al., 2015).

La letteratura ha progressivamente identificato un sistema "limbico" cerebellare, organizzato in diversi livelli. Le aree vermiane e paravermiane posteriori (lobuli VI–VII) e il nucleo fastigiale partecipano all'elaborazione delle emozioni primarie, mentre il verme è connesso con le aree corticali del salience network (insula, opercolo frontale, corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale mediale), nonché con l'amigdala e l'ippocampo(Adamaszek et al., 2017). Nei modelli animali, l'interazione tra il verme e l'amigdala si è dimostrata bidirezionale: studi elettrofisiologici condotti su animali hanno evidenziato che la stimolazione del verme e del nucleo fastigiale induce risposte elettriche significative all'interno della divisione basolaterale dell'amigdala(Adamaszek et al., 2017, 2022). Viceversa, la manipolazione o l'inattivazione dell'amigdala basolaterale è in grado di modulare l'attività e la plasticità sinaptica a livello cerebellare, confermando l'esistenza di un circuito funzionale integrato nei processi di apprendimento emotivo e di condizionamento alla paura (Adamaszek et al., 2017, 2022). Il verme proietta inoltre, per via del nucleo fastigiale, verso la sostanza grigia periaqueduttale, connettività fondamentale per generare schemi appropriati di risposte comportamentali ed emotive(Adamaszek et al., 2017; Koutsikou et al., 2014; Watson et al., 2013).

Studi di connettività a riposo hanno confermato che il vermis interagisce con l'ippocampo (lobuli I–X), l'amigdala (lobuli I–V, VIIb, VIIIA e IX, e lobuli emisferici I–VI e VIIb, in particolare il sottonucleo centromediale) e che il nucleo dentato destro è funzionalmente connesso con l'ipotalamo, l'insula e la corteccia cingolata anteriore (BA 24)(Adamaszek et al., 2017; Habas et al., 2009). La connettività cerebello-ipotalamica, descritta da Ferrucci e Priori (2012), evidenzia un asse cerebello-ipotalamico attraverso il quale il cervelletto contribuisce ai comportamenti di lotta-fuga, con un ruolo particolare nella mediazione dell'espressione della rabbia(Adamaszek et al., 2017).

Come teorizzato da Schutter(2020), le strutture mediali cerebellari e le loro connessioni con il sistema limbico sono coinvolte negli aspetti viscerali e nella generazione delle emozioni, mentre i loop cerebello-talamo-corticali posterolaterali sono implicati nella regolazione delle emozioni e nel senso soggettivo di controllo(Adamaszek et al., 2022). Le alterazioni all'interno di questi circuiti potrebbero fungere da meccanismo transdiagnostico attraverso il quale il cervelletto contribuisce alla vulnerabilità e alla persistenza dei disturbi mentali(Adamaszek et al., 2022). Le formazioni laterali del cervelletto posteriore (lobuli VI–VIII, in particolare Crus I e II) costituiscono un'area limbica filogeneticamente più recente, collegata alle reti esecutive cerebellari, responsabile degli aspetti cognitivi dell'elaborazione emotiva (allocazione attentiva, selezione della risposta, valutazione emotiva)(Adamaszek et al., 2017). Come evidenziato da Han e colleghi, Crus I e II di lobulo VII possono rappresentare un nodo cerebellare chiave dove le informazioni emotive e cognitive

convergono e vengono inoltrate alle aree corticali, in particolare prefrontali (Adamaszek et al., 2017; Han et al., 2016). Il verme, il nucleo fastigiale e il lobulo flocco-nodulare sono collegati con il sistema limbico, mentre le aree posteriori cerebellari sono collegate con aree paralimbiche e corteccie associative deputate all'integrazione delle esperienze emotive nel repertorio di percezioni e comportamenti necessari per le interazioni sociali (Adamaszek et al., 2022).

L'analisi indipendente delle componenti a riposo ha rivelato che il salience network, deputato all'interocezione, alla regolazione autonoma e all'elaborazione emotiva, coinvolge porzioni vermiane ed emisferiche del lobulo VI e Crus I adiacente, così come i nuclei dentati (Adamaszek et al., 2017; Habas et al., 2009; Seeley et al., 2007). Una meta-analisi di Fusar-Poli e colleghi ha identificato il cervelletto posteriore (lobuli VI, Crus I e VIIb), tra le regioni attivate durante il riconoscimento di volti emotivi (Fusar-Poli et al., 2009). Habas (2009), assegna un ruolo fondamentale al verme in domini specifici dell'elaborazione emotiva, rappresentando una porzione "medio-limbica" del cervelletto, connessa con le reti limbiche salienti nelle regioni cerebrali (insula, corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale mediale, amigdala). Una porzione più laterale "limbica", costituita dagli emisferi cerebellari posteriori, rappresenta le reti esecutive cerebellari, responsabili degli aspetti cognitivi come l'allocazione attentiva e la selezione della risposta (Adamaszek et al., 2017). Recenti indagini basate sulla stimolazione magnetica transcranica (TMS) hanno aggiunto prove causali fondamentali circa l'organizzazione funzionale del cervelletto nell'elaborazione affettiva. Ferrari e colleghi (2023), per esempio, hanno dimostrato, per la prima volta con approccio causale, l'esistenza di un gradiente mediale-laterale nell'organizzazione funzionale del cervelletto posteriore: la TMS applicata sulla porzione mediale (paravermale) ha compromesso significativamente il riconoscimento e la discriminazione di emozioni di base, mentre la TMS solo sulla porzione laterale ha interferito con un compito che richiedeva l'attribuzione di un'emozione considerando il contesto sociale in cui era stata esperita. Questi dati confermano l'ipotesi che il cervelletto mediale è coinvolto nei meccanismi percettivi emotivi di base, mentre il cervelletto laterale, pur mantenendo funzioni più elementari, si è evoluto per sostenere meccanismi sociali di livello superiore (Ferrari et al., 2018, 2023).

In aggiunta, uno studio cronometrico condotto da Ciricugno e colleghi (2024), ha approfondito la dinamica temporale del coinvolgimento cerebellare nell'elaborazione emotiva. Utilizzando un approccio TMS con perturbazioni in diverse finestre temporali, gli autori hanno evidenziato che la stimolazione del cervelletto paravermale sinistro altera la discriminazione emotiva in modo circoscritto nella finestra precoce di 120-220 ms dall'insorgenza dello stimolo, dimostrando che il

cervelletto è reclutato in tempi rapidi per la sintonizzazione emotiva e la rilevazione della valenza affettiva(Ciricugno et al., 2024).

1.5 I circuiti cortico-cerebellari nell'elaborazione delle emozioni

L'elaborazione delle emozioni nel cervelletto si inserisce in circuiti cerebro-cerebellari organizzati in loop chiusi che collegano specifiche sottoregioni cerebellari a reti corticali e sottocorticali dedicate. La comprensione dettagliata di queste connettività è essenziale per chiarire il ruolo cerebellare nelle emozioni e nelle patologie mentali.

La mappatura funzionale a riposo ha consentito di suddividere la corteccia cerebellare in due zone principali: una zona sensorimotoria (lobuli I–VI e VIII) in relazione con la corteccia sensorimotoria, e una regione cognitiva sovramodale (lobuli VI, VII, specialmente Crus I e II, VIII e IX) in relazione con le cortecce associative, incluso il default mode network(Adamaszek et al., 2017; Habas et al., 2009). Studi di connettività funzionale a riposo hanno mostrato che Crus I/II sono accoppiati funzionalmente con le regioni del default mode network, mentre Crus I anteriore è associato alla rete fronto-parietale (Buckner et al., 2011; Habas et al., 2009; Halko et al., 2014; Krienen & Buckner, 2009b; O'Reilly et al., 2010; Van Overwalle, Manto, et al., 2020). Crus II è reclutato preferenzialmente quando è richiesta un'elaborazione sociale di alto livello, e la connettività bidirezionale tra questa regione e il TPJ bilaterale è specificamente correlata alla comprensione sociale(Van Overwalle, Manto, et al., 2020; Van Overwalle & Mariën, 2016). Il cervelletto è quindi parte di reti frontoparietali (controllo esecutivo), della default mode network (mentalizing) e limbiche (emozione), tutte critiche per la comunicazione e l'interazione sociale(Buckner et al., 2011; Van Overwalle, Manto, et al., 2020).

1.5.1 L'interazione tra Cervelletto e Superior Temporal Sulcus

Il Solco Temporale Superiore (STS), in particolare la sua porzione posteriore (pSTS), rappresenta un nodo fondamentale della rete neurale implicata nella cognizione sociale e nella percezione del movimento biologico. Le prime indicazioni anatomiche di una connessione tra quest'area e il cervelletto provengono da studi su primati non umani, che hanno identificato proiezioni da STS alla base del ponte, struttura del tronco encefalico che funge da stazione di passaggio fondamentale per le

vie nervose (Schmahmann & Pandya, 1991). Successivamente, studi di fMRI hanno rivelato che il cervelletto sinistro comunica con la pSTS destra durante l'elaborazione del movimento biologico puntiforme (tecnica sperimentale in cui il movimento di un corpo vivente viene rappresentato esclusivamente attraverso una serie di punti luminosi posti sulle articolazioni principali), con una lateralità specifica che coinvolge i lobuli Crus I e VIIB del cervelletto sinistro (Sokolov et al., 2012) (Figura 3). Per la prima volta, questi dati hanno indicato che il cervelletto laterale sinistro non solo riceve input dalla pSTS destra, ma ne modula anche l'attività funzionale, suggerendo l'esistenza di proiezioni cerebellari verso STS (Sokolov et al., 2012).

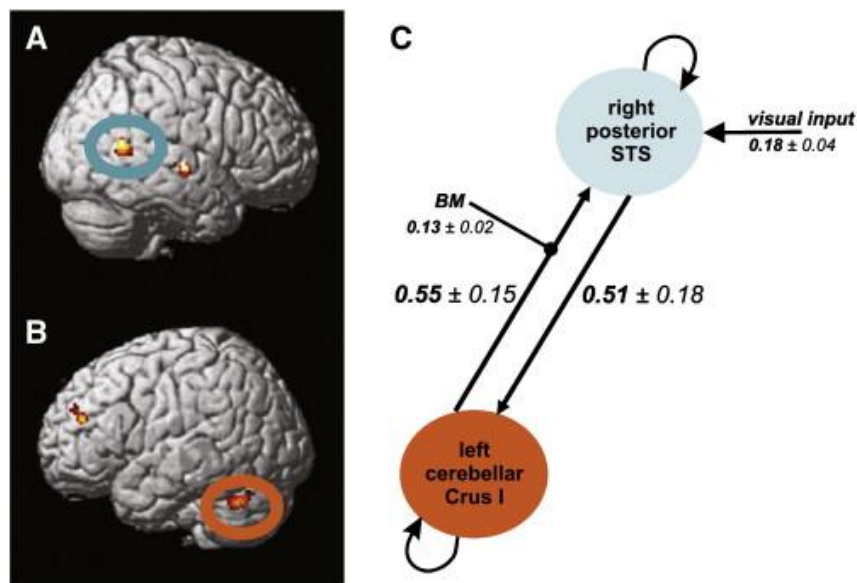


Figura 3. Connettività cerebro-cerebellare durante l'osservazione della locomozione umana. L'analisi di regressione seed-voxel indica interconnessioni significative ($p < 0.05$, corrette per confronti multipli) tra il lobulo cerebellare sinistro Crus I e (A) il solco temporale superiore posteriore destro (pSTS) e una regione più anteriore del giro temporale superiore, e (B) il giro frontale mediale sinistro. Attivazione sovrapposta al modello 3D MNI. (C) La modellizzazione causale dinamica (DCM) evidenzia una comunicazione efficace reciproca tra il lobulo cerebellare sinistro Crus I e il pSTS destro, con una modulazione specifica della connessione in uscita dal Crus I verso il pSTS da parte del movimento biologico (BM). La connettività endogena media e i parametri modulatori, nonché le loro deviazioni standard, sono riportati graficamente accanto alle corrispondenti direzioni di comunicazione (Figura tratta da Sokolov et al., 2012).

La conferma di un substrato strutturale per questa connettività è arrivata grazie all'imaging a tensore di diffusione (DTI). Sokolov et al. (2014), hanno dimostrato l'esistenza di un loop strutturale tra la pSTS destra e il lobulo Crus I sinistro, composto da due fasci di fibre che attraversano landmark

anatomici noti per le connessioni cerebro-cerebellari, tra cui il talamo, il ponte e i peduncoli cerebellari. Una via transita attraverso il peduncolo cerebellare mediale, corrispondente al tratto corticopontino, mentre l'altra passa attraverso il nucleo dentato, il peduncolo cerebellare superiore e il talamo, formando il tratto dentato-rubro-talamo-corticale (Sokolov et al., 2014) (Figura 5). Questi risultati confermano l'esistenza di un loop strutturale che sottende la comunicazione bidirezionale STS e cervelletto, con implicazioni potenzialmente rilevanti anche per altre abilità sociali visive (Sokolov et al., 2014).

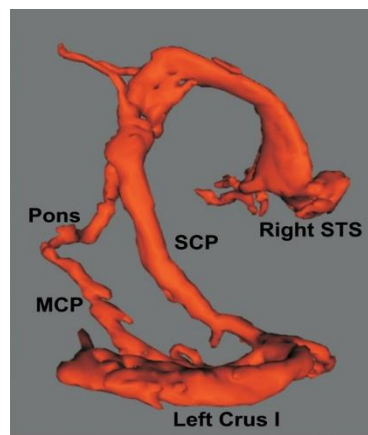


Figura 4. Ricostruzione 3D dell'anello strutturale tra il solco temporale superiore destro (STS) e il Crus I del lobulo cerebellare laterale sinistro in un soggetto rappresentativo. SCP: peduncolo cerebellare superiore; MCP: peduncolo cerebellare mediale (Figura tratta da Sokolov et al., 2014).

Ulteriori evidenze di connettività funzionale effettiva sono state ottenute tramite la modellazione causale dinamica (DCM). Van Overwalle et al. (2019), analizzando dati fMRI di cinque studi sul mentalizing sociale, hanno identificato un circuito a loop chiuso bidirezionale tra le regioni cerebellari posteriori e le aree temporali e parietali del cervello, confermando che le informazioni sociali vengono propagate dalla corteccia cerebrale ad un modello interno cerebellare, il quale agisce come “forward controller” inviando segnali di errore per migliorare le predizioni sulle sequenze comportamentali. Metoki et al.(2022), in un'indagine su larga scala con 671 partecipanti, hanno ulteriormente dimostrato che robuste connessioni esistono tra l'intera lunghezza del giro temporale superiore (ad eccezione di A1) e le profondità della STS da un lato, e il cervelletto dall'altro. Tra i contributi più recenti e significativi alla comprensione di questo circuito, troviamo lo studio cronometrico di Ciricugno et al. (2024), in cui è stata utilizzata la stimolazione magnetica transcranica (TMS) per indagare il timing del reclutamento del cervelletto posteriore nell'elaborazione emotiva e la sua connettività causale con pSTS. Gli autori hanno dimostrato che il cervelletto posteriore sinistro viene reclutato precocemente nella discriminazione delle emozioni facciali, con un'interferenza

significativa della TMS già a 100 ms dalla comparsa dello stimolo, contemporaneamente alla pSTS. Il risultato più innovativo è emerso nel terzo esperimento: tramite un paradigma condition-and-perturb, gli autori hanno mostrato che l'inibizione offline del cervelletto posteriore sinistro modula gli effetti della TMS perturbante sulla pSTS destra, tanto che quando il cervelletto viene inibito, la perturbazione della pSTS non produce più deficit nella discriminazione emotiva (Ciricugno et al., 2024). Questo risultato fornisce la prima evidenza causale diretta che la pSTS dipende funzionalmente dall'attività cerebellare durante l'elaborazione sociale. Lo studio evidenzia che, all'interno di questo circuito, il ruolo del cervelletto paravermale posteriore sinistro sia quello di fine-tuning (il cervelletto agirebbe come un correttore che modula i segnali in entrata e in uscita per rendere l'inferenza degli stati mentali più accurata e adattiva), tramite connessioni bidirezionali, del contributo della pSTS all'inferenza degli stati mentali, costruendo modelli interni situazionali (Ciricugno et al., 2024). Complessivamente, questi dati convergono verso un modello in cui il cervelletto posteriore, tramite connessioni anatomiche ascendenti e discendenti con la pSTS, contribuisce alla costruzione e al fine-tuning di modelli interni predittivi delle interazioni sociali. Il cervelletto non si limita a ricevere informazioni dalla corteccia temporale, ma modula attivamente l'attività della pSTS, regolandone la sensibilità agli aspetti variabili degli stimoli sociali. La finestra cronometrica identificata da Ciricugno et al. (2024), compresa tra 100 e 200 ms, indica che questa regolazione avviene in fasi molto precoci dell'elaborazione sociale.

2. La Stimolazione Cerebrale Non Invasiva (NIBS)

2.1 Cenni storici sulle NIBS

Le radici della stimolazione cerebrale non invasiva affondano nell'antichità. Nel 43 d.C., il medico di corte Scribonius Largus registrò nel suo *Compositiones Medicamentorum* l'uso di torpedini elettriche, pesci cartilaginei appartenenti alla famiglia dei Torpedinidae, noti per la loro capacità di generare scariche elettriche attraverso organi specializzati, per trattare cefalee e gotta, applicandoli sulle regioni d'interesse o immergendo gli arti doloranti in vasche contenenti gli stessi. Si trattava, a tutti gli effetti, di un precursore della stimolazione elettrica nervosa transcutanea (TENS) a scopo terapeutico (Pascual-Leone & Wagner, 2007). Nel 1755, il medico francese Charles Le Roy condusse i primi esperimenti documentati di stimolazione elettrica diretta del cervello (Figura 5): avvolse fili conduttori intorno alla testa di un uomo cieco, connessi ad una rudimentale batteria di Leyden e somministrò dodici scariche nel tentativo di ripristinarne la vista. Il paziente non recuperò la vista, ma percepì vividi flash luminosi (fosfeni), dimostrando per la prima volta che l'elettricità poteva influenzare la funzione cerebrale (Pascual-Leone & Wagner, 2007).

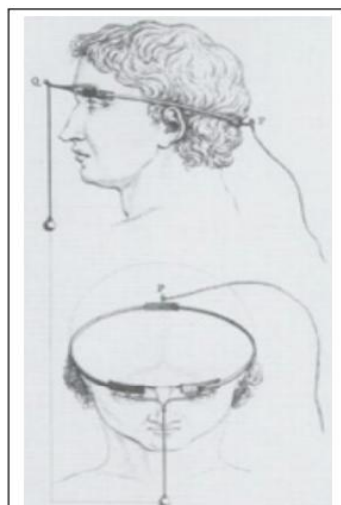


Figura 5. La stimolazione di una persona cieca da parte di Charles Le Roy (Figura tratta da Pascual-Leone & Wagner, 2007)

Nel XIX secolo, Duchenne de Boulogne fu il primo a utilizzare sistematicamente l'elettricità nello studio delle malattie, sia a fini diagnostici che terapeutici, descrivendo in *L'Electrisation Localisée* (1855) l'applicazione di corrente faradica sulla pelle bagnata per stimolare i muscoli senza

danneggiare i tessuti e contemporaneamente, Giovanni Aldini, pubblicò nel 1804 il suo *Essai Théorique et Expérimental sur le Galvanisme*, descrivendo esperimenti con l'elettricità per trattare psicosi e melancolia, giungendo infine a dimostrare la contrazione muscolare su cadaveri attraverso l'applicazione di corrente (Pascual-Leone & Wagner, 2007). La spettacolarizzazione di queste dimostrazioni finì però per compromettere la credibilità della stimolazione cerebrale non invasiva in ambito scientifico per oltre un secolo.

Un passo fondamentale fu compiuto nell'ambito dell'elettromagnetismo, in cui, nel 1896, il fisico e medico Jacques-Arsène d'Arsonval riportò che l'esposizione della testa a un campo magnetico alternato di 42 Hz indusse fosfeni e vertigini. Nel 1910, Sylvanus P. Thompson replicò questi risultati, confermando che campi magnetici variabili nel tempo potevano indurre fosfeni magnetici, ossia stimolazioni visive della retina. La ricerca proseguì sporadicamente per la prima metà del XX secolo (Pascual-Leone & Wagner, 2007).

Negli anni '60, Bindman e colleghi dimostrarono che l'applicazione di correnti continue molto deboli ($0,25 \mu\text{A}/\text{mm}^2$) sulla corteccia cerebrale di ratti, poteva influenzare l'attività spontanea e le risposte evocate dei neuroni per ore dopo soli pochi minuti di stimolazione. Purpura e McMurtry (1965) ottennero effetti analoghi, confermando che correnti insufficienti per generare un potenziale d'azione potevano comunque alterare il livello di eccitabilità neuronale (Pascual-Leone & Wagner, 2007). Questi lavori costituiscono le fondamenta sperimentali della stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS).

La svolta nella stimolazione magnetica avvenne nel 1985, quando Anthony Barker e colleghi dell'Università di Sheffield introdussero la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS), basandosi sul principio dell'induzione elettromagnetica di Faraday. Svilupparono un dispositivo in grado di generare campi magnetici pulsati di due Tesla, capaci di indurre corrente focale nella corteccia cerebrale attraverso il cranio senza contatto diretto (Pascual-Leone & Wagner, 2007). La TMS utilizza i principi dell'induzione elettromagnetica per focalizzare le correnti nel cervello e stimolare la funzione corticale, aprendo una nuova era per la neurofisiologia sperimentale e clinica (O'Shea & Walsh, 2007). Contemporaneamente, la validazione della tDCS nell'uomo avvenne grazie al lavoro di Nitsche e Paulus, che nel 2000 dimostrarono che l'applicazione transcranica di deboli correnti continue (intensità di circa 1 mA) era in grado di indurre modificazioni durature e specifiche dell'eccitabilità corticale nel cervello umano, aprendo la strada a moltissime applicazioni nella ricerca e nella clinica (Paulus, 2011).

2.2 Principi di funzionamento

Le tecniche di NIBS più diffuse, la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione elettrica transcranica (tES), operano secondo principi fisici differenti e producono effetti neurofisiologici distinti. La TMS è una tecnica di neurostimolazione e neuromodulazione, mentre la tDCS è un'applicazione esclusivamente neuromodulatoria. Gli effetti offline della stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS), che persistono ben oltre la durata del periodo di stimolazione, rappresentano una proprietà fondamentale comune a tutte le tecniche NIBS (Pezzetta et al., 2024; Polanía et al., 2018). Tali modifiche a lungo termine sono attribuite a fenomeni di neuroplasticità sinaptica di tipo strutturale e funzionale, in particolare al potenziamento a lungo termine (LTP) e alla depressione a lungo termine (LTD), i quali derivano dalla plasticità dipendente dal timing degli spike (STDP) (Elyamany et al., 2021; Voskuhl et al., 2018a; Zaehle et al., 2010) (Figura 6). Il timing indica la relazione tra la stimolazione e l'attività sperimentale e può essere online, ovvero durante l'esecuzione del compito, oppure offline, prima del compito, per valutare gli after-effects.

Dal punto di vista cellulare, il meccanismo sottostante prevede che se un potenziale d'azione presinaptico precede l'attivazione postsinaptica, la connessione sinaptica viene rafforzata (LTP), mentre nel caso in cui l'attivazione presinaptica segua quella postsinaptica si verifica un indebolimento della stessa (LTD) (Elyamany et al., 2021; Voskuhl et al., 2018a). Nelle tecniche NIBS come la tDCS e la tACS, che utilizzano correnti elettriche deboli per influenzare l'attività cerebrale, la modulazione del campo elettrico depolarizza o iperpolarizza ripetutamente la membrana cellulare (Paulus, 2011; Voskuhl et al., 2018a), mentre nei protocolli ripetitivi di TMS (come il theta-burst stimulation o la rTMS a bassa/alta frequenza) gli impulsi producono variazioni analoghe nei tassi di rilascio del calcio e nell'efficacia dei recettori NMDA, consolidando la traccia di memoria e l'eccitabilità corticale (Castel-Lacanal, 2015; Wagner et al., 2007).

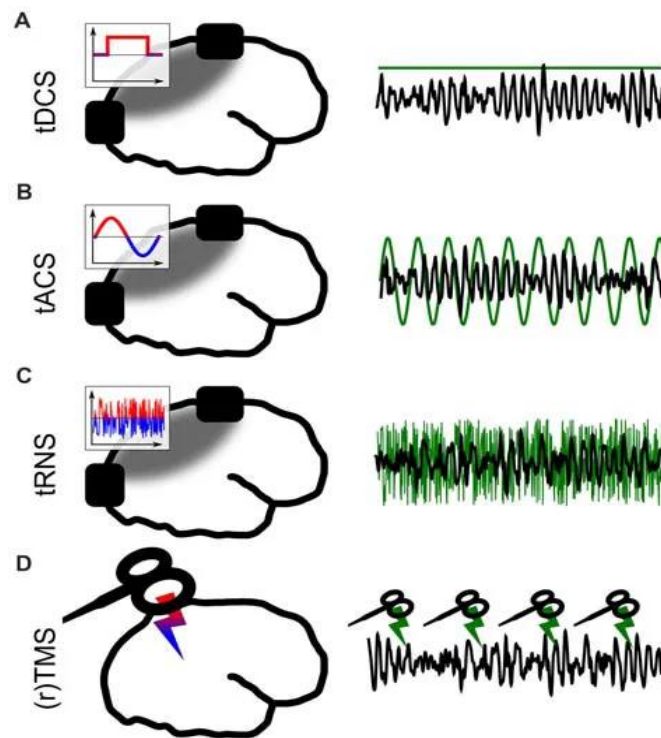


Figura 6. Diverse forme di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS). Il pannello di sinistra mostra uno schema della rispettiva applicazione. I grafici inseriti illustrano l'andamento della tensione tra gli elettrodi nel tempo. Le aree grigie rappresentano distribuzioni semplificate del campo elettrico in cui dovrebbe trovarsi l'area bersaglio. Il pannello di destra rappresenta il segnale di stimolazione (verde) rispetto all'EEG (nero) proveniente da una potenziale area bersaglio. (A) Stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) tramite elettrodi applicati esternamente. (B) Stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS). (C) Stimolazione transcranica con rumore casuale (tRNS). (D) Stimolazione magnetica transcranica (ripetitiva) (TMS)(Figura tratta da Vosskuhl et al., 2018b).

2.2.1 Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

La TMS si basa sul principio dell'induzione elettromagnetica di Faraday: quando una corrente elettrica viene inviata rapidamente attraverso una bobina posta sullo scalpo, si genera un campo magnetico variabile che penetra il cranio senza perdere forza o intensità e induce correnti parassite nella corteccia sottostante. Se l'intensità è sufficiente, questo campo elettrico indotto provoca una variazione del potenziale di membrana e, qualora la soglia venga superata, genera un potenziale d'azione; la propagazione di questo potenziale lungo strutture nervose e reti neuronali costituisce la base neuronale degli effetti della TMS (Cattaneo et al., 2022; Pascual-Leone et al., 2000). Le bobine più comuni sono di tipo circolare o ad "otto" (butterfly), costruite in rame avvolto e isolato. La forma

della bobina influisce direttamente sulla distribuzione della corrente indotta e, di conseguenza, sul sito di stimolazione. Gli stimolatori magnetici consistono in un sistema ad alta tensione e alta corrente, con una bobina che genera campi pulsati di 1-4 Tesla, con durata di circa un millisecondo per gli stimolatori a singolo impulso, e di circa un quarto di millisecondo per quelli ad alta frequenza (Wagner et al., 2007). La TMS può essere applicata tramite singoli impulsi (single-pulse TMS) per valutare la conduzione corticospinale e l'eccitabilità corticale motoria, misurando il potenziale evocato motorio (MEP) registrato tramite elettromiografia (EMG), e per la mappatura corticale, mentre la TMS ripetitiva (rTMS) prevede l'applicazione di una serie di impulsi della stessa intensità a una frequenza che va da 1 a 50 Hz su un'area corticale bersaglio (Castel-Lacanal, 2015). In generale, si ritiene che la rTMS a bassa frequenza (~ 1 Hz) produca effetti inibitori, mentre frequenze più alte (≥ 5 Hz) producano effetti eccitatori (Tomlinson et al., 2013; Van Overwalle, Manto, et al., 2020). La TMS è oggi abitualmente combinata con tecniche di neuroimaging come EEG, fMRI e PET. Tomas Paus e Peter Fox furono tra i primi a combinare la TMS con la tomografia a emissione di positroni, dimostrando che la stimolazione di un'area cerebrale, come la corteccia prefrontale o la corteccia motoria, può avere effetti secondari in aree anatomicamente connesse (O'Shea & Walsh, 2007).

Questa tecnica, infine, è ampiamente impiegata per studiare i rapporti causali tra attività cerebrale e comportamento: se la perturbazione temporanea di un'area corticale altera in modo significativo la performance in un compito, ciò dimostra che quell'area è necessaria per la normale esecuzione del compito stesso (Pascual-Leone et al., 2000; Walsh & Cowey, 2000).

2.2.2 Stimolazione Elettrica Transcranica (tES)

Le tecniche di stimolazione elettrica transcranica applicano correnti di bassa intensità attraverso elettrodi posizionati sullo scalpo, che attraversano il cranio per stimolare la corteccia cerebrale. A differenza della TMS, le correnti utilizzate nella tES sono generalmente insufficienti da sole a generare potenziali d'azione, ma modificano il potenziale di membrana a riposo dei neuroni, alterando il livello di eccitabilità e modulando la frequenza di scarica neuronale in risposta a input aggiuntivi (Wagner et al., 2007). La tecnica principale è la tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation), che applica una corrente continua di bassa ampiezza (tipicamente 0.5-2 mA) tramite una coppia di elettrodi, anodo e catodo, posizionati generalmente sullo scalpo, con superficie attiva di circa 25-35 cm². La tDCS, così come la TMS, possono essere applicate secondo due principali modalità metodologiche: online (durante lo svolgimento di un compito, per modulare l'attività di

un'area mentre è direttamente impegnata nell'elaborazione cognitiva o motoria) o offline (a riposo, prima o dopo il compito, per osservare gli effetti prolungati di plasticità sinaptica in seguito alla stimolazione)(Stagg & Nitsche, 2011). La direzione della corrente determina l'effetto sull'eccitabilità corticale: la stimolazione anodica depolarizza il potenziale di membrana a riposo, aumentandone l'eccitabilità, mentre la stimolazione catodica iperpolarizza la membrana, riducendola (Paulus, 2011). Per ottenere after-effects duraturi, è necessario stimolare per almeno 3 minuti con un'intensità minima di 0,6 mA(Nitsche & Paulus, 2000; Paulus, 2011). La durata degli effetti residui (*after-effects*) dipende dalla durata e dai parametri della stimolazione, potendo perdurare da diversi minuti fino a oltre un'ora dopo la cessazione della corrente, riflettendo i meccanismi di plasticità sinaptica a lungo termine di tipo LTP e LTD (Nitsche & Paulus, 2000; Paulus, 2011). Rispetto alla TMS, che vanta un'ottima risoluzione temporale e spaziale, la tDCS tradizionale basata su montaggi bipolari standard con due elettrodi risulta caratterizzata da una minore focalità, poiché la sua risoluzione spaziale (Datta et al., 2009; Shin et al., 2015b). Per superare questo limite e migliorare la precisione della stimolazione, è possibile utilizzare elettrodi di dimensioni ridotte oppure a configurazioni avanzate ad alta definizione, come *High-Definition tDCS* (HD-tDCS), le quali utilizzano una disposizione in cui l'elettrodo attivo è situato al centro ed è circondato da quattro elettrodi di riferimento per confinare spazialmente l'intensità del campo elettrico(Bikson et al., 2012; Caparelli-Daquer et al., 2012; Edwards et al., 2013; Kuo et al., 2013; Shin et al., 2015a).

2.3 La tACS (transcranial Alternating Current Stimulation)

La stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS) rappresenta una forma distintiva di stimolazione cerebrale non invasiva, che prevede la somministrazione diretta di correnti elettriche alternate, in cui il flusso di corrente attraversa il cranio per influenzare i neuroni corticali. Tale corrente alternata ha una forma d'onda sinusoidale in cui il voltaggio cambia gradualmente da positivo a negativo in ogni mezzo ciclo, fluendo da un elettrodo anodico a uno catodico nel primo mezzo ciclo e nella direzione opposta nel secondo(Elyamany et al., 2021). Il concetto alla base della tACS è quello di simulare i pattern ritmici elettrofisiologici naturali dell'attività cerebrale, rilevabili tramite elettroencefalografia (EEG) e magnetoencefalografia (MEG). Questi pattern ritmici, definiti oscillazioni cerebrali, oscillano a specifiche frequenze che sono associate a diverse funzioni e stati cerebrali(Elyamany et al., 2021). La connettività e la comunicazione tra regioni corticali distanti sono state associate alla sincronizzazione delle oscillazioni cerebrali tra queste regioni per cui la tACS

viene utilizzata per accoppiare o disaccoppiare due circuiti neuronali connessi, sincronizzando o desincronizzando le loro oscillazioni(Elyamany et al., 2021).

Quando la tACS viene applicata sullo scalpo, una parte della corrente alternata raggiunge il cervello. I corpi cellulari e i dendriti dei neuroni corticali modificano il loro potenziale di membrana verso depolarizzazione o iperpolarizzazione in modo oscillatorio (Elyamany et al., 2021; Vöröslakos et al., 2018). Questa variazione alternata del potenziale di membrana è considerata sufficiente per alterare la probabilità che un neurone generi un potenziale d'azione, ma non abbastanza forte da modificare il tasso di potenziali d'azione, poiché controlla solo il loro timing in modo specifico per frequenza e localizzazione (Antal & Herrmann, 2016; Elyamany et al., 2021; Krause et al., 2019). La tACS è pertanto considerata un tipo di stimolazione sotto soglia che non genera direttamente spike neuronali (Elyamany et al., 2021; Reato et al., 2010; Vosskuhl et al., 2018). L'influenza della tACS dipende non solo dall'ampiezza e dalla frequenza, ma anche dall'orientamento tridimensionale sia dei neuroni sia della corrente che penetra (Elyamany et al., 2021; Radman et al., 2009). Gli effetti sulla corteccia cerebrale risultano dalla manipolazione del potenziale di membrana dei neuroni allineati con il campo elettrico introdotto, prevalentemente cellule piramidali dello strato V, estremamente sensibili alle variazioni di corrente grazie al loro asse somatodendritico allungato, e dotate di proprietà intrinseche di risonanza, neuroplasticità e proiezioni cortico-corticali(Elyamany et al., 2021).

L'effetto primario della tACS nel range di frequenze EEG è la sincronizzazione delle oscillazioni cerebrali endogene alla frequenza di stimolazione(Antal & Paulus, 2013). Sono stati proposti cinque meccanismi neuronali per spiegare come gli effetti cellulari della tACS si traducano in attività a livello di rete: (1) la risonanza stocastica, in cui i neuroni reagiscono stocasticamente alla polarizzazione/iperpolarizzazione; (2) la risonanza ritmica, che si verifica quando la frequenza tACS corrisponde alle oscillazioni endogene; (3) il bias temporale degli spike; (4) la sincronizzazione di rete, che richiede un'ampiezza sufficientemente forte; (5) il pattern imposto, per introdurre una nuova oscillazione(Elyamany et al., 2021).

La sincronizzazione presenta due proprietà fondamentali, le “Lingue di Arnold” e gli armonici. Le prime, descrivono la relazione tra l'ampiezza della stimolazione e la gamma di frequenze a cui la tACS può sincronizzare le oscillazioni endogene: al crescere dell'ampiezza, la tACS sincronizza oscillazioni in una gamma più ampia di frequenze; gli armonici, descrivono la preferenza di un oscillatore intrinseco ad essere guidato dalla tACS a frequenze multiple con rapporto n:m rispetto alla frequenza endogena, ad esempio al doppio o alla metà della frequenza endogena(Elyamany et al.,

2021). Gli after-effects della tACS possono persistere fino a 70 minuti dopo una sessione di stimolazione di 20 minuti(Elyamany et al., 2021; Kasten et al., 2016).

La tACS, quindi, si può intendere come una versione specifica della tDCS in cui la corrente è impostata per fluttuare sinusoidalmente tra gli elettrodi anziché essere costante in termini di polarità. Nonostante la tDCS moduli l'attività oscillatoria cerebrale, la tACS è più efficace nel sincronizzare le oscillazioni endogene poiché imita la natura alternata delle stesse. Rispetto alla tDCS, che modifica nello specifico il potenziale di membrana assonico, la tACS non apporta un carico eccitatorio o inibitorio aggiuntivo(Elyamany et al., 2021).

2.3.1 Parametri di stimolazione della tACS

La definizione di un protocollo di tACS richiede la specificazione di diversi parametri: forma d'onda, frequenza, intensità, fase, montaggio degli elettrodi, durata della stimolazione e modalità di sincronizzazione con l'attività cerebrale endogena. Questi parametri non agiscono in modo indipendente, ma la risposta neurofisiologica dipende dalla loro combinazione e dalle caratteristiche individuali del partecipante(Antal & Paulus, 2013; Elyamany et al., 2021).

Nello specifico:

- La *forma d'onda* descrive l'andamento della corrente nel tempo e costituisce la principale distinzione tecnica tra la tDCS e la tACS: mentre la stimolazione a corrente continua (tDCS) eroga una corrente costante e continua nel tempo, la tACS si distingue per l'utilizzo di una forma d'onda alternata e periodica (sinusoidale), che oscilla polarità a una determinata frequenza(Antal & Paulus, 2013; Vosskuhl et al., 2018a), nella quale l'intensità varia progressivamente in senso positivo e negativo.
- La *frequenza* indica il numero di cicli della corrente applicati ogni secondo ed è espressa in Hz. Nella tACS viene generalmente selezionata in relazione alla frequenza dell'oscillazione cerebrale che si intende modulare. La frequenza di stimolazione può essere uguale alla frequenza endogena individuale, oppure diversa, in modo da spostare o modificare il ritmo naturale dell'area d'interesse(Vosskuhl et al., 2018a; Wessel et al., 2023). La scelta è quindi legata all'obiettivo dello studio: una frequenza vicina a quella endogena può favorire la sincronizzazione dell'attività cerebrale con il segnale esterno, una frequenza diversa può

produrre uno spostamento della frequenza oscillatoria naturale, mentre la stimolazione in fase con un'oscillazione endogena può regolarizzarne il timing (Vosskuhl et al., 2018a). Inoltre, la tACS può essere applicata su più aree cerebrali contemporaneamente con l'obiettivo di modulare la coerenza oscillatoria tra di esse (Vosskuhl et al., 2018a), influenzando direttamente la connettività funzionale tra le regioni coinvolte. La frequenza dovrebbe tendenzialmente essere personalizzata sulla base dell'attività EEG o MEG del singolo partecipante. In particolare, l'adattamento individuale può essere utile perché la frequenza endogena non è stabile e può variare durante l'esperimento. I protocolli a frequenza fissa rischiano di perdere progressivamente la corrispondenza con il ritmo cerebrale del partecipante (Vosskuhl et al., 2018a).

- L'*intensità*, invece, indica l'ampiezza della corrente applicata, dipende dalla dimensione degli elettrodi, dalla loro distanza e dalla conducibilità dei tessuti. Nei protocolli tACS vengono generalmente utilizzate intensità comprese approssimativamente tra 1 e 4mA, anche se il valore può essere mantenuto costante tra i partecipanti oppure adattato a una soglia individuale, come la soglia dei fosfeni o la soglia di percezione somatosensoriale (Wessel et al., 2023). L'effetto dell'intensità non è necessariamente lineare. In uno studio sulla corteccia motoria, la tACS a 140 Hz ha prodotto risposte differenti a seconda dell'ampiezza: 0.2mA non ha generato effetti significativi, 0.4mA è risultata associata a un'inibizione, mentre 1mA ha prodotto un aumento dell'ampiezza dei potenziali evocati motori (Antal & Paulus, 2013; Moliadze et al., 2012). Questo risultato dimostra che non è corretto associare automaticamente una determinata frequenza a un effetto eccitatorio o inibitorio, perché l'intensità può modificare la direzione e l'ampiezza della risposta.
- La *fase*, indica la posizione istantanea della corrente all'interno del ciclo sinusoidale. Quando la tACS viene applicata a una sola area, la fase determina il momento in cui il campo elettrico raggiunge il massimo o il minimo valore. Quando invece vengono stimulate due aree, diventa rilevante la differenza di fase tra i due segnali. La stimolazione in fase applica la stessa fase ai due siti e può favorire la sincronizzazione delle oscillazioni. La stimolazione fuori fase, o in antifase, introduce invece uno sfasamento tra i segnali e può ridurre la coerenza temporale tra le aree stimulate (Vosskuhl et al., 2018a). In uno studio sperimentale, per esempio, la tACS a 6 Hz applicata in fase tra corteccia frontale e parietale ha migliorato la prestazione cognitiva, mentre la stimolazione fuori fase ha prodotto un rallentamento della risposta (Antal & Paulus, 2013; Polanía et al., 2012). La fase va quindi interpretata insieme agli altri parametri. Una variazione della fase può modificare non solo la sincronizzazione, ma anche il timing degli spike, la coerenza tra le regioni e la direzione del campo elettrico. Per attribuire un effetto

specificamente alla fase, è quindi necessario mantenere costanti frequenza, intensità, montaggio e aree stimulate(Vosskuhl et al., 2018a).

- Il *montaggio* descrive la disposizione degli elettrodi sullo scalpo. Può essere progettato per stimolare una singola regione oppure due aree contemporaneamente, con l'obiettivo di modificare l'attività locale o la sincronizzazione tra regioni distanti(Elyamany et al., 2021; Vosskuhl et al., 2018a). I punti sullo scalpo da stimolare vengo individuati con il metodo 10-20 o 10-10, sistemi internazionali più utilizzati, originariamente sviluppati per il posizionamento degli elettrodi EEG. Questi sistemi dividono la superficie del capo in intervalli percentuali calcolati tra punti anatomici di riferimento, come nasion, inion, punti preauricolari e vertice(Ruffini et al., 2013).
- La *durata*, indica il tempo complessivo di applicazione della corrente. È un parametro fondamentale perché può influenzare sia gli effetti durante la stimolazione, definiti online, sia gli effetti che persistono dopo la sua conclusione, definiti offline. I protocolli tACS possono avere durata molto variabile. Nella stimolazione cerebellare sono state riportate sessioni fino a circa 60 minuti al giorno, anche se la durata deve essere sempre interpretata insieme all'intensità e alla frequenza(Wessel et al., 2023).

Anche l'aumento graduale della corrente all'inizio della stimolazione (fade-in) e la sua riduzione progressiva alla fine (fade-out), costituiscono parametri cruciali da monitorare con precisione. Questa procedura riduce i cambiamenti elettrici improvvisi e limita la comparsa di fosfeni o sensazioni cutanee intense. Nei protocolli tACS viene spesso utilizzato un intervallo di salita e discesa di circa dieci secondi e in alcuni protocolli cerebellari(Ciricugno et al., 2025), sono stati utilizzati intervalli più lunghi, pari a 30 secondi, sia per la stimolazione reale sia per la condizione sham. Quest'ultima, rappresenta il controllo metodologico fondamentale nei disegni sperimentali in doppio cieco: consiste nell'erogare una corrente iniziale di breve durata per riprodurre le sensazioni sensoriali temporanee avvertite dal soggetto (come il formicolio cutaneo o i fosfeni visivi), per poi interromperla o ridurla a zero per il resto della sessione, escludendo così gli effetti neuromodulatori diretti pur mantenendo inalterato l'effetto placebo, migliorando il mascheramento della condizione sperimentale.

I protocolli clinici tACS possono comprendere sessioni singole, sessioni quotidiane o sessioni settimanali. Per esempio, sono stati descritti protocolli di nove sessioni settimanali e protocolli con più sessioni distribuite nell'arco di diversi giorni(Elyamany et al., 2021).

La risposta alla tACS dipende dallo stato funzionale del cervello. Una stimolazione applicata durante un compito può produrre effetti diversi rispetto alla stessa stimolazione applicata a riposo. Inoltre, la frequenza endogena può modificarsi nel corso dell'esperimento, riducendo la corrispondenza con una frequenza tACS fissa. I protocolli closed-loop cercano di risolvere questo problema monitorando continuamente l'attività cerebrale e adattando il segnale di stimolazione alla frequenza interna del partecipante, approccio particolarmente utile quando l'obiettivo è mantenere la sincronizzazione durante periodi prolungati (Vosskuhl et al., 2018a).

Frequenza, intensità, fase, montaggio e durata interagiscono tra loro, e la stessa frequenza può produrre effetti diversi in funzione dell'intensità, dello stato cerebrale, dell'area stimolata e delle caratteristiche individuali del partecipante (Antal & Paulus, 2013; Vosskuhl et al., 2018a).

2.3.2 Stimolazione transcranica a corrente alternata sul cervelletto (CB-tACS)

Le caratteristiche anatomiche della corteccia cerebellare e la sua collocazione profonda rendono l'attività oscillatoria di questa regione difficile da esplorare mediante tecniche elettrofisiologiche tradizionali, ostacolando la comprensione del processing ritmico cerebellare (Ciricugno et al., 2025). L'impiego della tACS risponde esattamente a questa criticità: agendo secondo il principio dell'*entrainment* — ossia l'allineamento delle oscillazioni neurali alla frequenza della corrente applicata (Antal & Herrmann, 2016), questa tecnica permette di modulare l'attività target in modo frequenza-specifico (Wessel et al., 2023). La tACS si configura quindi come un paradigma di elezione per esplorare in modo non invasivo la funzionalità cerebellare (Wessel et al., 2023). In particolare, le frequenze nella banda gamma (circa 30-80 Hz), che rispecchiano la frequenza di scarica basale dei neuroni di Purkinje, sono state ampiamente impiegate per migliorare l'esecuzione motoria (Guerra et al., 2024; Naro et al., 2016), l'apprendimento di sequenze e l'eccitabilità corticospinale (Ciricugno et al., 2025; Giustiniani et al., 2021; Herzog et al., 2023). Uno studio recente di Ciricugno e collaboratori (2025), ha utilizzato la tACS cerebellare a frequenza gamma guidata dall'EEG personalizzata sulla frequenza gamma individuale dei partecipanti. Tramite un montaggio fronto-cerebellare con elettrodo attivo sull'emisfero cerebellare destro e di riferimento sulla corteccia prefrontale, tali interventi mirano a superare la variabilità interindividuale e a modulare le connessioni cerebello-talamo-corticali. Inoltre, applicazioni a frequenze specifiche vengono estese al controllo della deambulazione o alla soppressione dei tremori patologici tramite tACS sincronizzata al movimento (Koganemaru et al., 2020; Schreglmann et al., 2021; Wessel et al., 2023). Tuttavia, ad

oggi la stimolazione transcranica a corrente alternata sul cervelletto (CB-tACS) è stata applicata prevalentemente allo studio delle funzioni motorie(Wessel et al., 2023). Sebbene i risultati siano promettenti, la risposta non è uniforme e varia in base al montaggio, alla durata, allo stato cerebrale e al compito utilizzato(Ciricugno et al., 2025), lasciando inoltre ancora inesplorato il suo potenziale nell'ambito delle funzioni cognitive.

3. Il presente studio

Alla luce delle evidenze esaminate nei capitoli precedenti, il cervelletto non rappresenta più soltanto il tradizionale centro di coordinamento e ottimizzazione del movimento, ma costituisce un nodo computazionale cruciale inserito in ampi circuiti cortico-subcorticali, implicato nella regolazione di funzioni cognitive, emotive e socioaffettive. Sebbene le tecniche NIBS abbiano aperto la strada all'indagine causale di questi network, l'esplorazione delle dinamiche oscillatorie cerebellari e della connettività funzionale a lungo raggio tramite tACS è stata circoscritta quasi esclusivamente al sistema motorio, lasciando inesplorati i domini emotivi e affettivi. Il presente studio si propone di colmare questo divario nella letteratura scientifica, indagando il ruolo causale della sincronizzazione delle oscillazioni gamma nei network cortico-cerebellare nei processi di elaborazione emotiva. Sfruttando le potenzialità della tACS dual-site personalizzata sulla frequenza gamma individuale (Individual Gamma Frequency, IGF), lo studio intende verificare se la manipolazione della coerenza di fase tra il cervelletto e STS – snodo chiave del network socio-emotivo – possa modulare selettivamente le capacità di discriminazione emotiva. In particolare, si formulano le seguenti ipotesi sperimentali:

1. Si ipotizza un effetto specifico della stimolazione sul compito di discriminazione emotiva e nessun effetto sui compiti di controllo (genere e oggetti). Infatti, studi precedenti di TMS (Ferrari et al., 2018), hanno dimostrato come questa regione cerebellare sia reclutata specificamente durante l'elaborazione dell'informazione emotiva dei volti e non in compiti che richiedono una elaborazione puramente percettiva come la discriminazione di genere. Analogamente, la letteratura evidenzia come STS risponda selettivamente durante l'elaborazione degli aspetti mutevoli del volto (come le espressioni facciali) rispetto all'elaborazione di altre caratteristiche più stabili (come il genere). Questo risultato ci permetterebbe di confermare la specificità di questa connessione per l'elaborazione emotiva.
2. Si ipotizza, inoltre, che la configurazione di fase della tACS dual-site moduli la prestazione comportamentale in senso bidirezionale (facilitazione vs interferenza):
 - Stimolazione In-Fase: Inducendo una sincronizzazione dell'attività oscillatoria tra le due regioni target, dovrebbe incrementare la connettività funzionale, traducendosi in un miglioramento della prestazione (facilitazione).

- Stimolazione Anti-Fase: introducendo uno sfasamento che desincronizza l'attività oscillatoria fra le due aree, dovrebbe ridurre la connettività funzionale, conducendo a un decremento della prestazione (interferenza).

4. Metodo

4.1 Partecipanti

All'esperimento hanno partecipato trentasei studenti universitari italiani (4 maschi, età media = 21.6 anni, deviazione standard = 2.3) con visione normale o corretta a normale. I partecipanti erano destrimani secondo l'Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Prima dell'esperimento con la tACS, ogni partecipante ha compilato un questionario per valutare la compatibilità con la tACS (tradotto da Rossi et al., 2011) assicurandosi che nessuno dei volontari avesse una storia di disturbi neurologici, traumi cerebrali o una storia familiare di epilessia o problemi cardiaci. Prima dell'esperimento è stato ottenuto il consenso informato scritto da tutti i partecipanti. Il protocollo è stato approvato dal comitato etico locale e i partecipanti sono stati trattati in conformità con la Dichiarazione di Helsinki.

4.2 Procedura

L'esperimento consisteva in tre sessioni (della durata di circa 1 ora ciascuna). Durante ciascuna sessione, i partecipanti sono stati sottoposti a 20 minuti di tACS dual-site personalizzata in base al picco di frequenza gamma individuale (IGF), mentre eseguivano un compito di discriminazione emotiva e due compiti di controllo: un compito di discriminazione di genere e un compito di discriminazione di oggetti. Il compito di discriminazione di genere è stato incluso per fornire una misura di controllo degli effetti della tACS su un compito di discriminazione sociale che non comportasse alcuna componente emotiva, mentre il compito di discriminazione di oggetti è servito come condizione di controllo non sociale e non emotiva. Si è optato per una stimolazione personalizzata per massimizzare il potenziale di un efficace sincronismo delle dinamiche oscillatorie, in linea con le evidenze che dimostrano come l'efficacia della tACS dipenda dalla vicinanza tra la frequenza di stimolazione e il profilo oscillatorio intrinseco della popolazione neurale bersaglio (Antal & Herrmann, 2016; Wischniewski et al., 2023). Per estrarre il picco IGF, all'inizio della prima sessione sono stati registrati 5 minuti di attività EEG in stato di riposo a occhi aperti (vedere la sezione dedicata alla registrazione EEG). La specifica frequenza di picco individuale all'interno della banda gamma (compresa tra 30 e 80 Hz) osservata durante il riposo negli elettrodi temporo-parietali destri e che presentava la potenza maggiore è stata identificata come IGF, che è stata poi applicata come frequenza di stimolazione personalizzata per ciascun partecipante. I partecipanti sono stati sottoposti

a tACS dual-site in tre condizioni: stimolazione in fase, in anti-fase e sham (in sessioni separate, con l'ordine delle sessioni controbalanciato tra i partecipanti). Le sessioni sono state programmate a distanza di almeno cinque giorni l'una dall'altra per garantire un periodo di washout (distanza media tra le sessioni = 6.9 giorni, deviazione standard = 2.3).

4.3 Compiti sperimentali

Gli stimoli consistevano in immagini selezionate dal database NimStim (Tottenham et al., 2009) raffiguranti otto volti maschili e otto femminili di etnia caucasica (ciascuno con grandezza di circa 23×14 gradi di angolo visivo) che esprimevano le sei emozioni di base (felicità, tristezza, sorpresa, paura, disgusto e rabbia). Gli stimoli venivano visualizzati su uno schermo da 19" e osservati da una distanza di 57 cm. Nel compito di discriminazione emotiva, ai partecipanti venivano presentate coppie di volti emotivi (presentati in sequenza e appartenenti a due individui diversi di sesso diverso) e dovevano indicare se i due volti esprimessero la stessa emozione (compito a scelta forzata a due alternative). Ogni prova iniziava con la comparsa di una croce di fissazione al centro dello schermo (2500 ms), seguita dalla presentazione del primo volto (500 ms), da uno schermo vuoto (1000 ms) e dal secondo volto (500 ms). Seguiva poi uno schermo vuoto fino a quando i partecipanti non rispondevano. Nella metà delle prove, i due volti presentavano la stessa espressione emotiva; nell'altra metà, i due volti esprimevano emozioni diverse (Figura 7A). In ciascun blocco sperimentale, le sei espressioni emotive apparivano lo stesso numero di volte. Ai partecipanti era stato chiesto di rispondere il più rapidamente possibile premendo il tasto freccia sinistra o destra con la mano destra (l'assegnazione dei tasti di risposta era controbalanciata tra i partecipanti). I due compiti di controllo (discriminazione di genere e discriminazione di oggetti) seguivano la stessa struttura delle prove e la stessa tempistica del compito di discriminazione delle emozioni. Le uniche differenze riguardavano gli stimoli e i giudizi richiesti. Nel compito di discriminazione di genere, ai partecipanti venivano presentati in sequenza due volti neutri — che potevano appartenere a individui dello stesso genere o di genere diverso — e veniva chiesto loro di indicare se i due volti fossero dello stesso genere o di generi diversi (Figura 7B). Nel compito di discriminazione degli oggetti, gli stimoli consistevano in immagini di case che potevano essere identiche o differire in dettagli specifici, e i partecipanti dovevano giudicare se le due immagini raffigurassero la stessa casa o case diverse (Figura 7C), seguendo la procedura utilizzata in Pitcher et al. (2009). Per ciascun compito, i blocchi sperimentali erano preceduti da un breve blocco di pratica (10 prove) senza stimolazione. Per la presentazione

degli stimoli e la raccolta dei dati è stato utilizzato il software E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA).

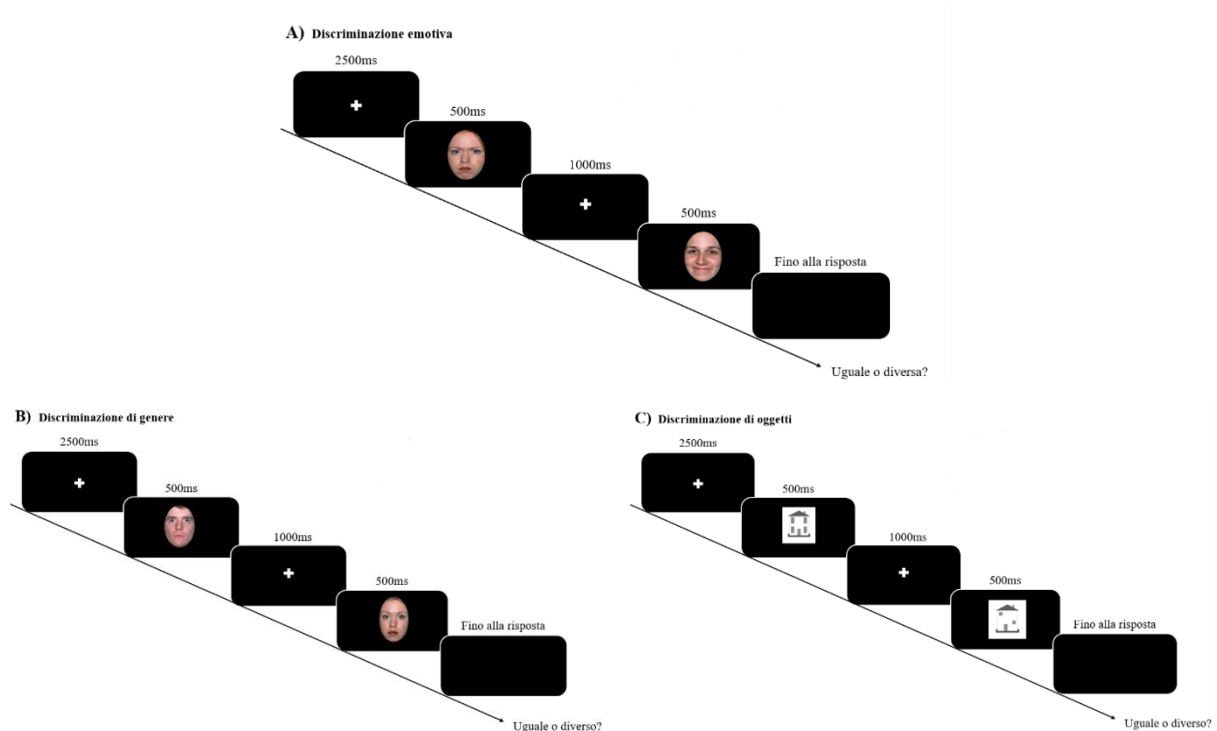
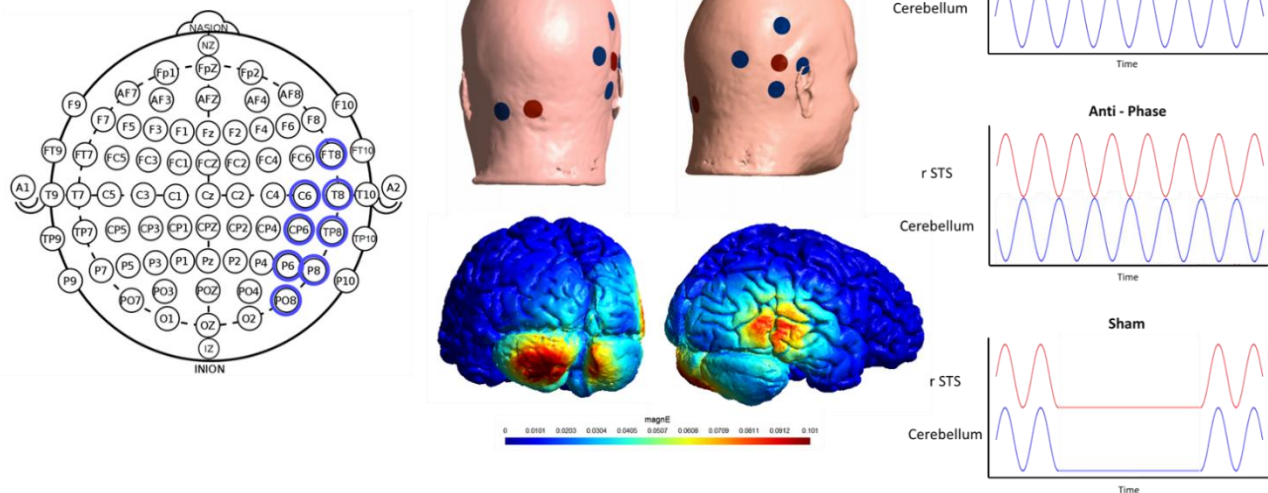


Figura 7. Ogni prova iniziava con la comparsa di una croce di fissazione al centro dello schermo (2500 ms), seguita dalla presentazione del primo stimolo (500 ms), da uno schermo vuoto (1000 ms) e dal secondo stimolo (500 ms). Seguiva poi uno schermo vuoto fino a quando i partecipanti non rispondevano. A) Discriminazione emotiva; B) Discriminazione di genere; C) Discriminazione di oggetti.

4.4 Dual-site tACS

La tACS dual-site è stata somministrata utilizzando un dispositivo tES-EEG multifocale a 8 canali (Starstim®, Neuroelectronics, Barcellona, Spagna), tramite sette elettrodi ad anello da 3.14cm². Per la stimolazione dell'STS destro, l'elettrodo attivo è stato posizionato sopra TP8, mentre i quattro elettrodi di riferimento sono stati disposti in cerchio ed equidistanti dal centro (T8, TP10, P8, CP6). Per la stimolazione cerebellare, l'elettrodo attivo è stato centrato 2 cm sotto e 3 cm a sinistra dell'inion, mirando alla regione paravermale sinistra, mentre l'elettrodo di riferimento è stato posizionato 2 cm a sinistra di quello attivo, come raccomandato in uno studio di modellizzazione computazionale del campo elettrico (Klaus & Schutter, 2021). Questa configurazione è stata scelta sulla base di un modello di simulazione della distribuzione e dell'intensità del campo elettrico

generato dalla configurazione applicata, eseguito con SimNIBS 4.1 (Kalloch et al., 2020; Thielscher et al., 2015), utilizzando valori standard di conduttività (vedi Figura 8). I risultati hanno mostrato che il nostro montaggio tACS dual-site induce un campo elettrico più forte e più focalizzato nelle regioni bersaglio del cervelletto e dell'STS destro rispetto ad altri montaggi. I partecipanti hanno ricevuto 1 mA di tACS su ciascun sito bersaglio (per un totale di 2 mA), costituito da correnti sinusoidali sintonizzate sull'IGF (IGF medio = 48.1 Hz, deviazione standard = 16.2), con una fase di aumento/diminuzione graduale di 30 secondi, applicate per 20 minuti (ovvero l'intera durata dei compiti). Durante la tACS dual-site in fase sono state applicate correnti identiche alle due regioni (ritardo di fase di 0°), favorendo una stimolazione sincronizzata; durante la tACS in anti-fase, la corrente è stata erogata sulle due regioni con un ritardo di fase di 180° per interrompere la sincronizzazione. Nella condizione di controllo sham, le correnti sono state aumentate e diminuite gradualmente per 30 secondi, per consentire ai partecipanti di avvertire le caratteristiche sensazioni di formicolio in prossimità degli elettrodi per un breve periodo di tempo, il che ha rafforzato la plausibilità della condizione simulata.



4.5 Registrazioni EEG e pre-processing

La registrazione EEG è stata effettuata utilizzando lo stesso dispositivo tES-EEG impiegato per erogare la tACS (Starstim®, Neuroelectronics, Barcellona, Spagna). I dati EEG sono stati registrati a una frequenza di campionamento di 500 Hz, da 8 elettrodi Ag/AgCl (T8, TP8, FT8, P8, C6, CP6, P6, P08) in una configurazione 10/10, utilizzando il lobo dell'orecchio destro sia come ground che come riferimento. Dopo la registrazione, i dati EEG sono stati esportati in un formato compatibile con Matlab® (The Mathworks Inc., 2023) ed elaborati all'interno del toolbox di elaborazione del segnale EEGLAB e tramite script Matlab® personalizzati. I dati EEG continui sono stati filtrati utilizzando un filtro high-pass a 0.5 Hz e successivamente un filtro FIR low-pass a 100 Hz. Ai dati EEG è stato applicato un filtro notch utilizzando la funzione `pop_eegfiltnew` di EEGLAB per attenuare le frequenze comprese tra 48 e 52 Hz, con l'obiettivo di eliminare il rumore della rete elettrica. I segnali EEG sono stati quindi ricalibrati rispetto al riferimento medio. Per l'estrazione dell'IGF è stato utilizzato il metodo di Welch per stimare la densità spettrale di potenza (PSD). L'IGF è stato identificato come la frequenza con la potenza più elevata all'interno della banda gamma 30–80 Hz, sulla base dei dati combinati di tutti gli elettrodi, durante la sessione a riposo. Questa frequenza è stata quindi applicata come frequenza di stimolazione personalizzata per ciascun partecipante e mantenuta costante nelle tre sessioni.

4.6 Analisi statistiche

I punteggi medi di accuratezza e i tempi di reazione medi corretti (RT, registrati a partire dalla comparsa del secondo stimolo) sono stati calcolati per ciascun partecipante in ciascuna condizione sperimentale e analizzati separatamente. I tempi di reazione che si discostavano di ± 3 deviazioni standard rispetto alla media del blocco di ciascun partecipante sono stati esclusi dalle analisi (in base a questo criterio, è stato escluso l'1.7% del totale delle prove). I punteggi medi di accuratezza e i tempi di reazione sono stati analizzati utilizzando un'ANOVA a misure ripetute, con la condizione tACS (sham, in fase e anti-fase) e il compito (discriminazione delle emozioni, discriminazione di genere e discriminazione degli oggetti) come variabili within-subjects. Per tutte le analisi è stata fissata una soglia di significatività pari a $p = 0.05$.

5. Risultati

L'analisi dei punteggi medi di accuratezza ha rivelato un effetto principale non significativo del fattore tACS, $F(2.70) > 1$, $p = 0.83$, e un effetto principale significativo del fattore compito, $F(2.70) = 12.80$, $p < 0.001$ (Figura 9). I confronti post hoc hanno mostrato che i tassi di accuratezza nel compito di discriminazione delle emozioni ($M = 80.4\%$, $SD = 4.44$) erano inferiori rispetto a quelli nel compito di discriminazione del genere ($M = 89.6\%$, $SD = 12.04$), $t(35) = 4.58$, $p < 0.001$, e nel compito di discriminazione degli oggetti ($M = 84.4\%$, $SD = 6.72$), $t(35) = 4.11$, $p < 0.001$; inoltre, i punteggi di accuratezza nel compito di discriminazione degli oggetti erano inferiori rispetto a quelli nel compito di discriminazione del genere, $t(35) = 2.32$, $p = 0.026$. È importante sottolineare che anche l'interazione tra tACS per compito era significativa, $F(4.140) = 2.64$, $p = 0.036$. Per approfondire l'interazione significativa tra tACS e compito, abbiamo esaminato l'effetto principale della tACS separatamente per i tre compiti. Nel compito di discriminazione delle emozioni, l'effetto principale della tACS era significativo, $F(2.70) = 3.48$, $p = 0.036$. Il t-test post hoc ha rivelato che i tassi di accuratezza durante la tACS in antifase ($M = 78.2\%$, $SD = 5.4$) erano significativamente inferiori rispetto sia alla tACS sham ($M = 81.1\%$, $SD = 4.6$), $t(35) = 2.26$, $p = 0.030$, sia rispetto alla tACS in fase ($M = 80.7\%$, $SD = 5.4$), $t(35) = 2.27$, $p = 0.029$; non è stata osservata alcuna differenza tra la tACS sham e quella in fase, $t(35) < 1$, $p = 0.55$. Al contrario, l'effetto principale della tACS non è risultato significativo né nel compito di discriminazione di genere, $F(2.70) = 1.28$, $p = 0.28$, né nel compito di discriminazione degli oggetti, $F(2.70) = 1.09$, $p = 0.34$.

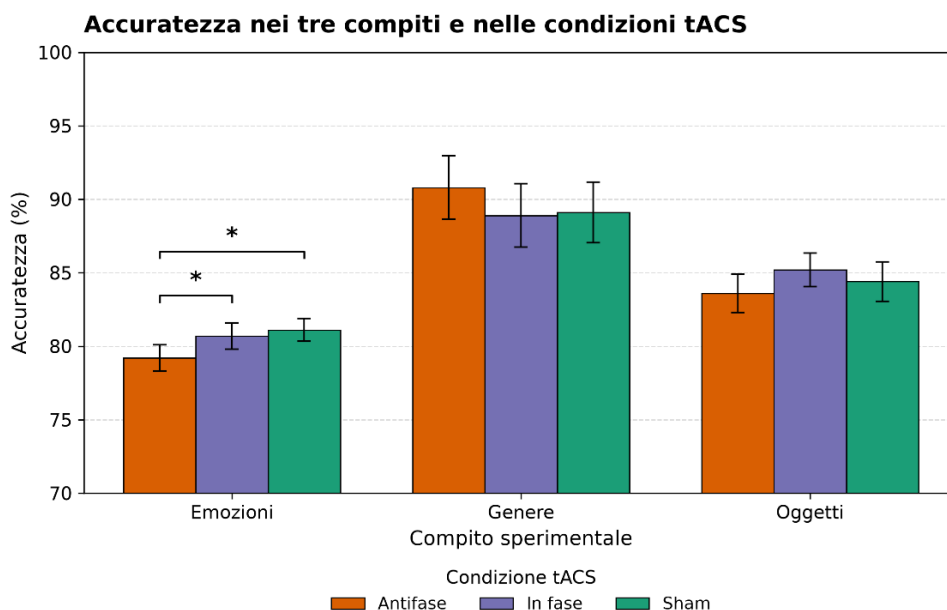


Figura 9. Percentuali medie di accuratezza (%) in funzione della condizione di stimolazione tACS, antifase, in fase e sham, e del compito sperimentale, emozioni, genere e oggetti. Le barre di errore indicano ± 1 SEM. Gli asterischi indicano differenze significative tra la condizione antifase e le condizioni in fase e sham nel compito di discriminazione delle emozioni ($p < 0.05$).

L'analisi dei tempi di reazione medi ha rivelato un effetto principale significativo del compito, $F(2.70) = 4.33$, $p = 0.017$; i confronti post hoc hanno mostrato che i tempi di reazione erano più lenti nel compito di discriminazione delle emozioni ($M = 531$ ms, $SD = 176$) rispetto sia al compito di discriminazione di genere ($M = 476$ ms, $SD = 160$), $t(35) = 2.68$, $p = 0.011$, sia rispetto al compito di discriminazione degli oggetti ($M = 486$ ms, $SD = 171$), $t(35) = 2.38$, $p = 0.023$; non è stata osservata alcuna differenza tra questi ultimi due compiti, $t(35) < 1$, $p = 0.62$. L'effetto principale della tACS, $F(2.70) = 2.00$, $p = 0.14$, e l'interazione tACS per compito, $F(4.140) < 1$, $p = 0.73$, non sono risultati significativi (Figura 10).

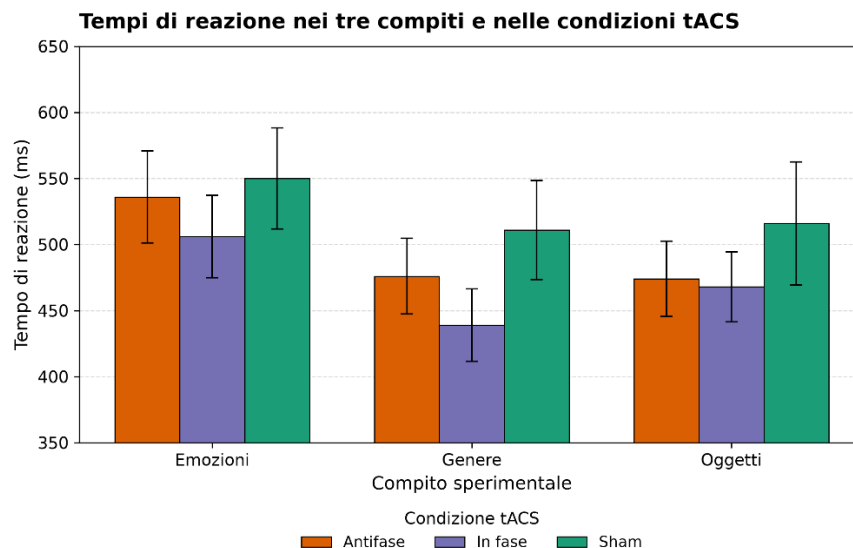


Figura 10. Tempi di reazione medi (ms) in funzione della condizione di stimolazione tACS, antifase, in fase e sham, e del compito sperimentale, emozioni, genere e oggetti. Le barre di errore indicano ± 1 SEM.

6. Discussione

Il presente studio ha indagato il ruolo causale della sincronizzazione cortico-cerebellare nell'elaborazione delle espressioni emotive facciali, mediante l'applicazione di un protocollo di tACS dual-site personalizzata sulla frequenza gamma individuale (IGF) tra il cervelletto paravermale sinistro e il solco temporale superiore (STS) destro. I risultati principali mostrano che la stimolazione in anti-fase produce una riduzione selettiva dell'accuratezza nel compito di discriminazione emotiva, senza influenzare significativamente i compiti di controllo di discriminazione di genere e di oggetti. Al contrario, la condizione di stimolazione in-fase non ha determinato differenze significative rispetto alla condizione sham. Questo pattern di risultati offre evidenze sperimentali a sostegno dell'ipotesi che la coerenza di fase oscillatoria tra cervelletto e STS costituisca un meccanismo funzionale critico per il riconoscimento delle emozioni. La selettività dell'effetto osservato, circoscritto al compito emotivo e assente nei compiti di controllo, è coerente con la letteratura che attribuisce al cervelletto posteriore un ruolo specifico nell'elaborazione delle informazioni affettive e sociali, piuttosto che in processi percettivi di base (Ferrari et al., 2018, 2023; Schmahmann, 2019). In particolare, studi di TMS hanno dimostrato che la stimolazione del cervelletto paravermale interferisce con la discriminazione delle emozioni facciali, ma non con compiti di discriminazione di genere, suggerendo che il reclutamento cerebellare sia legato alla componente emotiva e non a quella puramente visiva o categoriale dello stimolo (Ferrari et al., 2018). Analogamente, evidenze di neuroimaging indicano che l'STS risponde preferenzialmente agli aspetti mutevoli del volto, come le espressioni emotive (Metoki et al., 2022; Sokolov et al., 2012). I risultati attuali, pertanto, rafforzano l'interpretazione secondo cui la connessione cortico-cerebellare esaminata sia specificamente coinvolta nell'elaborazione socio-emotiva.

Il peggioramento della performance in condizione anti-fase può essere interpretato alla luce del principio della Communication-Through-Coherence (CTC), secondo cui la comunicazione efficace tra popolazioni neuronali distanti dipende dalla stabilità della relazione di fase tra le loro oscillazioni (Elyamany et al., 2021; Fries, 2005; Vosskuhl et al., 2018a). La tACS in anti-fase, introducendo uno sfasamento di 180° tra le due aree, avrebbe desincronizzato l'attività oscillatoria, ostacolando il trasferimento efficiente delle informazioni lungo il circuito cortico-cerebellare. Questo risultato è in linea con studi precedenti che hanno dimostrato come la stimolazione fuori fase tra aree corticali connesse produca interferenze comportamentali, mentre la stimolazione in fase tenda a facilitare la performance o a non produrre effetti rilevabili quando la sincronizzazione di baseline è già ottimale (Antal & Paulus, 2013; Polanía et al., 2012; Vosskuhl et al., 2018a).

L'assenza di un effetto significativo della condizione in-fase rispetto alla condizione sham potrebbe indicare che, in condizioni di baseline funzionale, il network cerebello-corticale possieda già un livello di sincronizzazione sufficiente per l'esecuzione ottimale del compito. In questa prospettiva, la stimolazione in-fase non avrebbe introdotto un ulteriore potenziamento rilevabile a livello comportamentale, mentre la condizione anti-fase avrebbe agito come fattore di disturbo, rivelando la dipendenza critica del sistema dalla precisione temporale delle oscillazioni gamma (Elyamany et al., 2021; Vosskuhl et al., 2018a). Un'ulteriore spiegazione riguarda la sensibilità del compito utilizzato in quanto, la prestazione nel compito di discriminazione emotiva era relativamente elevata: le condizioni in-fase e sham riportavano valori pari rispettivamente all'80.7% e all'81.1% di accuratezza. In presenza di livelli prestazionali già elevati, il margine disponibile per osservare un ulteriore miglioramento può essere limitato e, di conseguenza, la tACS in-fase potrebbe non aver prodotto un incremento comportamentale rilevabile non perché inefficace, ma perché il compito non disponeva di una sensibilità sufficiente a evidenziare piccoli miglioramenti nella prestazione. Ricerche future potrebbero testare questa ipotesi estendendo questo protocollo a pazienti con danno cerebellare o alterata connettività cortico-cerebellare nei quali la stimolazione in-fase potrebbe mostrare un miglioramento della performance. Allo stesso modo, l'utilizzo di compiti a maggiore complessità, potrebbero evidenziare con maggiore sensibilità gli effetti di facilitazione della tACS.

Un aspetto metodologico centrale del presente lavoro riguarda l'utilizzo di una frequenza di stimolazione personalizzata (IGF), estratta mediante EEG a riposo. Sintonizzare la tACS sul picco gamma individuale ha permesso di massimizzare la probabilità di interagire efficacemente con i ritmi endogeni che mediano la sincronizzazione cortico-cerebellare, in linea con evidenze che dimostrano come l'efficacia della tACS dipenda dalla vicinanza tra la frequenza di stimolazione e il profilo oscillatorio intrinseco della popolazione neurale bersaglio (Antal & Herrmann, 2016; Wischniewski et al., 2023). La scelta della banda gamma è inoltre giustificata dal ruolo di questa frequenza nei processi di integrazione percettiva, attenzione e cognizione sociale (Elyamany et al., 2021), nonché nell'attività di scarica basale dei neuroni di Purkinje (Wessel et al., 2023). Studi recenti di CB-tACS hanno dimostrato che la stimolazione gamma cerebellare può modulare l'eccitabilità corticospinale e migliorare l'apprendimento motorio (Giustiniani et al., 2021; Herzog et al., 2023), ma il presente lavoro estende queste evidenze al dominio emotivo, mostrando per la prima volta che la sincronizzazione cerebello-corticale gioca un ruolo fondamentale anche per il riconoscimento delle espressioni facciali. Per quanto riguarda i tempi di reazione, l'analisi ha evidenziato un effetto principale del compito, con latenze maggiori nel compito di discriminazione emotiva rispetto ai compiti di controllo. Questo dato riflette verosimilmente la maggiore complessità computazionale e

cognitiva richiesta dalla decodifica affettiva, rispetto a giudizi percettivi o categoriali più semplici (Adamaszek et al., 2022; Schmahmann & Sherman, 1998). Al contrario, non sono emersi effetti significativi della tACS sui tempi di reazione, suggerendo che la perturbazione indotta dalla stimolazione anti-fase abbia interferito principalmente con la qualità e la precisione dell'elaborazione, piuttosto che con la velocità della risposta.

Nonostante i risultati promettenti, il presente studio presenta alcuni limiti. In primo luogo, il campione è relativamente ridotto e fortemente sbilanciato rispetto al sesso biologico, essendo composto da 36 partecipanti, di cui soltanto quattro di sesso maschile. Questa caratteristica limita la generalizzabilità dei risultati e non consente di valutare in modo affidabile l'eventuale influenza del sesso sugli effetti comportamentali e neurofisiologici della tACS.

La letteratura sulla stimolazione cerebrale non invasiva suggerisce infatti che la risposta alla stimolazione possa essere modulata da differenze nei livelli ormonali, anche se i risultati disponibili non sono sempre uniformi (Ciricugno et al., 2025). In particolare, le variazioni degli ormoni sessuali durante il ciclo mestruale possono modificare l'eccitabilità cerebrale e la risposta indotta dalla stimolazione elettrica. Uno studio preliminare ha rilevato una maggiore risposta neuroplastica alla tDCS in presenza di livelli elevati di estrogeni, mentre una revisione sistematica più recente ha evidenziato un'influenza della fase del ciclo mestruale e dei livelli ormonali sugli effetti neurofisiologici e comportamentali della NIBS (Lee et al., 2018; Veldema, 2023). Nel presente studio non sono state raccolte informazioni sistematiche relative alla fase del ciclo mestruale, all'utilizzo di contraccettivi ormonali o ai livelli individuali di estrogeni e progesterone. Di conseguenza, non è stato possibile controllare l'eventuale influenza dello stato ormonale sulla risposta alla stimolazione. Un campione più ampio e bilanciato tra partecipanti di sesso maschile e femminile avrebbe consentito di esaminare il sesso come possibile moderatore degli effetti della tACS e di ridurre il rischio che la variabilità ormonale contribuisse a mascherare o amplificare gli effetti osservati. Inoltre, la mancanza di misure neurofisiologiche online (ad es. EEG concomitante alla tACS) non ha permesso di verificare direttamente l'effetto della stimolazione sulla sincronizzazione gamma tra le due aree. Futuri studi potrebbero integrare protocolli di tACS-EEG simultaneo per confermare il meccanismo proposto a livello oscillatorio.

I risultati ottenuti aprono diverse prospettive per la ricerca futura, per esempio, sarebbe interessante verificare se gli effetti osservati siano specifici della banda gamma oppure se possano essere ottenuti anche attraverso la stimolazione di altre frequenze. In particolare, la banda theta è stata associata a

processi di controllo cognitivo, regolazione affettiva ed elaborazione emotiva, e studi precedenti hanno mostrato che la tACS theta può modulare l'attività di network coinvolti nella cognizione e nello stato emotivo (Onoda et al., 2017). Potrebbe essere quindi interessante confrontare direttamente protocolli personalizzati in gamma e theta, mantenendo costanti il montaggio, l'intensità e la durata della stimolazione. Questo confronto consentirebbe di stabilire se il peggioramento osservato nella condizione anti-fase rifletta un meccanismo specificamente legato alla sincronizzazione gamma oppure un effetto più generale della perturbazione della comunicazione tra le aree stimulate. Un'ulteriore direzione di ricerca riguarda l'applicazione dello stesso approccio a connessioni cortico-cerebellari differenti. Per esempio, si potrebbero studiare le interazioni tra il cervelletto laterale e le aree prefrontali, coinvolte nei processi di controllo esecutivo, memoria di lavoro e cognizione sociale. Le ricerche future potrebbero infine estendere il protocollo a popolazioni cliniche caratterizzate da difficoltà socio-emotive o da alterazioni della connettività cortico-cerebellare, come persone con disturbi dello spettro autistico o schizofrenia.

Nel complesso, il presente studio rappresenta un primo passo verso l'utilizzo della tACS dual-site per indagare causalmente la sincronizzazione tra il cervelletto e le aree corticali coinvolte nell'elaborazione emotiva. I risultati suggeriscono che le dinamiche oscillatori cortico-cerebellari non siano rilevanti esclusivamente per il controllo motorio, ma possano contribuire anche ai processi socio-emotivi. Questa prospettiva apre la possibilità di utilizzare protocolli di stimolazione personalizzati per studiare, oltre all'elaborazione delle emozioni, anche altri domini cognitivi quali la memoria di lavoro, il controllo esecutivo e la cognizione sociale.

7. Conclusioni

Il presente lavoro ha esaminato il ruolo della relazione di fase tra il cervelletto paramediale sinistro e il solco temporale superiore destro nell'elaborazione delle espressioni facciali emotive, mediante un protocollo di tACS dual-site personalizzato sulla frequenza gamma individuale. I risultati hanno mostrato che la stimolazione in anti-fase comprometteva selettivamente l'accuratezza nel compito di discriminazione emotiva rispetto alle condizioni sham e in-fase, senza produrre effetti comparabili nei compiti di discriminazione del genere e degli oggetti. Questo pattern comportamentale fornisce un'evidenza causale coerente con l'ipotesi che la corretta coordinazione temporale tra il cervelletto e le aree temporali superiori contribuisca al riconoscimento delle espressioni emotive. Poiché non è stata acquisita una misura neurofisiologica simultanea, i risultati non dimostrano direttamente un cambiamento della sincronizzazione gamma, ma indicano che la perturbazione della relazione di fase tra i due nodi della rete può interferire selettivamente con l'elaborazione emotiva. Nel complesso, lo studio contribuisce a superare la concezione del cervelletto come struttura esclusivamente motoria, evidenziandone il possibile ruolo all'interno di circuiti cortico-cerebellari coinvolti anche nei processi cognitivi e socio-affettivi. Questi risultati ampliano i modelli teorici tradizionali sul funzionamento cerebellare, integrando la prospettiva motoria con quella cognitiva e affettiva, e confermano l'utilità delle tecniche NIBS nello studio dei network cerebrali a lungo raggio.

8. Bibliografia

- Adamaszek, M., D'Agata, F., Ferrucci, R., Habas, C., Keulen, S., Kirkby, K. C., Leggio, M., Mariën, P., Molinari, M., Moulton, E., Orsi, L., Van Overwalle, F., Papadelis, C., Priori, A., Sacchetti, B., Schutter, D. J., Styliadis, C., & Verhoeven, J. (2017). Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. *The Cerebellum*, 16(2), 552–576. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0815-8>
- Adamaszek, M., Manto, M., & Schutter, D. J. L. G. (2022). Introduction into the Role of the Cerebellum in Emotion. In M. Adamaszek, M. Manto, & D. J. L. G. Schutter (A c. Di), *The Emotional Cerebellum* (pp. 3–12). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-99550-8_1
- Amore, G., Spoto, G., Ieni, A., Vetri, L., Quatrosi, G., Di Rosa, G., & Nicotera, A. G. (2021). A Focus on the Cerebellum: From Embryogenesis to an Age-Related Clinical Perspective. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.646052>
- Antal, A., & Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plasticity*, 2016(1), 3616807. <https://doi.org/10.1155/2016/3616807>
- Antal, A., & Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00317>
- Arnold, J. F., Zwiers, M. P., Fitzgerald, D. A., van Eijndhoven, P., Becker, E. S., Rinck, M., Fernández, G., Speckens, A. E. M., & Tendolkar, I. (2012). Fronto-limbic microstructure and structural connectivity in remission from major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 204(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.07.010>

- Baumann, O., & Mattingley, J. B. (2012). Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *NeuroImage*, 61(4), 805–811. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.044>
- Beckinghausen, J., & Sillitoe, R. V. (2019). Insights into cerebellar development and connectivity. *Neuroscience Letters, The Cerebellum in Health and Disease*, 688, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.05.013>
- Bikson, M., Rahman, A., & Datta, A. (2012). Computational Models of Transcranial Direct Current Stimulation. *Clinical EEG and Neuroscience*, 43(3), 176–183. <https://doi.org/10.1177/1550059412445138>
- Blouin, J.-S., Bard, C., & Paillard, J. (2004). Contribution of the cerebellum to self-initiated synchronized movements: A PET study. *Experimental Brain Research*, 155(1), 63–68. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1709-9>
- Bolk, Prof. Dr., Louis. (2009). Hauptzüge der vergleichenden Anatomie des Cerebellum der Säugetiere, mit besonderer Berücksichtigung des menschlichen Kleinhirnes. Pp. 432–449. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 12(5), 432–449. <https://doi.org/10.1159/000220799>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., & Yeo, B. T. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(5), 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Buffo, A., & Rossi, F. (2013). Origin, lineage and function of cerebellar glia. *Progress in Neurobiology*, 109, 42–63. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.08.001>

- Caparelli-Daquer, E. M., Zimmermann, T. J., Mooshagian, E., Parra, L. C., Rice, J. K., Datta, A., Bikson, M., & Wassermann, E. M. (2012). A pilot study on effects of 4×1 High-Definition tDCS on motor cortex excitability. *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 735–738. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346036>
- Castel-Lacanal, E. (2015). Sites of electrical stimulation used in neurology. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, Neuromodulation / Coordinated by Bernard Bussel, Djamel Ben Bensmail and Nicolas Roche*, 58(4), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.004>
- Cattaneo, Z., Ferrari, C., Ciricugno, A., Heleven, E., Schutter, D. J. L. G., Manto, M., & Van Overwalle, F. (2022). New Horizons on Non-invasive Brain Stimulation of the Social and Affective Cerebellum. *The Cerebellum*, 21(3), 482–496. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01300-4>
- Cerminara, N. L., Lang, E. J., Sillitoe, R. V., & Apps, R. (2015). Redefining the cerebellar cortex as an assembly of non-uniform Purkinje cell microcircuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(2), 79–93. <https://doi.org/10.1038/nrn3886>
- Ciricugno, A., Arioli, M., Oldrati, V., Finisguerra, A., Urgesi, C., Borgatti, R., & Cattaneo, Z. (2025). Effects of EEG-guided transcranial alternating current stimulation (tACS) of the cerebellum on motor behavior and electrophysiological activity. *NeuroImage*, 317, 121350. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2025.121350>
- Ciricugno, A., Ferrari, C., Battelli, L., & Cattaneo, Z. (2024). A chronometric study of the posterior cerebellum's function in emotional processing. *Current Biology*, 34(9), 1844-1852.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2024.03.013>

Clarac, F., Massion, J., & Smith, A. M. (s.d.). *Babinski, Joseph*.

D'Angelo, E., & Casali, S. (2013). Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: From circuit operations to cognition. *Frontiers in Neural Circuits*, 6. <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00116>

Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D., & Bikson, M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulation*, 2(4), 201-207.e1. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.005>

D'Mello, A. M., & Stoodley, C. J. (2015). Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00408>

Dow, R. (1974). Some novel concepts of cerebellar physiology. *Mt Sinai J Med*, 41(1), 103–119. PubMed (4592824).

Dow, R. S. (1942). The Evolution and Anatomy of the Cerebellum. *Biological Reviews*, 17(3), 179–220. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1942.tb00437.x>

Dow, R. S., & Moruzzi, G. (1958). *The Physiology and Pathology of the Cerebellum*. U of Minnesota Press.

E, K., Chen, S. A., Ho, M. R., & Desmond, J. E. (2012). A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. *Human Brain Mapping*, 35(2), 593–615. <https://doi.org/10.1002/hbm.22194>

- Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. M., & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: A basis for high-definition tDCS. *NeuroImage*, 74, 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.042>
- Elyamany, O., Leicht, G., Herrmann, C. S., & Mulert, C. (2021). Transcranial alternating current stimulation (tACS): From basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(1), 135–156. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01209-9>
- Ferrari, C., Ciricugno, A., Arioli, M., & Cattaneo, Z. (2023). Functional Segregation of the Human Cerebellum in Social Cognitive Tasks Revealed by TMS. *Journal of Neuroscience*, 43(20), 3708–3717. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1818-22.2023>
- Ferrari, C., Oldrati, V., Gallucci, M., Vecchi, T., & Cattaneo, Z. (2018). The role of the cerebellum in explicit and incidental processing of facial emotional expressions: A study with transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*, 169, 256–264. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.026>
- Ferrier, D., & Turner, W. A. (1894). III. A record of experiments illustrative of the symptomatology and degenerations following lesions of the cerebellum and its peduncles and related structures in monkeys. *Proceedings of the Royal Society of London*, 54(326–330), 476–478. <https://doi.org/10.1098/rspl.1893.0095>
- Ferrucci, R., Giannicola, G., Rosa, M., Fumagalli, M., Boggio, P. S., Hallett, M., Zago, S., & Priori, A. (2012). Cerebellum and processing of negative facial emotions: Cerebellar transcranial DC

stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness.

Cognition and Emotion, 26(5), 786–799. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.619520>

Flourens, P. (1842). *Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés*. J.-B. Baillière.

Fodéra, M. (1823). Recherches expérimentales sur le système nerveux. *J Physiol Exp Pathol*, 3, 191–217.

Frazier, M. R., Hoffman, L. J., Popal, H., Sullivan-Toole, H., Olino, T. M., & Olson, I. R. (2022). A missing link in affect regulation: The cerebellum. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 17(12), 1068–1081. <https://doi.org/10.1093/scan/nsac042>

Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(10), 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011>

Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F., Abbamonte, M., Gasparotti, R., Barale, F., Perez, J., McGuire, P., & Politi, P. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(6), 418–432. <https://doi.org/10.1139/jpn.0953>

Giustiniani, A., Tarantino, V., Bracco, M., Bonaventura, R. E., & Oliveri, M. (2021). Functional Role of Cerebellar Gamma Frequency in Motor Sequences Learning: A tACS Study. *The Cerebellum*, 20(6), 913–921. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01255-6>

- Glickstein, M. (1992). The cerebellum and motor learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 2(6), 802–806. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(92\)90137-A](https://doi.org/10.1016/0959-4388(92)90137-A)
- Glickstein, M., & Voogd, J. (1995). Lodewijk Bolk and the comparative anatomy of the cerebellum. *Trends in Neurosciences*, 18(5), 206–210. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93903-B](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93903-B)
- Grimaldi, G. (2013). Cerebellar Motor Disorders. In *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders* (pp. 1595–1625). Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-1333-8_71
- Grimaldi, G., & Manto, M. (2012). Topography of Cerebellar Deficits in Humans. *The Cerebellum*, 11(2), 336–351. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0247-4>
- Guerra, A., Paparella, G., Passaretti, M., Costa, D., Birreci, D., De Biase, A., Colella, D., Angelini, L., Cannavacciuolo, A., Berardelli, A., & Bologna, M. (2024). Theta-tACS modulates cerebellar-related motor functions and cerebellar-cortical connectivity. *Clinical Neurophysiology*, 158, 159–169. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.12.129>
- Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C. F., Menon, V., & Greicius, M. D. (2009). Distinct Cerebellar Contributions to Intrinsic Connectivity Networks. *Journal of Neuroscience*, 29(26), 8586–8594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1868-09.2009>
- Halko, M. A., Farzan, F., Eldaief, M. C., Schmahmann, J. D., & Pascual-Leone, A. (2014). Intermittent Theta-Burst Stimulation of the Lateral Cerebellum Increases Functional Connectivity of the Default Network. *Journal of Neuroscience*, 34(36), 12049–12056. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1776-14.2014>

- Hampson, D. R., & Blatt, G. J. (2015). Autism spectrum disorders and neuropathology of the cerebellum. *Frontiers in Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00420>
- Han, H., Chen, J., Jeong, C., & Glover, G. H. (2016). Influence of the cortical midline structures on moral emotion and motivation in moral decision-making. *Behavioural Brain Research*, 302, 237–251. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.01.001>
- Heath, R. G., Dempsey, C. W., Fontana, C. J., & Myers, W. A. (1978). Cerebellar stimulation: Effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. *Biological Psychiatry*, 13(5), 501–529.
- Herzog, R., Bolte, C., Radecke, J.-O., von Möller, K., Lencer, R., Tzvi, E., Münchau, A., Bäumer, T., & Weissbach, A. (2023). Neuronavigated Cerebellar 50 Hz tACS: Attenuation of Stimulation Effects by Motor Sequence Learning. *Biomedicines*, 11(8), 2218. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082218>
- HOLMES, G. (1917). THE SYMPTOMS OF ACUTE CEREBELLAR INJURIES DUE TO GUNSHOT INJURIES. *Brain*, 40(4), 461–535. <https://doi.org/10.1093/brain/40.4.461>
- HOLMES, G. (1939). THE CEREBELLUM OF MAN. *Brain*, 62(1), 1–30. <https://doi.org/10.1093/brain/62.1.1>
- Kalloch, B., Bazin, P.-L., Villringer, A., Sehm, B., & Hlawitschka, M. (2020). A flexible workflow for simulating transcranial electric stimulation in healthy and lesioned brains. *PLoS ONE*, 15(5), e0228119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228119>

- Kasten, F. H., Dowsett, J., & Herrmann, C. S. (2016). Sustained Aftereffect of α -tACS Lasts Up to 70 min after Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00245>
- Klaus, J., & Schutter, D. J. L. G. (2021). Electrode montage-dependent intracranial variability in electric fields induced by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Scientific Reports*, 11(1), 22183. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01755-9>
- Klein, A. P., Ulmer, J. L., Quinet, S. A., Mathews, V., & Mark, L. P. (2016). Nonmotor Functions of the Cerebellum: An Introduction. *American Journal of Neuroradiology*, 37(6), 1005–1009. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4720>
- Koganemaru, S., Mikami, Y., Matsushashi, M., Truong, D. Q., Bikson, M., Kansaku, K., & Mima, T. (2020). Cerebellar transcranial alternating current stimulation modulates human gait rhythm. *Neuroscience Research, Oscillology: Nonlinear Neural Oscillations*, 156, 265–270. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2019.12.003>
- Koutsikou, S., Crook, J. J., Earl, E. V., Leith, J. L., Watson, T. C., Lumb, B. M., & Apps, R. (2014). Neural substrates underlying fear-evoked freezing: The periaqueductal grey–cerebellar link. *The Journal of Physiology*, 592(10), 2197–2213. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.268714>
- Koziol, L. F., Budding, D., Andreasen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., Ito, M., Manto, M., Marvel, C., Parker, K., Pezzulo, G., Ramnani, N., Riva, D., Schmahmann, J., Vandervert, L., & Yamazaki, T. (2014). Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. *The Cerebellum*, 13(1), 151–177. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>

- Krause, M. R., Vieira, P. G., Csorba, B. A., Pilly, P. K., & Pack, C. C. (2019). Transcranial alternating current stimulation entrains single-neuron activity in the primate brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(12), 5747–5755.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1815958116>
- Krienen, F. M., & Buckner, R. L. (2009a). Segregated Fronto-Cerebellar Circuits Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, 19(10), 2485–2497.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp135>
- Krienen, F. M., & Buckner, R. L. (2009b). Segregated Fronto-Cerebellar Circuits Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, 19(10), 2485–2497.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp135>
- Kuo, H.-I., Bikson, M., Datta, A., Minhas, P., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Comparing Cortical Plasticity Induced by Conventional and High-Definition 4×1 Ring tDCS: A Neurophysiological Study. *Brain Stimulation*, 6(4), 644–648.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.010>
- Laidi, C., d’Albis, M.-A., Wessa, M., Linke, J., Phillips, M., Delavest, M., Bellivier, F., Versace, A., Almeida, J., Sarrazin, S., Poupon, C., Le Dudal, K., Daban, C., Hamdani, N., Leboyer, M., & Houenou, J. (2015). Cerebellar Volume in Schizophrenia and Bipolar I Disorder with and without Psychotic Features. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 131(3), 223–233.
<https://doi.org/10.1111/acps.12363>
- Lee, S., Chung, S. W., Rogasch, N. C., Thomson, C. J., Worsley, R. N., Kulkarni, J., Thomson, R. H., Fitzgerald, P. B., & Segrave, R. A. (2018). The influence of endogenous estrogen on

- transcranial direct current stimulation: A preliminary study. *European Journal of Neuroscience*, 48(4), 2001–2012. <https://doi.org/10.1111/ejn.14085>
- Leggio, M. G., Chiricozzi, F. R., Clausi, S., Tedesco, A. M., & Molinari, M. (2011). The neuropsychological profile of cerebellar damage: The sequencing hypothesis. *Cortex*, 47(1), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.08.011>
- Leggio, M. G., Tedesco, A. M., Chiricozzi, F. R., Clausi, S., Orsini, A., & Molinari, M. (2008). Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. *Brain*, 131(5), 1332–1343. <https://doi.org/10.1093/brain/awn040>
- Luciani, L. (1891). *Il cervelletto: Nuovi studi di fisiologia normale e patologica*. Le Monnier.
- Lupo, M., Siciliano, L., & Leggio, M. (2019). From cerebellar alterations to mood disorders: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 103, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.008>
- Magendie, F. (1824). Mémoire sur les fonctions de quelques parties du système nerveux. *J Physiol Exp Pathol*, 4, 399–407.
- Makris, N., Hodge, S. M., Haselgrove, C., Kennedy, D. N., Dale, A., Fischl, B., Rosen, B. R., Harris, G., Caviness, V. S., Jr., & Schmahmann, J. D. (2003). Human Cerebellum: Surface-Assisted Cortical Parcellation and Volumetry with Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(4), 584–599. <https://doi.org/10.1162/089892903321662967>
- Manto, M., Bower, J. M., Conforto, A. B., Delgado-García, J. M., da Guarda, S. N. F., Gerwig, M., Habas, C., Hagura, N., Ivry, R. B., Mariën, P., Molinari, M., Naito, E., Nowak, D. A., Oulad Ben Taib, N., Pelisson, D., Tesche, C. D., Tilikete, C., & Timmann, D. (2012). Consensus

Paper: Roles of the Cerebellum in Motor Control—The Diversity of Ideas on Cerebellar Involvement in Movement. *The Cerebellum*, 11(2), 457–487. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0331-9>

Manto, M., & Huisman, T. A. G. M. (2018). Chapter 27 - The cerebellum from the fetus to the elderly: History, advances, and future challenges. In M. Manto & T. A. G. M. Huisman (A c. Di), *The Cerebellum: Disorders and Treatment* (Vol. 155, pp. 407–413). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00027-5>

Metoki, A., Wang, Y., & Olson, I. R. (2022). The Social Cerebellum: A Large-Scale Investigation of Functional and Structural Specificity and Connectivity. *Cerebral Cortex*, 32(5), 987–1003. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab260>

Moliadze, V., Atalay, D., Antal, A., & Paulus, W. (2012). Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimulation*, 5(4), 505–511. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.11.004>

Mothersill, O., Knee-Zaska, C., & Donohoe, G. (2016). Emotion and Theory of Mind in Schizophrenia—Investigating the Role of the Cerebellum. *The Cerebellum*, 15(3), 357–368. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0696-2>

Mugnaini, E., Sekerková, G., & Martina, M. (2011). The unipolar brush cell: A remarkable neuron finally receiving deserved attention. *Brain Research Reviews, Camillo Golgi and Modern Neuroscience*, 66(1), 220–245. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.10.001>

Naro, A., Leo, A., Russo, M., Cannavò, A., Milardi, D., Bramanti, P., & Calabrò, R. S. (2016). Does Transcranial Alternating Current Stimulation Induce Cerebellum Plasticity? Feasibility,

Safety and Efficacy of a Novel Electrophysiological Approach. *Brain Stimulation*, 9(3), 388–395. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.02.005>

Nashold, B. S., & Slaughter, D. G. (1969). Effects of Stimulating or Destroying the Deep Cerebellar Regions in Man. *Journal of Neurosurgery*, 31(2), 172–186. <https://doi.org/10.3171/jns.1969.31.2.0172>

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(Pt 3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>

Onoda, K., Kawagoe, T., Zheng, H., & Yamaguchi, S. (2017). Theta band transcranial alternating current stimulations modulates network behavior of dorsal anterior cingulate cortex. *Scientific Reports*, 7(1), 3607. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03859-7>

O'Reilly, J. X., Beckmann, C. F., Tomassini, V., Ramnani, N., & Johansen-Berg, H. (2010). Distinct and Overlapping Functional Zones in the Cerebellum Defined by Resting State Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, 20(4), 953–965. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp157>

O'Shea, J., & Walsh, V. (2007). Transcranial magnetic stimulation. *Current Biology*, 17(6), R196–R199. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.01.030>

Pascual-Leone, A., & Wagner, T. (2007). A brief summary of the history of noninvasive brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*, 9(1), 527–565.

Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 232–237. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00081-7)

- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*, 21(5), 602–617. <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.557292>
- Pezzetta, R., Gambarota, F., Tarantino, V., Devita, M., Cattaneo, Z., Arcara, G., Mapelli, D., & Masina, F. (2024). A meta-analysis of non-invasive brain stimulation (NIBS) effects on cerebellar-associated cognitive processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 157, 105509. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105509>
- Pitcher, D., Charles, L., Devlin, J. T., Walsh, V., & Duchaine, B. (2009). Triple Dissociation of Faces, Bodies, and Objects in Extrastriate Cortex. *Current Biology*, 19(4), 319–324. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.01.007>
- Polanía, R., Nitsche, M. A., Korman, C., Batsikadze, G., & Paulus, W. (2012). The Importance of Timing in Segregated Theta Phase-Coupling for Cognitive Performance. *Current Biology*, 22(14), 1314–1318. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.021>
- Polanía, R., Nitsche, M. A., & Ruff, C. C. (2018). Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nature Neuroscience*, 21(2), 174–187. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 28(1), 166–185. <https://doi.org/10.1152/jn.1965.28.1.166>
- Radman, T., Ramos, R. L., Brumberg, J. C., & Bikson, M. (2009). Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation *in vitro*. *Brain Stimulation*, 2(4), 215–228.e3. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.007>

- Reato, D., Rahman, A., Bikson, M., & Parra, L. C. (2010). Low-Intensity Electrical Stimulation Affects Network Dynamics by Modulating Population Rate and Spike Timing. *Journal of Neuroscience*, 30(45), 15067–15079. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2059-10.2010>
- Rolando, L. (1809). *Saggio sopra la vera struttura del cervello dell'uomo e degl'animali e sopra le funzioni del sistema nervoso di Luigi Rolando .. nella stamperia da S.S.R.M privilegiata.*
- Roostaei, T., Nazeri, A., Sahraian, M. A., & Minagar, A. (2014). The Human Cerebellum: A Review of Physiologic Neuroanatomy. *Neurologic Clinics, Cerebellar Diseases*, 32(4), 859–869. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.07.013>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2011). Screening questionnaire before TMS: An update. *Clinical Neurophysiology*, 122(8), 1686. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.037>
- Ruffini, G., Wendling, F., Merlet, I., Molaee-Ardekani, B., Mekonnen, A., Salvador, R., Soria-Frisch, A., Grau, C., Dunne, S., & Miranda, P. C. (2013). Transcranial Current Brain Stimulation (tCS): Models and Technologies. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 21(3), 333–345. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2012.2200046>
- Russell, J. S. R. (1894). XVIII. Experimental researches into the functions of the cerebellum. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. (B.)*, (185), 819–861. <https://doi.org/10.1098/rstb.1894.0018>
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16, 367–378. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>

- Schmahmann, J. D. (2016). A Brief History of the Cerebellum. In D. L. Gruol, N. Koibuchi, M. Manto, M. Molinari, J. D. Schmahmann, & Y. Shen (A c. Di), *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders: A Primer For Graduate Students* (pp. 5–20). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24551-5_2
- Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters, The Cerebellum in Health and Disease*, 688, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>
- Schmahmann, J. D., Doyon, J., McDonald, D., Holmes, C., Lavoie, K., Hurwitz, A. S., Kabani, N., Toga, A., Evans, A., & Petrides, M. (1999). Three-Dimensional MRI Atlas of the Human Cerebellum in Proportional Stereotaxic Space. *NeuroImage*, 10(3), 233–260. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0459>
- Schmahmann, J. D., Guell, X., Stoodley, C. J., & Halko, M. A. (2019). The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. *Annual Review of Neuroscience*, 42(Volume 42, 2019), 337–364. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070918-050258>
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (1991). Projections to the basis pontis from the superior temporal sulcus and superior temporal region in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 308(2), 224–248. <https://doi.org/10.1002/cne.903080209>
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(4), 561–579. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
- Schreglmann, S. R., Wang, D., Peach, R. L., Li, J., Zhang, X., Latorre, A., Rhodes, E., Panella, E., Cassara, A. M., Boyden, E. S., Barahona, M., Santaniello, S., Rothwell, J., Bhatia, K. P., & Grossman, N. (2021). Non-invasive suppression of essential tremor via phase-locked

disruption of its temporal coherence. *Nature Communications*, 12(1), 363.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-20581-7>

Schutter, D. (2020). *The cerebellum in emotions and psychopathology*. Routledge.

Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>

Shaffer, J. J., Johnson, C. P., Fiedorowicz, J. G., Christensen, G. E., Wemmie, J. A., & Magnotta, V. A. (2018). Impaired sensory processing measured by functional MRI in Bipolar disorder manic and depressed mood states. *Brain Imaging and Behavior*, 12(3), 837–847.
<https://doi.org/10.1007/s11682-017-9741-8>

Shin, Y.-I., Foerster, Á., & Nitsche, M. A. (2015a). Transcranial direct current stimulation (tDCS) – Application in neuropsychology. *Neuropsychologia*, 69, 154–175.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.002>

Shin, Y.-I., Foerster, Á., & Nitsche, M. A. (2015b). Transcranial direct current stimulation (tDCS)—Application in neuropsychology. *Neuropsychologia*, 69, 154–175.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.002>

Sinha, P., Kjelgaard, M. M., Gandhi, T. K., Tsourides, K., Cardinaux, A. L., Pantazis, D., Diamond, S. P., & Held, R. M. (2014). Autism as a disorder of prediction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(42), 15220–15225. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416797111>

- Sokolov, A. A., Erb, M., Gharabaghi, A., Grodd, W., Tatagiba, M. S., & Pavlova, M. A. (2012). Biological motion processing: The left cerebellum communicates with the right superior temporal sulcus. *NeuroImage*, 59(3), 2824–2830. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.039>
- Sokolov, A. A., Erb, M., Grodd, W., & Pavlova, M. A. (2014). Structural Loop Between the Cerebellum and the Superior Temporal Sulcus: Evidence from Diffusion Tensor Imaging. *Cerebral Cortex*, 24(3), 626–632. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs346>
- Solov'ev, S. V. (2006). The weight and linear dimensions of the human cerebellum. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 36(5), 479–481. <https://doi.org/10.1007/s11055-006-0043-7>
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37–53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 44(2), 489–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>
- Styliadis, C., Ioannides, A. A., Bamidis, P. D., & Papadelis, C. (2015). Distinct cerebellar lobules process arousal, valence and their interaction in parallel following a temporal hierarchy. *NeuroImage*, 110, 149–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.006>
- Thielscher, A., Antunes, A., & Saturnino, G. B. (2015). Field modeling for transcranial magnetic stimulation: A useful tool to understand the physiological effects of TMS? *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 222–225. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318340>

- Tomlinson, S. P., Davis, N. J., & Bracewell, R. M. (2013). Brain stimulation studies of non-motor cerebellar function: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(5), 766–789. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.03.001>
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., Marcus, D. J., Westerlund, A., Casey, B. J., & Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*, 168(3), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.006>
- Tsai, P. T., Hull, C., Chu, Y., Greene-Colozzi, E., Sadowski, A. R., Leech, J. M., Steinberg, J., Crawley, J. N., Regehr, W. G., & Sahin, M. (2012). Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice. *Nature*, 488(7413), 647–651. <https://doi.org/10.1038/nature11310>
- Van Overwalle, F., Ma, Q., & Heleven, E. (2020). The posterior crus II cerebellum is specialized for social mentalizing and emotional self-experiences: A meta-analysis. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 15(9), 905–928. <https://doi.org/10.1093/scan/nsaa124>
- Van Overwalle, F., Manto, M., Cattaneo, Z., Clausi, S., Ferrari, C., Gabrieli, J. D. E., Guell, X., Heleven, E., Lupo, M., Ma, Q., Michelutti, M., Olivito, G., Pu, M., Rice, L. C., Schmahmann, J. D., Siciliano, L., Sokolov, A. A., Stoodley, C. J., van Dun, K., ... Leggio, M. (2020). Consensus Paper: Cerebellum and Social Cognition. *The Cerebellum*, 19(6), 833–868. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01155-1>
- Van Overwalle, F., Manto, M., Leggio, M., & Delgado-García, J. M. (2019). The sequencing process generated by the cerebellum crucially contributes to social interactions. *Medical Hypotheses*, 128, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.05.014>

- Van Overwalle, F., & Mariën, P. (2016). Functional connectivity between the cerebrum and cerebellum in social cognition: A multi-study analysis. *NeuroImage*, 124, 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.001>
- Van Overwalle, F., Van de Steen, F., & Mariën, P. (2019). Dynamic causal modeling of the effective connectivity between the cerebrum and cerebellum in social mentalizing across five studies. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 19(1), 211–223. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-00659-y>
- Veldema, J. (2023). Non-Invasive Brain Stimulation and Sex/Polypeptide Hormones in Reciprocal Interactions: A Systematic Review. *Biomedicines*, 11(7), 1981. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071981>
- Voogd, J. (2003). The human cerebellum. *Journal of Chemical Neuroanatomy, Special Issue on the Human Brain - The Structural Basis for understanding Human Brain function and dysfunction*, 26(4), 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.07.005>
- Voogd, J., & Glickstein, M. (1998). The anatomy of the cerebellum. *Trends in Neurosciences*, 21(9), 370–375. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01318-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01318-6)
- Vöröslakos, M., Takeuchi, Y., Brinyiczki, K., Zombori, T., Oliva, A., Fernández-Ruiz, A., Kozák, G., Kincses, Z. T., Iványi, B., Buzsáki, G., & Berényi, A. (2018). Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nature Communications*, 9(1), 483. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02928-3>
- Vosskuhl, J., Strüber, D., & Herrmann, C. S. (2018a). Non-invasive Brain Stimulation: A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00211>

- Vosskuhl, J., Strüber, D., & Herrmann, C. S. (2018b). Non-invasive Brain Stimulation: A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00211>
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9(Volume 9, 2007), 527–565. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>
- Walsh, V., & Cowey, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 73–80. <https://doi.org/10.1038/35036239>
- Wang, S. S.-H., Kloth, A. D., & Badura, A. (2014). The Cerebellum, Sensitive Periods, and Autism. *Neuron*, 83(3), 518–532. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.016>
- Wang, Y., Zhong, S., Jia, Y., Sun, Y., Wang, B., Liu, T., Pan, J., & Huang, L. (2016). Disrupted Resting-State Functional Connectivity in Nonmedicated Bipolar Disorder. *Radiology*, 280(2), 529–536. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016151641>
- Watson, T. C., Koutsikou, S., Cerminara, N. L., Flavell, C. R., Crook, J., Lumb, B. M., & Apps, R. (2013). The olivo-cerebellar system and its relationship to survival circuits. *Frontiers in Neural Circuits*, 7. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00072>
- Wessel, M. J., Draaisma, L. R., & Hummel, F. C. (2023). Mini-review: Transcranial Alternating Current Stimulation and the Cerebellum. *The Cerebellum*, 22(1), 120–128. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01362-4>

- Wischnewski, M., Alekseichuk, I., & Opitz, A. (2023). Neurocognitive, physiological, and biophysical effects of transcranial alternating current stimulation. *Trends in Cognitive Sciences*, 27(2), 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.11.013>
- Zaehle, T., Rach, S., & Herrmann, C. S. (2010). Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG. *PLOS ONE*, 5(11), e13766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013766>
- Zeeuw, C. I. D., & Brinke, M. M. T. (2015). Motor Learning and the Cerebellum. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(9), a021683. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021683>