

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E
DEL COMPORTAMENTO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA

IL CERVELLETTO DIVENTA SOCIALE

Uno studio di TMS sul ruolo del cervelletto
posteriore nel mentalizing

RELATORE:
Daniele Gatti

CORRELATORE:
Chiara Ferrari

Tesi di laurea di
Nicole Barbati
525995

Anno Accademico 2023/2024

ABSTRACT

Negli ultimi anni, la ricerca neuroscientifica ha ampliato significativamente la comprensione del cervelletto, rivelando il suo ruolo non solo nelle funzioni motorie e di coordinazione, ma anche nei processi emotivi, cognitivi e sociali. Tradizionalmente associato alla regolazione dell'equilibrio e al controllo motorio fine, studi recenti hanno dimostrato che le aree cerebellari anteriori sono implicate in funzioni più motorie, mentre quelle posteriori svolgono un ruolo cruciale nella cognizione sociale e nei processi emotivi.

Le evidenze emergenti indicano che il cervelletto contribuisce al mentalizing, ovvero la capacità di riconoscere e attribuire stati mentali agli altri, fondamentale per l'interazione sociale. Per esplorare ulteriormente questo legame, è stato condotto uno studio sperimentale utilizzando la stimolazione magnetica transcranica (TMS) del cervelletto su un campione di studenti dell'Università di Pavia, sottoposti a compiti di attribuzione di stati mentali.

I risultati dello studio suggeriscono un possibile ruolo del cervelletto, in particolare dell'emisfero cerebellare destro, nei processi di mentalizing. Il presente lavoro contribuisce a ottenere una comprensione più dettagliata delle funzioni cerebellari. Questo potrebbe aprire nuove strade per interventi clinici mirati, migliorando i trattamenti per disturbi affettivi e cognitivi, e contribuire allo sviluppo di approcci terapeutici innovativi per condizioni come la CCAS, la schizofrenia e l'autismo.

ABSTRACT (in inglese)

In recent years, neuroscientific research has significantly expanded the understanding of the cerebellum, revealing its role not only in motor and coordination functions, but also in emotional, cognitive, and social processes. Traditionally associated with the regulation of balance and fine motor control, recent studies have shown that anterior cerebellar areas are implicated in more motor functions, whereas posterior areas play a crucial role in social cognition and emotional processes.

Emerging evidence indicates that the cerebellum contributes to mentalizing, or the ability to recognize and attribute mental states to others, which is critical for social interaction. To further explore this connection, an experimental study was conducted using transcranial magnetic stimulation (TMS) of the cerebellum on a sample of students from the University of Pavia, subjected to mental state attribution tasks.

The results of the study suggest a possible role of the cerebellum, in particular the right cerebellar hemisphere, in mentalizing processes. The present work contributes to a more detailed understanding of cerebellar functions. This could open new avenues for targeted clinical interventions, improve treatments for affective and cognitive disorders, and contribute to the development of innovative therapeutic approaches for conditions such as CCAS, schizophrenia and autism.

INDICE

INTRODUZIONE	1
I – ANATOMIA DEL CERVELLETTO	4
1.1 Cerebellogenesi.....	4
1.2 Struttura e connessioni del cervelletto.....	6
II – LE FUNZIONI DEL CERVELLETTO	12
2.1 Il cervelletto motorio.....	13
2.2 Il cervelletto non motorio.....	18
2.2.1 Funzioni affettive.....	21
2.2.2 Funzioni cognitive.....	24
2.2.3 Funzioni sociali.....	26
2.3 Patologie del cervelletto sociale: dalla CCAS a patologie psichiatriche.....	29
III – STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS)	33
3.1 Cos'è la TMS.....	33
3.1.1 Il dispositivo.....	37
3.1.2 Procedura di utilizzo del dispositivo TMS.....	39
3.1.3 Rischi e sicurezza.....	42
3.2 TMS a scopo clinico e terapeutico.....	44
3.3 TMS a scopo di ricerca.....	45
IV – IL RUOLO DEL CERVELLETTO NEI PROCESSI DI MENTALIZING: UNO STUDIO CON TMS	47
4.1 Obiettivi.....	47
4.2 Metodi.....	48

4.2.1	Partecipanti.....	48
4.2.2	Compiti.....	48
4.2.2.1	Compito di mentalizing.....	49
4.2.2.2	Compito di controllo.....	50
4.2.3	Procedura.....	52
4.2.3.1	TMS.....	52
4.3	Analisi e risultati.....	53
4.4	Discussione.....	55
4.4.1	Limiti.....	56
4.4.2	Ricerca futura.....	59
	CONCLUSIONI.....	61
	BIBLIOGRAFIA.....	63

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, la ricerca neuroscientifica ha progressivamente ampliato la nostra comprensione del ruolo del cervelletto, una componente vitale del sistema nervoso centrale, evidenziando come questa struttura cerebrale sia coinvolta non solo in funzioni motorie e di coordinazione (Holmes, 1939, Glickstein, 1992), ma anche in processi emotivi, cognitivi e sociali (Stoodley & Schmahmann, 2010). Tradizionalmente, il cervelletto è stato associato principalmente alla regolazione dell'equilibrio, alla coordinazione dei movimenti e al controllo motorio fine (Flint, 1873, Manto et al., 2011, Beckinghausen & Stillitoe, 2019). Tuttavia, studi recenti di neuroimaging funzionale (fMRI), stimolazioni tramite TMS o tDCS e osservazioni cliniche su pazienti con lesioni cerebellari hanno dimostrato che le aree cerebellari anteriori sono principalmente implicate nelle funzioni motorie, mentre le aree posteriori svolgono un ruolo cruciale nella cognizione sociale e nei processi emotivi (Fusar-Poli et al., 2009, Schmahmann, 2019, Schmahmann et al., 2019).

La sovrapposizione dell'attivazione cerebellare in alcuni compiti affettivi, cognitivi e sociali, insieme alla morfologia omogenea del cervelletto, suggerisce che questa struttura potrebbe agire come un regolatore universale dei processi cerebrali (Pierce et al., 2023, Fusar-Poli et al., 2009, Scheuerecker et al., 2007).

Tale ipotesi è supportata da studi che mostrano come disfunzioni cerebellari possano essere alla base di vari disturbi neuropsichiatrici. Di particolare rilevanza è stata l'osservazione di una serie di sintomi che includono deficit linguistici, deficit delle funzioni esecutive e deficit nella regolazione emotiva che rientrano sotto il nome di "sindrome cerebellare cognitivo-affettiva" (CCAS) (Stoodley & Schmahmann, 2010). Differenti manifestazioni di questi sintomi possono rientrare in altre patologie quali disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, disturbi dello spettro autistico, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, sintomatologie psicotiche e schizofrenia e altre condizioni legate alla cognizione e all'affettività. Queste evidenze hanno rafforzato l'idea del cruciale ruolo svolto dal cervelletto nella regolazione di processi affettivi e cognitivi (Frazier et al., 2022, Grimaldi & Manto, 2011, Hoche et al., 2017, Schmahmann & Sherman, 1998, Moreno-Rius, 2019).

Gli studi emergenti infatti suggeriscono come il cervelletto contribuisca al mentalizing cioè alla capacità degli individui di riconoscere e attribuire stati mentali altrui, un processo fondamentale per l'interazione sociale e la comprensione delle intenzioni e delle emozioni degli altri (Premack & Woodruff, 1978). In particolare, le regioni posteriori del cervelletto, come le aree corrispondenti al crus I e crus II, sono state associate a compiti di mentalizing, suggerendo un coinvolgimento diretto di queste nella cognizione sociale (Schmahmann, 2019).

Per approfondire il legame tra le zone posteriori del cervelletto e i processi di cognizione sociale, è stato condotto uno studio sperimentale utilizzando la stimolazione magnetica transcranica (TMS) su un campione di 16 studenti italiani volontari dell'Università di Pavia. I partecipanti sono stati sottoposti a un compito di attribuzione di stati mentali e un compito di controllo, mentre ricevevano stimolazioni a specifiche aree posteriori laterali del cervelletto. I compiti somministrati consistevano in una variante del test di Yoni, un test che fornisce una valutazione completa delle inferenze mentali affettive e cognitive di primo e secondo ordine (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007).

In questa tesi, l'obiettivo è esplorare in profondità le diverse funzioni del cervelletto, partendo da una descrizione accurata della sua struttura anatomica.

Nel primo capitolo, verrà trattata l'anatomia del cervelletto, descrivendo le sue componenti principali, le connessioni interne ed esterne, e le caratteristiche specifiche delle cellule cerebellari. Questa base anatomica ci permetterà di comprendere meglio come il cervelletto elabora le informazioni sensoriali e motorie per garantire il corretto funzionamento del nostro sistema motorio.

Il secondo capitolo esplora in dettaglio le diverse funzioni del cervelletto, suddivise in due categorie principali: funzioni motorie e funzioni non motorie. Nella prima parte del capitolo, verranno analizzati i meccanismi attraverso cui il cervelletto contribuisce alla coordinazione motoria, al controllo predittivo della forza di presa, all'apprendimento motorio e alla tempistica dei movimenti. Verranno discussi anche i circuiti cerebellari specifici che consentono la regolazione fine dei movimenti volontari e l'integrazione delle informazioni sensoriali per ottimizzare le risposte motorie.

Nella seconda parte del capitolo, l'attenzione si sposterà sulle funzioni non motorie del cervelletto e verrà illustrato come il cervelletto sia coinvolto in processi cognitivi

complessi, come l'attenzione, la pianificazione e il linguaggio, nonché nella regolazione delle emozioni e nella cognizione sociale. Sarà discusso il ruolo del cervelletto nel mentalizing e nel mirroring, evidenziando come le funzioni cerebellari influenzino non solo il movimento, ma anche la capacità di interagire efficacemente con l'ambiente circostante e con gli altri.

Il terzo capitolo sarà dedicato alla stimolazione magnetica transcranica (TMS), una tecnica non invasiva utilizzata per modulare l'attività cerebrale. Verranno descritti i principi di funzionamento della TMS e le sue applicazioni cliniche e di ricerca.

Infine, nel quarto capitolo, verrà presentato uno studio sperimentale condotto per investigare le specifiche funzioni del cervelletto posteriore utilizzando la TMS. Questo studio mira a fornire dati empirici che possano contribuire alla comprensione delle modalità con cui il cervelletto interviene nella cognizione sociale.

Il presente lavoro si propone di esplorare con maggiore specificità anatomica le diverse funzioni del cervelletto, focalizzandosi sulle sue aree posteriori e sul loro ruolo nei processi di mentalizing. Una comprensione più dettagliata delle funzioni cerebellari potrebbe aprire nuove strade per interventi clinici mirati, migliorando i trattamenti per disturbi affettivi e cognitivi. In particolare, potrebbe contribuire allo sviluppo di approcci terapeutici innovativi per condizioni come la schizofrenia e l'autismo, fornendo un quadro più completo delle basi neurobiologiche di tali disturbi.

I – ANATOMIA DEL CERVELLETTO

Il cervelletto è una componente vitale del sistema nervoso centrale situata nella parte posteriore del cervello, sotto i lobi occipitali e dietro il tronco encefalico. Origina dal rombencefalo e riceve afferenze assionali dal midollo spinale e dal ponte (Roostaei et al., 2014, Voogd & Mitchell, 1998, Bear et al., 2016). È responsabile di molte funzioni cruciali, principalmente legate al controllo motorio, alla coordinazione e all'equilibrio (Holmes, 1939, Glickstein, 1992, Manto et al., 2011, Beckinghausen & Stillitoe, 2019). Studi più recenti hanno iniziato ad esplorare il ruolo non solo motorio del cervelletto, ma anche il suo contributo in processi affettivi, sociali e cognitivi (Schmahmann, 1991, Koziol et al., 2014, Marien et al., 2014).

1.1 Cerebellogenesi

Il rombencefalo si differenzia in tre importanti strutture: il cervelletto che ne rappresenta la parte più grande, il ponte di Varolio e il midollo allungato o bulbo. Più precisamente il cervelletto si trova nel metencefalo (parte rostrale del rombencefalo), che insieme al mielencefalo (parte caudale) costituiscono le due sottosezioni del rombencefalo. Anatomicamente il cervelletto è collocato dietro al quarto ventricolo, al ponte di Varolio (parte del metencefalo) ed al midollo allungato (parte del mielencefalo). Il tentorio del cervelletto, una plica della dura madre cerebrale, lo separa dagli emisferi cerebrali (Voogd & Mitchell, 1998).

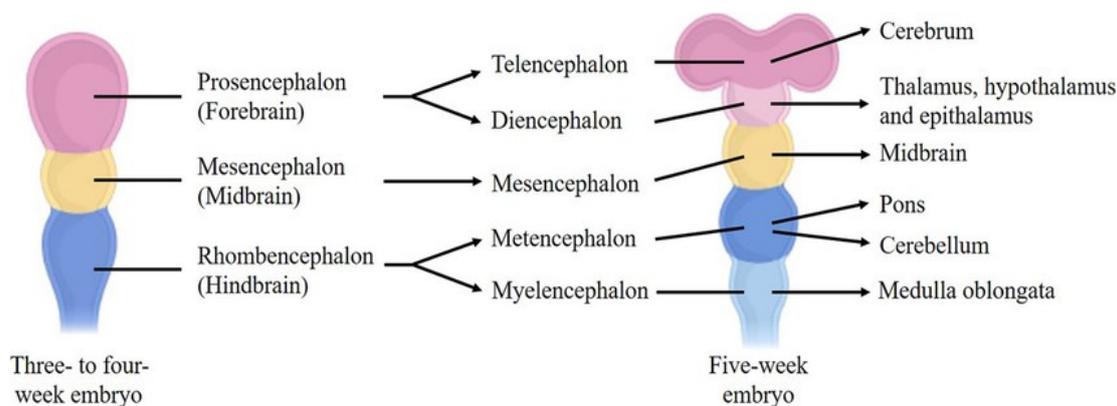


Figura 1°. Panoramica delle suddivisioni principali dell'encefalo e il suo sviluppo a partire dalla terza settimana: telencefalo e diencefalo originano dal prosencefalo e

costituiscono il cervello, il mesencefalo agisce come centro di smistamento per molteplici vie nervose che connettono il cervello anteriore al midollo spinale e al cervelletto (di tutti gli assoni discendenti che passano attraverso il mesencefalo, più del 90% contrae sinapsi sui neuroni del ponte), il metencefalo e mielencefalo costituiscono il rombencefalo, il metencefalo comprende cervelletto e ponte di Varolio, il mielencefalo comprende il midollo allungato o bulbo (Bear et al., 2016) (Zhang et al., 2024).

Lo sviluppo del cervelletto nell'embrione, noto come "cerebellogenesi", è un processo complesso che inizia nelle prime fasi dello sviluppo embrionale e prosegue fino al periodo postnatale. Il cervelletto deriva dalla placca neurale, una struttura embrionale che dà origine al sistema nervoso centrale (Gallucci et al., 2003). Durante la terza e la quarta settimana di gestazione, la parte posteriore del tubo neurale si espande per formare il romboencefalo, che successivamente si divide in metencefalo e mielencefalo nella quinta settimana. La parte dorsale del metencefalo è la regione da cui si svilupperà il cervelletto, la parte ventrale è quella da cui si svilupperà il ponte. Il mielencefalo invece darà origine al midollo allungato (Millen et al., 1999, Gallucci et al., 2003).

A partire dalla VI settimana di gestazione, si possono osservare le prime indicazioni della formazione cerebellare. Durante questo periodo si sviluppa il labbro rombico, una zona situata nella parte caudale del metencefalo, sede di un'intensa attività proliferativa che porterà allo sviluppo del verme, dei lobi laterali e dello strato granulare esterno. Durante la VII settimana si sviluppa il lobo flocculo-nodulare e tra la VIII e X settimana si assiste alla dilatazione del IV ventricolo (Millen et al., 1999, Gallucci et al., 2003, Hibi & Shimizu, 2011).

Durante il secondo trimestre, le pieghe e le fessure caratteristiche del cervelletto iniziano a formarsi, e la struttura diventa sempre più complessa con la stratificazione della corteccia cerebellare. I neuroni di Purkinje, che sono fondamentali per la funzione cerebellare, iniziano a maturare e a formare sinapsi con le fibre rampicanti provenienti dal nucleo olivare inferiore. Questo periodo è cruciale per lo sviluppo delle connessioni sinaptiche e per la formazione dei circuiti neuronali che caratterizzano il cervelletto maturo (Gallucci et al., 2003, Hibi & Shimizu, 2011).

La cerebellogenesi continua dopo la nascita, con un'ulteriore maturazione delle cellule neuronali e delle connessioni sinaptiche. Questo prolungato periodo di sviluppo

postnatale è essenziale per il perfezionamento delle funzioni motorie e cognitive che il cervelletto supporta (Gallucci et al., 2003).

1.2 Struttura e collegamenti del cervelletto

Il cervelletto ospita l'80% dei neuroni del cervello ed è composto da due emisferi laterali uniti da una struttura mediana chiamata verme. È suddiviso in tre lobi: anteriore, posteriore e flocculonodulare. Questi lobi sono separati da due fessure trasversali: la fessura primaria che divide il lobo anteriore da quello posteriore, e la fessura posterolaterale che separa il lobo posteriore dal flocculonodulare. Inoltre il lobo posteriore è caratterizzato da una fessura orizzontale che distingue la superficie superiore da quella inferiore del cervelletto (Bear et al., 2016). I lobi sono ulteriormente separati in dieci lobuli definiti con numeri romani che vanno da I a X (Larsell et al., 1972).

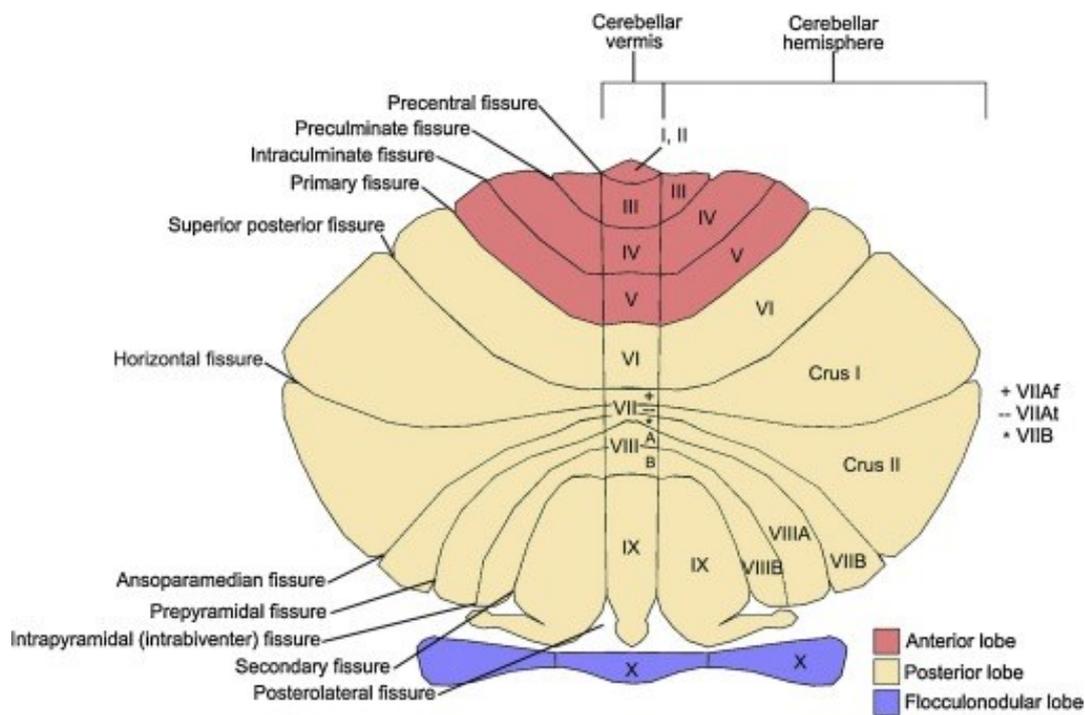


Figura 2°. Divisione macroscopica del cervelletto nei tre lobi a loro volta divisi in dieci lobuli. Secondo la nomenclatura introdotta da Larsell (Larsell et al., 1972), il cervelletto può essere suddiviso in dieci lobuli principali. I lobuli I-V costituiscono il lobo anteriore, rappresentato dalla zona rossa, i lobuli VI-IX formano il lobo posteriore rappresentato dalla zona gialla, mentre il lobulo X corrisponde al lobo flocculonodulare, rappresentato

dalla zona viola. Il lobulo VII, in particolare, può essere ulteriormente suddiviso in Crus I, Crus II e VIIb. Insieme, Crus I e Crus II costituiscono il lobulo VIIa. La struttura mediana è il verme (Makris et al., 2003) (Schmahmann, 2019).

Il cervelletto è costituito da uno strato esterno di materia grigia altamente convoluta, la corteccia cerebellare, che avvolge un corpo di sostanza bianca altamente ramificato denominato "arbor vitae", dal latino "albero della vita" (Schröder et al., 2020).

La corteccia cerebellare è una struttura laminare costituita da un unico strato di spessore inferiore a 1 mm e presenta una serie di pieghe a fisarmonica fuse lungo la linea mediana, queste pieghe formano delle strutture estese simili a foglie chiamate folia (Schröder et al., 2020, Roostaei et al., 2014). Ogni piega è composta da un nucleo interno di sostanza bianca, rivestito da sostanza grigia. La sostanza grigia della corteccia cerebellare si suddivide in tre strati: uno esterno, denominato strato molecolare; uno intermedio, noto come strato delle cellule di Purkinje; e uno interno, chiamato strato granulare (Voogd & Glickstein, 1998, Beckinghausen & Stilitoe, 2019).

Lo strato molecolare contiene due tipi di neuroni: le cellule stellate esterne e le cellule del canestro. Lo strato delle cellule di Purkinje è composto da grandi neuroni del Golgi di tipo I, noti come cellule di Purkinje. I dendriti delle cellule di Purkinje si estendono nello strato molecolare e si ramificano ampiamente, mentre i loro assoni, di lunghezza considerevole, attraversano lo strato granulare, penetrano nella sostanza bianca, acquisiscono una guaina mielinica e terminano nei nuclei intracerebellari. I collaterali degli assoni delle cellule di Purkinje stabiliscono contatti sinaptici con le cellule del canestro e le cellule stellate nello strato granulare (Roostaei et al., 2014, Beckinghausen & Stilitoe, 2019).

La corteccia cerebellare riceve due tipi principali di fibre afferenti eccitatorie: le fibre rampicanti e le fibre muscoidi, distinte in base alla modalità con cui terminano nella corteccia cerebellare (Schröder et al., 2020).

Le fibre rampicanti sono fibre mieliniche eccitatorie che originano dal nucleo olivare inferiore e raggiungono il cervelletto tramite il fascio olivocerebellare. Sono denominate rampicanti perché si avvolgono intorno ai dendriti delle cellule di Purkinje, inviando impulsi eccitatori. Queste fibre risalgono attraverso la sostanza bianca, dove emettono numerosi collaterali diretti ai nuclei intracerebellari. Arrivate nella corteccia cerebellare, distribuiscono ulteriori collaterali alle cellule dei canestri e stellate, terminando poi nello

strato molecolare, dove formano un gran numero di sinapsi con i dendriti delle cellule di Purkinje, arrivando anche a qualche migliaio di connessioni sinaptiche (Glickstein et al., 2009, Schröder et al., 2020).

Le fibre muscoidi rappresentano tutte le fibre afferenti che provengono dall'esterno del cervelletto, inclusi il midollo spinale e il tronco encefalico, e trasmettono informazioni sensoriali periferiche e centrali dalla corteccia cerebrale. Nella sostanza bianca emettono numerosi rami collaterali per i nuclei intracerebellari e, una volta giunte nello strato granulare, perdono la guaina mielinica e terminano espandendosi in rosette o grappoli (Glickstein et al., 2009). Le fibre muscoidi non raggiungono lo strato molecolare, ma si fermano a quello granulare, affidando agli assoni delle cellule dei granuli la trasmissione del segnale fino allo strato molecolare (Voogd & Glickstein, 1998, Beckinghauser & Stillitoe, 2019).

Le fibre rampicanti e le fibre muscoidi forniscono l'input primario alla corteccia cerebellare. Le fibre rampicanti rappresentano le terminazioni finali dei tratti olivocerebellari mentre le fibre muscoidi costituiscono i rami terminali di tutti gli altri tratti afferenti cerebellari. Ogni fibra muscoide è in grado di stimolare migliaia di cellule di Purkinje attraverso le sue ramificazioni multiple (Beckinghauser & Stillitoe, 2019).

L'arbor vitae circonda tre paia di nuclei profondi del cervelletto, incorporati nella sostanza bianca cerebellare centrale (corpo midollare). Procedendo dal mediale al laterale, i nuclei profondi sono: il nucleo fastigiale o nucleo del tetto, il nucleo interposito (composto dai nuclei globoso ed emboliforme) e il nucleo dentato, che è il più grande. Le fibre afferenti dai nuclei dentato, emboliforme e globoso escono dal cervelletto attraverso il peduncolo cerebellare superiore, mentre le fibre provenienti dal nucleo fastigiale escono attraverso il peduncolo cerebellare inferiore (Sugihara & Shinoda, 2007, Glickstein et al., 2009).

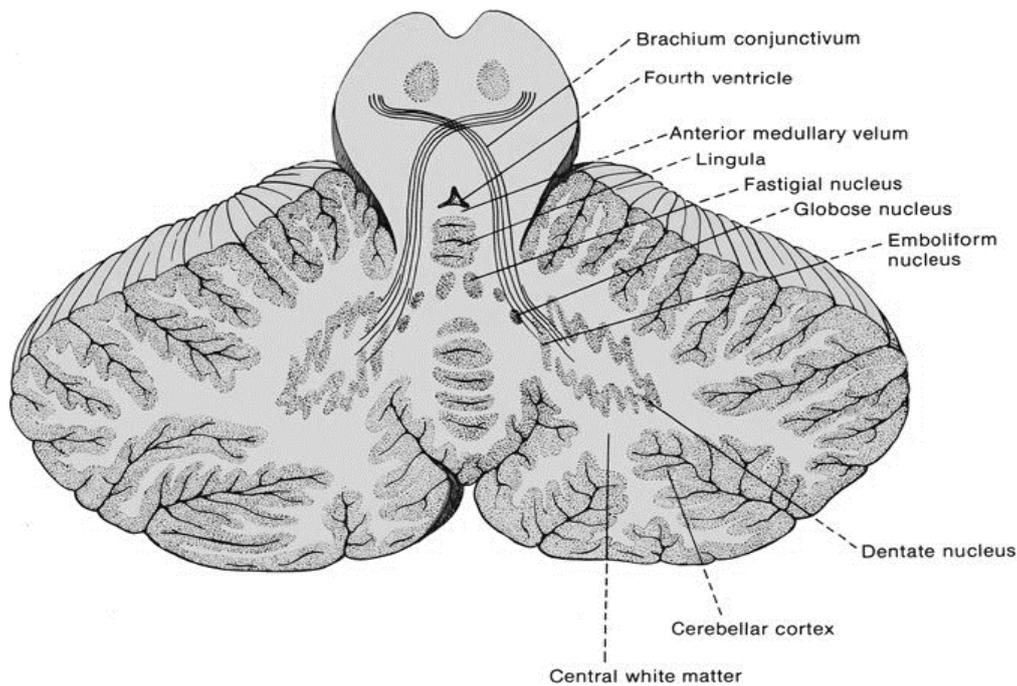


Figura 3°. Piano frontale del cervelletto con un focus sui nuclei presenti all'interno della sostanza bianca: il nucleo del fastigio, il nucleo dentato, i nuclei globosi e emboliforme. È possibile osservare la differenziazione fra lo strato di sostanza grigia (più scura) e quello di sostanza bianca (più chiara). Le strutture simile a foglie originate dalle pieghe della corteccia cerebellare sono i folia (Yu & Wang, 2023).

Il cervelletto è strettamente collegato con altre parti del sistema nervoso presentando connessioni principalmente con il cervello, il tronco encefalico e il midollo spinale. Queste connessioni sono permesse da fasci di fibre nervose, attraverso tre paia di peduncoli cerebellari: il peduncolo cerebellare superiore, il peduncolo cerebellare medio e il peduncolo cerebellare inferiore. Questi peduncoli sono fasci di fibre nervose che permettono la trasmissione bidirezionale di informazioni tra il cervelletto e il resto del sistema nervoso centrale (Perrini et al., 2013, Singh, 2020, Bear et al., 2016).

Il peduncolo cerebellare superiore è principalmente un fascio di fibre efferenti che trasmettono informazioni dal cervelletto ai nuclei rossi e al talamo, con ulteriori proiezioni alla corteccia cerebrale. Questo collegamento è fondamentale per la regolazione e il coordinamento dei movimenti volontari (Perrini et al., 2013).

Il peduncolo cerebellare medio è il principale canale afferente, trasportando informazioni dalla corteccia cerebrale al cervelletto attraverso i nuclei pontini permettendo al

cervelletto di integrare i segnali motori corticali con le informazioni sensoriali per garantire l'accuratezza dei movimenti (Perrini et al., 2013).

Il peduncolo cerebellare inferiore contiene sia fibre afferenti che efferenti, collegando il cervelletto al midollo spinale e al midollo allungato. Le fibre afferenti trasportano informazioni sensoriali riguardanti l'equilibrio e la propriocezione, mentre le fibre efferenti partecipano alla regolazione del tono muscolare e dei riflessi posturali (Perrini et al., 2013).

I circuiti anatomici che collegano il cervelletto alla corteccia cerebrale sono organizzati in due principali circuiti: un circuito di feed-forward (proiezione corticopontino-pontocerebellare) e un circuito di feed-back (proiezione cerebellotalamico-talamocorticale). Questi anelli sono formati da sottocircuiti paralleli ma parzialmente sovrapposti che collegano diverse aree della corteccia cerebrale con regioni specifiche del cervelletto (Schmahmann, 2019). I suoi numerosi collegamenti con altre parti del sistema nervoso centrale sono essenziali per l'integrazione sensoriale e la regolazione delle attività motorie. In particolare le afferenze provenienti dal midollo spinale forniscono informazioni sulla localizzazione del corpo nello spazio mentre le afferenze provenienti dal ponte trasmettono informazioni provenienti dalla corteccia cerebrale specificando i bersagli dei movimenti scoordinati ed imprecisi (Manto et al., 2011). Questi collegamenti consentono al cervelletto di svolgere le sue funzioni chiave nella coordinazione motoria, nel mantenimento dell'equilibrio e della postura e nell'apprendimento motorio, integrando e modulando le informazioni provenienti da varie parti del sistema nervoso centrale (Schmahmann, 2019, Schmahmann & Pandaya, 2008).

Il cervelletto umano è ampiamente coinvolto non solo nel controllo motorio, ma anche nelle funzioni cognitive ed emotive, grazie a connessioni complesse e altamente organizzate con altre regioni cerebrali. Le reti distribuite nel cervello, che servono il movimento, l'attenzione e le funzioni limbiche, si mappano sul cervelletto con specificità topografica. Le reti motorie si trovano nel lobo anteriore e nel lobulo VIII, mentre le reti cognitive e di attenzione si trovano nel lobo posteriore (Schmahmann & Pandaya, 2008). Il lobo anteriore (lobuli I-V) e parti del lobulo VI, insieme al lobulo VIII, ricevono afferenze spinali tramite i tratti spinocerebellari (Oscarsson, 1965). Queste aree sono collegate alle cortecce motorie attraverso proiezioni corticopontine motorie (Brodal, 1978, Schmahmann & Macmore, 2004) e restituiscono informazioni alle regioni motorie

attraverso i nuclei cerebellari e il talamo (Thach, 1987, Kelly & Stick, 2003). I nuclei cerebellari profondi associati a queste aree includono il nucleo interposito anteriore e posteriore (equivalenti al globoso ed emboliforme) e la parte dorsale del nucleo dentato. Il verme cerebellare e il nucleo fastigio sono collegati ai nuclei vestibolari e ad altri nuclei del tronco encefalico, che sono coinvolti nel controllo dell'andatura e dell'equilibrio, nonché a nuclei legati alle regioni corticali e sottocorticali limbiche e paralimbiche (Schmahmann, 2001).

La parte più estesa del cervelletto umano, che include il resto del lobulo VI, tutto il lobulo VII (comprese Crus I e Crus II), il lobulo VIIB e gran parte del lobulo IX, non ha connessioni con le aree sensomotorie corticali e non riceve input dai tratti spinocerebellari (Voodg, 2004, Brodal, 1981). Queste aree sono reciprocamente collegate con le aree associative della corteccia cerebrale, come la corteccia prefrontale, la corteccia parietale posteriore e altre regioni coinvolte in funzioni cognitive superiori (Schmahmann, 1991).

II – LE FUNZIONI DEL CERVELLETTO

Il cervelletto svolge diverse funzioni cruciali all'interno del sistema nervoso centrale legate al controllo motorio, all'equilibrio, alla coordinazione e alla sincronizzazione (Holmes, 1939, Glickstein, 1992, Manto et al., 2011, Beckinghausen & Stillitoe, 2019). Alla base vi è la capacità del cervelletto di confrontare input provenienti da diverse fonti (Edin & Johansson, 1995). È bene precisare che il cervelletto non genera direttamente movimenti, ma modula e perfeziona quelli generati da altre parti del cervello. Agisce come un correttore di errori, confrontando le intenzioni motorie con i movimenti effettivamente eseguiti e apportando le necessarie correzioni in tempo reale (Tanaka et al., 2009, Wolpert & Miall, 1996).

Oltre alle sue ben note funzioni motorie, rappresentate principalmente nel lobo anteriore con una seconda rappresentazione nel lobulo VIII, il cervelletto è implicato in diverse funzioni cognitive ed emotive, principalmente localizzate nel lobo posteriore (Fusar-Poli et al., 2009, Schmahmann, 2019, Schmahmann et al., 2019). Studi recenti hanno evidenziato che il cervelletto svolge un ruolo nella regolazione di funzioni cognitive quali l'attenzione, il linguaggio e la memoria, oltre a essere implicato nell'elaborazione emotiva e nelle risposte emotive (Schmahmann et al., 2019, Adamaszek, 2014). Queste funzioni rappresentano la base di processi più sociali, quindi sarebbe corretto ipotizzare il ruolo del cervelletto anche nel mentalizing e più in generale nella cognizione sociale, come già diversi studi hanno dimostrato. L'osservazione di lesioni localizzate in diversi lobi del cervelletto ha permesso di dimostrare questo duplice ruolo. Infatti lesioni nelle aree anteriori del cervelletto causano la sindrome motoria cerebellare, caratterizzata da atassia, dismetria, disartria e compromissione del controllo oculomotore (Schmahmann, 1991, Timmann et al., 2009). Al contrario, lesioni nel lobo posteriore sono associate alla sindrome affettiva cognitiva cerebellare (CCAS), che si manifesta con deficit nelle funzioni esecutive, nell'elaborazione spaziale visiva, nelle abilità linguistiche e nella regolazione degli affetti (Pollak et al., 1996, Schmahmann & Macmore, 2009). Il discontrollo affettivo legato alla CCAS si riscontra anche nei disturbi dello spettro autistico e psicotico, nonché nei disturbi del controllo emotivo, dell'attenzione e delle abilità sociali (Schmahmann, 2019).

Secondo il modello UTC (universal cerebellar transform) coniato da Schmahmann (1996), il cervelletto utilizza un meccanismo di processamento comune o universale per eseguire funzioni diverse, questa teoria propone che il cervelletto attraverso una struttura e una funzione relativamente uniformi, possa contribuire a diverse attività motorie, cognitive ed emotive.

2.1 cervelletto motorio

Il ruolo del cervelletto nel controllo motorio, nell'automazione e nell'apprendimento delle abilità motorie è supportato da studi di imaging funzionale (fMRI e PET) i quali hanno dimostrato che il sistema sensomotorio cerebellare è intrinsecamente connesso con varie regioni cerebrali, tra cui la corteccia sensomotoria, la corteccia premotoria laterale, la corteccia motoria supplementare, il cingolato anteriore, le cortecce insulari, lo striato, il talamo ventrale, il nucleo rosso e il cervelletto stesso, inclusi i nuclei dentati e la corteccia cerebellare (Habas et al., 2009). Quest'ultima comprende i lobuli V, VI e VIII, in particolare le loro parti paravermiane e il verme anteriore (Krienen et al. 2009, Buckner et al, 2011). Queste regioni corrispondono alla rappresentazione della mano negli omuncoli cerebellari anteriori (lobuli V e VI) e posteriori (lobulo VIII) (Blouin et al. 2003). Il lobulo VII può essere coinvolto durante movimenti ritmici complessi e, insieme al lobulo VIII, durante l'uso di strumenti (Imamizu, 2004). Dallo studio di pazienti con atrofia corticale cerebellare, è emerso che i deficit nei movimenti degli arti sono correlati all'atrofia del cervelletto intermedio e laterale. Più nel dettaglio, l'atassia degli arti superiori è correlata con le lesioni dei lobuli IV-VI, mentre l'atassia degli arti inferiori è correlata con le lesioni dei lobuli III e IV (Grodd et al., 2001).

Il sistema motorio cerebellare è costituito da una rete intrinsecamente connessa che partecipa alla pianificazione cinematica, dinamica e temporale, nonché agli aggiustamenti online guidati dall'errore, necessari per ottimizzare le prestazioni del movimento, in particolare per i movimenti balistici complessi e nelle prime fasi dell'apprendimento motorio (Manto, 2012). Per la produzione del movimento la corteccia motoria e premotoria inviano informazioni riguardo i piani di movimento e i segnali di intenti motori al cervelletto attraverso i nuclei del ponte, (Eccls, 1982). Queste informazioni vengono integrate con quelle sensoriali provenienti dai propriocettori,

dall'apparato vestibolare e da altre parti del sistema nervoso centrale, per valutare l'esecuzione del movimento pianificato (Bloedel & Courville, 1981). I segnali vengono elaborati attraverso complessi circuiti neuronali che includono le cellule di Purkinje, i nuclei profondi del cervelletto e altre strutture cerebellari. Durante questa elaborazione, il cervelletto confronta il movimento pianificato con il movimento reale, correggendo eventuali errori in tempo reale per garantire precisione e fluidità (Tanaka et al., 2009). Una volta elaborati, i segnali di feedback correttivo vengono inviati dai nuclei profondi del cervelletto ai nuclei del talamo, che poi ritrasmettono queste informazioni alla corteccia motoria e premotoria (Voogd et al., 1998, Ruigrok & Voogd, 1990). Questo ciclo di feedback permette la regolazione fine dei movimenti in corso (Manto et al., 2012). È compito del cervelletto infatti inviare istruzioni alla corteccia motoria primaria riguardo alla direzione, alla sincronizzazione e alla forza del movimento pianificato (Bower, 1997, Ivry, 1989). Il cervelletto invia informazioni alla corteccia motoria anche per movimenti basati sulle previsioni del risultato, inoltre controlla che i programmi motori richiesti per il movimento vengano eseguiti correttamente e siano modificati ogni volta che la loro esecuzione non soddisfa le aspettative (Middleton & Strick, 1998, Tanaka et al., 2009, Bloedel & Courville, 1981). La corteccia motoria utilizza queste informazioni di feedback per modulare i comandi motori in uscita, inviando segnali più precisi ai motoneuroni spinali attraverso i tratti corticospinali. I motoneuroni spinali trasmettono quindi i comandi motori modulati ai muscoli, consentendo un'esecuzione del movimento più accurata e coordinata (Manto et al., 2012, Eccles, 1982).

Di seguito si procederà alla discussione e all'approfondimento delle principali funzioni del cervelletto motorio, al fine di delinearne con maggiore precisione i ruoli specifici e le interazioni con altre aree cerebrali.

Controllo oculomotore: il cervelletto gioca un ruolo fondamentale nel controllo dei movimenti oculari e nella stabilizzazione dello sguardo. (Burke et al., 1988, Edin & Johansson, 1995). Tre regioni cerebellari principali sono coinvolte in questo processo: il verme oculomotore, l'ugola-nodulo e il flocculo-parafloccolo (Hiramatsu et al., 2008, Xu-Wilson et al., 2009). Il verme oculomotore controlla i movimenti saccadici e contribuisce alla stabilità dello sguardo durante i movimenti della testa. L'ugola e il nodulo sono coinvolti nel riflesso vestibolo-oculare (VOR), stabilizzando l'immagine sulla retina durante i movimenti della testa. Il flocculo e il parafloccolo regolano i movimenti oculari

lenti e adattano il VOR. Le lesioni in queste regioni possono compromettere il tracciamento regolare dei bersagli in movimento e causare nistagmo (Barash et al., 1999). A livello cerebellare, si garantisce una calibrazione ottimale del sistema di movimento oculare e una riduzione dell'instabilità oculare attraverso processi di controllo e adattamento sensomotorio (Pelisson et al., 2010).

Coordinazione: già dalla metà del XVIII secolo, fu Marie Jean Pierre Flourens ad osservare che l'ablazione cerebellare nei conigli comportava la perdita della coordinazione motoria (Clarac, 2008). I circuiti cerebellari ricevendo informazioni dai sistemi sensoriali, dalla corteccia cerebrale e da altre parti del cervello integrano questi input per regolare l'attività motoria. Questo garantisce la regolazione e la coordinazione dei movimenti volontari (Bastian, 2006). Questo processo è essenziale per la fluidità e sincronizzazione dei movimenti, contribuendo in maniera determinante alla finezza e alla precisione delle attività motorie (Kent et al., 1997).

Tempistica predittiva e forza di presa: il cervelletto è fondamentale per la tempistica predittiva e la coordinazione della forza di presa isometrica durante la manipolazione di oggetti. La sua capacità di regolare anticipatamente l'attività muscolare consente un controllo preciso delle forze di presa, essenziale nelle azioni motorie quotidiane (Manto et al., 2018). Poiché la corteccia motoria non può rispondere rapidamente ai feedback sensoriali, il cervelletto utilizza modelli interni per prevedere gli effetti sensoriali delle azioni motorie, riducendo la dipendenza dai feedback ritardati (Wolpert & Flanagan, 2001). Le connessioni anatomiche e la struttura regolare del cervelletto lo rendono adatto a calcolare i risultati sensoriali attesi, migliorando il controllo motorio attraverso previsioni accurate basate sulle discrepanze tra le conseguenze sensoriali effettive e quelle previste (Ivry, 1997). Inoltre, studi clinici mostrano che i pazienti con atassia cerebellare hanno difficoltà nel controllo temporale dei movimenti, evidenziando il ruolo cruciale del cervelletto nella tempistica dei movimenti rapidi e nella coordinazione delle interazioni dinamiche (Berardelli et al., 1996, Bastian et al., 1996).

Apprendimento motorio: il cervelletto è coinvolto nei processi di apprendimento e memorizzazione dei movimenti complessi e delle abilità motorie, un processo noto come memoria procedurale. Questa funzione è essenziale per l'acquisizione di nuove abilità motorie, come imparare a suonare uno strumento musicale o praticare uno sport.

La memoria procedurale, che si distingue dalla memoria dichiarativa per il suo ruolo nel consolidamento delle abilità motorie e delle abitudini, permette al cervelletto di contribuire alla formazione di schemi motori stabili e efficienti attraverso la pratica ripetitiva. Durante l'apprendimento di nuove abilità, il cervelletto coordina e perfeziona le sequenze motorie, integrando informazioni sensoriali e motorie per ottimizzare l'esecuzione del movimento. Studi condotti da Jenkins et al. (1994) e Doyon et al. (2002) hanno dimostrato che il cervelletto è attivamente coinvolto durante le fasi di apprendimento motorio, mostrando un'attività significativa in risposta alla pratica e alla ripetizione di movimenti complessi.

Correttore di errori: Il cervelletto svolge anche una funzione essenziale di correttore di errori, confrontando i movimenti pianificati con quelli effettivamente eseguiti e apportando le necessarie correzioni in tempo reale. Questo meccanismo di feedback continuo è cruciale per il perfezionamento dei movimenti e per garantirne la precisione. Attraverso l'analisi costante delle discrepanze tra il movimento previsto e quello effettivamente realizzato, il cervelletto è in grado di effettuare le correzioni necessarie, migliorando la coordinazione motoria e minimizzando gli errori. Tale capacità di aggiustamento dinamico è particolarmente importante in attività che richiedono un'elevata precisione e coordinazione, come la scrittura, il disegno, o l'esecuzione di movimenti sportivi complessi. Alcuni studi (Lehéricy et al. 2005, Tanaka et al. 2009), hanno evidenziato l'importanza di questo meccanismo di feedback nel mantenimento dell'accuratezza e nella fluidità dei movimenti.

Sincronizzazione sensomotoria e previsione: un'altra funzione importante del cervelletto è il controllo del tempismo e della sincronizzazione dei movimenti. Esso assicura che le diverse parti del corpo si muovano in modo coordinato e che i movimenti avvengano al momento giusto (Bower, 1997, Ivry, 1989). Inoltre, il cervelletto contribuisce alla regolazione del tono muscolare, mantenendo il giusto livello di tensione nei muscoli per supportare il corpo contro la gravità e facilitare i movimenti coordinati (Manto et al., 2012). La sincronizzazione sensomotoria (SMS) è un comportamento referenziale in cui un'azione viene coordinata temporalmente con un evento esterno prevedibile (Pressing, 1999). Tipicamente, con SMS ci si riferisce a situazioni in cui sia l'azione sia il referente ovvero l'evento esterno, sono periodici, con la prevedibilità derivante dalla loro regolare ricorrenza. In un senso più ampio, la SMS rappresenta la

capacità di modulare il comportamento motorio non solo nel dominio del tempo ma anche in base a cambiamenti ambientali prevedibili (Manto et al., 2011). Il cervelletto gioca un ruolo centrale nell'elaborazione sensoriale e nella percezione del tempo, come confermato da numerosi studi neurofisiologici, di neuroimaging, comportamentali e sulle lesioni cerebellari (Hanajima et al., 2007, Lee et al., 2007, Doyon et al., 2003). Questi studi indicano l'importanza del cervelletto nel riconoscimento delle sequenze necessarie per la sincronizzazione sensomotoria, riconoscimento e sincronizzazione che sono facilitati dal confronto del cervelletto fra le informazioni sensoriali reali con modelli complessi precedentemente sperimentati (Manto et al., 2012).

Controllo motorio ed equilibrio: grazie alla capacità del cervelletto di integrare input sensoriali provenienti da diverse fonti, inclusi i sistemi propriocettivo (informazioni sulla posizione e il movimento delle articolazioni e dei muscoli), vestibolare (equilibrio) e visivo è possibile adattare i movimenti in base alle informazioni ambientali e al feedback sensoriale (Bloedel & Courville, 1981). L'accurato controllo motorio degli arti richiede un'estrazione continua della posizione spaziale dell'effettore durante il movimento. Le principali informazioni sensoriali utilizzate dal cervello per dedurre lo stato degli arti provengono dai segnali cinestesici e propriocettivi dei fusi muscolari e dei recettori cutanei e articolari (Edin & Johansson, 1995). Inoltre, poiché il cervelletto è coinvolto nell'integrazione visuocinetica, le informazioni visive dell'arto contribuiscono significativamente alla stima precisa dello stato del corpo nello spazio (Bard et al., 1995). Dato che gli input sensoriali da queste due fonti possono essere conflittuali, la combinazione delle informazioni visive e cinestetiche è cruciale. Infatti la letteratura sul controllo motorio suggerisce che il cervelletto intervenga nell'integrazione visuocinetica durante il movimento, richiedendo una combinazione continua e online dei due canali di input sensoriali (Manto et al., 2012).

Inoltre attraverso la regolazione del tono muscolare e delle attività motorie involontarie, il cervelletto riceve input dai sistemi vestibolare, visivo e somatosensoriale, monitorando così la posizione del corpo nello spazio e correggendone l'assetto in tempo reale per il mantenimento dell'equilibrio e della postura corporea (Lisberger, 2010).

2.2 Il cervelletto non motorio

Il ruolo del cervelletto in aspetti differenti da quelli legati al movimento ha acquisito importanza solo negli ultimi decenni, con lo sviluppo delle tecnologie di imaging e osservazione di pazienti con lesioni cerebellari. Tradizionalmente il cervelletto è stato considerato principalmente responsabile della coordinazione motoria e dell'equilibrio (Holmes, 1939, Glickstein, 1992), anche se già alla fine del 1700 Malacarne aveva studiato il legame fra cervelletto e facoltà intellettuali (Malacarne, 1776). Successivamente furono diversi gli autori che riportarono questa associazione, ad esempio Combettes (1831) riportò casi di disabilità intellettiva ed emotiva in pazienti con agenesia cerebellare. Trattandosi però di associazioni formulate per osservazione e non attraverso prove sperimentali, e data la difficoltà a superare il pensiero tradizionale che vedeva una forte dicotomia mente-corpo, questo legame è stato ignorato per lungo tempo (Parvizi, 2009). Con l'avvento del XX secolo e la riscoperta nella letteratura delle potenziali funzioni non motorie per il cervelletto si sono condotte indagini più approfondite che hanno portato a una rivalutazione delle funzioni cerebellari (Koziol, 2015). Gli studi descrivono pazienti con agenesia, atrofia e degenerazione cerebellare, caratterizzati da deficit intellettuali, sociali ed emotivi talmente gravi da influenzare profondamente la loro personalità (Frazier et al., 2022). Grazie a una combinazione di osservazioni cliniche, studi di neuroimaging, ricerche sperimentali e modelli teorici, è emerso un quadro più complesso in cui il cervelletto gioca un ruolo cruciale anche nelle funzioni cognitive e affettive, per cui il cervelletto sembrerebbe implicato nel comportamento sociale e nella regolazione degli stati cerebrali.

Il cervelletto comunica con la corteccia cerebrale attraverso numerosi circuiti e proiezioni. Le connessioni tra il cervelletto e le aree corticali prefrontali e parietali in particolare, sono fondamentali per le funzioni cognitive (Middleton et al., 1994 & Strick et al., 2009). I circuiti anatomici che collegano il cervelletto con la corteccia cerebrale sono organizzati in un circuito di feed-forward a due stadi (tratto cortico-pontino-cerebellare con connessioni che vanno dalle aree corticali al ponte e poi al cervelletto) e in un circuito di feed-back a due stadi (tratto cerebello-talamo-corticale con connessioni che vanno dal cervelletto ai nuclei del talamo e quindi alle aree corticali prefrontali e parietali) (Schmahmann, 2019). Inoltre il cervelletto invia proiezioni ai nuclei limbici,

come l'amigdala e l'ippocampo, che sono fondamentali per la regolazione emotiva e la memoria emotiva e il collegamento con la corteccia prefrontale (coinvolta nella regolazione delle emozioni e nei processi decisionali affettivi) facilita l'integrazione delle informazioni emotive e cognitive (Schmahmann, 1997 & Schmahmann, 2019, Rudolph 2023).

La grande espansione del cervelletto umano, che include la maggior parte del lobulo VI, l'intero lobulo VII (comprendente il lobulo VIIA nel verme e la crus I e crus II negli emisferi), il lobulo VIIB e gran parte del lobulo IX, presenta connessioni distintive rispetto ad altre aree cerebellari (Voodg, 2004, Brodal, 1981). Contrariamente al lobo anteriore e al lobulo VIII, queste regioni del cervelletto non sono collegate alle aree sensomotorie della corteccia cerebrale né ricevono input dal midollo spinale attraverso i tratti spinocerebellari (Stoodley et al., 2010). Le suddette aree del cervelletto sono reciprocamente connesse, attraverso circuiti feed-forward e feed-back, con le aree associative della corteccia cerebrale coinvolte nei comportamenti di ordine superiore. Queste aree corticali includono la corteccia prefrontale, la corteccia parietale posteriore, le regioni polimodali temporali superiori, il giro del cingolo e l'area paraippocampale posteriore (Buckner et al., 2011). Il nucleo dentato del cervelletto è il principale convogliatore delle efferenze del lobo posteriore cerebellare verso queste regioni corticali superiori. Le parti ventrale e laterale del nucleo dentato, maggiormente coinvolte in queste proiezioni, hanno subito un'espansione evolutiva in parallelo con il lobo posteriore del cervelletto, le aree associative corticali e i percorsi che li collegano (Krienen & Buckner, 2009).

Il cervelletto sensomotorio, situato prevalentemente nel lobo anteriore, nelle parti adiacenti del lobulo VI e nel lobulo VIII, è integrato nei circuiti neurali che servono il sistema motorio. Al contrario, il cervelletto cognitivo, localizzato nel lobo posteriore, e il cervelletto limbico, probabilmente rappresentato principalmente nel verme, sono incorporati nei circuiti neurali necessari per la cognizione e l'emozione (Schmahmann, 2019). Le estese connessioni del cervelletto con le aree corticali e subcorticali gli permettono di contribuire alla pianificazione, alla memoria, all'attenzione, al linguaggio, all'apprendimento, alla modulazione delle risposte emotive, alla percezione delle emozioni e alla cognizione sociale (Rudolph et al., 2023, Buckner et al., 2011, Koziol, 2014, Diedrichsen et al., 2019).

Le funzioni autonome, affettive e limbiche, infine, sono rappresentate principalmente nel verme cerebellare, che per via delle sue connessioni con il sistema limbico viene anche definito “cervelletto limbico” (Kaizonl, 2014, Schmahmann, 1991).

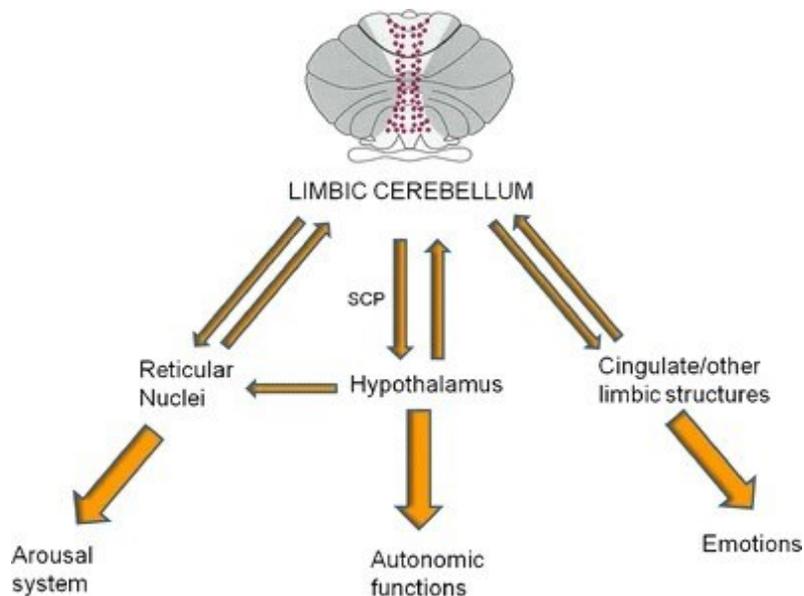


Figura 4°. Illustrazione schematica del “cervelletto limbico”. Le connessioni cerebellari- limbiche fra verme e i nuclei reticolari, i nuclei ipotalamici e le regioni limbiche/paralimbiche permettono una comunicazione bidirezionale tra il cervelletto e il sistema limbico, il che suggerisce un ruolo nei processi emotivi e nelle funzioni cognitive superiori. SPC: superior peduncles cerebellar (Grimaldi & Manto, 2011).

La comprensione di queste funzioni cognitive ed affettive del cervelletto ha arricchito la nostra visione del cervello e ha aperto nuove prospettive per la ricerca e la pratica clinica. Infatti, il riconoscimento del ruolo del cervelletto come modulatore delle funzioni mentali e sociali superiori ha importanti implicazioni cliniche: migliora la diagnosi e il trattamento dei disturbi cognitivi ed affettivi associati a disfunzioni cerebellari e guida lo sviluppo di programmi di riabilitazione che integrano interventi motori e cognitivi per pazienti con lesioni cerebellari.

2.2.1 Funzioni Affettive

Il cervelletto contribuisce a diverse dimensioni dell'affettività e dell'emotività. Le connessioni del cervelletto – in particolare del verme – con il sistema limbico e il circuito di Papez e con la corteccia prefrontale rendono chiara l'implicazione del cervelletto nella modulazione dell'umore e delle risposte emotive (Snider & Maiti, 1976).

Le tecniche di neuroimaging, come la risonanza magnetica funzionale (fMRI), hanno mostrato l'attivazione cerebellare durante compiti che coinvolgono l'elaborazione emotiva e l'affettività. Questi studi hanno evidenziato l'attivazione del cervelletto in risposta a stimoli emotivi, suggerendo un suo ruolo diretto nelle funzioni affettive (Fusar-Poli et al., 2009, Scheuerecker et al., 2007). Ad esempio in una meta analisi condotta da Pierce et al. (2023) sulle funzioni affettive nel cervelletto in compiti espliciti risultava un'attivazione a livello degli emisferi cerebellari posteriori (lobulo bilaterale VI/Crus I/II), del verme e del lobulo sinistro V/VI, mentre i compiti impliciti attivavano il lobulo bilaterale VI/Crus I/II, il lobulo VIII destro, il lobulo anteriore VI e i lobuli I-IV. Altre ricerche recenti di stimolazione magnetica transcranica ad alta frequenza (rTMS) hanno confermato il contributo di quelle aree nel miglioramento dell'umore e sull'elaborazione delle risposte affettive (Shutter et al., 2009, Habel et al., 2005).

L'osservazione di pazienti con lesioni cerebellari ha rivelato non solo deficit motori ma anche problemi emotivi e affettivi. I pazienti possono presentare sintomi come apatia, irritabilità, ansia e depressione, suggerendo un ruolo del cervelletto nella regolazione dell'umore e delle emozioni (Frazier et al., 2022).

Esperimenti su animali, studi anatomici e ricerche di stimolazione cerebrale non invasiva (come la stimolazione magnetica transcranica) hanno fornito ulteriori prove del coinvolgimento del cervelletto nelle emozioni e nell'affettività. Questi studi hanno mostrato che la modulazione dell'attività cerebellare può influenzare le risposte emotive (Snider & Maiti, 1976, Schutter & Honk, 2009).

Quando si ricercano le aree del cervelletto coinvolte nell'affettività bisogna comunque tenere a mente che l'elaborazione emotiva coinvolge diverse componenti fisiologiche, cognitive e comportamentali e questa interconnessione esiste anche a livello anatomico fra il cervelletto e le aree coinvolte in queste componenti. Da queste evidenze emerge il coinvolgimento del cervelletto in diverse funzioni che riguardano la regolazione, la

percezione e l'apprendimento delle emozioni che hanno un forte impatto sul comportamento sociale. La capacità del cervelletto di integrare segnali provenienti da diverse fonti non è cruciale solo in compiti motori, ma assume un ruolo importante anche in aspetti più affettivi.

Regolazione delle emozioni: Il cervelletto svolge un ruolo significativo nella modulazione delle risposte emotive in base al contesto e all'esperienza. Questa funzione è essenziale per garantire che le reazioni emotive siano adeguate e proporzionate alle circostanze. Ad esempio, il cervelletto contribuisce alla capacità di adattare le reazioni emotive a diverse situazioni, permettendo agli individui di rispondere in modo appropriato e flessibile ai cambiamenti ambientali e sociali (Clausi et al., 2017; Annoni, 2003). Inoltre, il cervelletto partecipa alla regolazione dell'intensità delle emozioni, aiutando a mantenere le risposte emotive entro limiti appropriati. Questo aspetto della funzione cerebellare è cruciale per evitare reazioni eccessive o insufficienti che potrebbero compromettere le interazioni sociali e il benessere personale. Studi neuropsicologici e neuroscientifici, come quelli condotti da Clausi et al. (2017), Nisimaru (2004) e Maschke (2000), hanno evidenziato il ruolo del cervelletto nella regolazione emotiva, dimostrando che esso è coinvolto nel controllo delle emozioni sia a livello comportamentale che fisiologico.

La capacità del cervelletto di modulare le risposte emotive è strettamente legata alla sua funzione di integrazione delle informazioni sensoriali e motorie, che gli consente di anticipare e correggere le risposte in tempo reale. Questo processo di regolazione dinamica è fondamentale per adattarsi a situazioni mutevoli e per gestire efficacemente lo stress e altre esperienze emotivamente cariche. Pertanto, il cervelletto non solo contribuisce al controllo motorio e all'apprendimento procedurale, ma svolge anche un ruolo cruciale nella regolazione delle emozioni, influenzando in modo significativo il comportamento e l'interazione sociale.

Percezione delle Emozioni: Il cervelletto è ampiamente implicato nella percezione e nell'interpretazione delle espressioni facciali emotive, sia per quanto riguarda le proprie emozioni sia per quanto concerne quelle degli altri. Studi condotti da Fusar-Poli et al. (2009) e Scheuerecker et al. (2007) hanno evidenziato come il cervelletto giochi un ruolo cruciale in questi processi. In particolare, il cervelletto è coinvolto nell'elaborazione delle espressioni facciali emotive, contribuendo alla decodifica e alla comprensione delle

emozioni comunicate attraverso i volti. Questo processo è essenziale per l'interazione sociale e per la regolazione delle risposte emotive appropriate.

Numerosi studi hanno dimostrato che il cervelletto mostra una maggiore attività in risposta a stimoli emotivi con valenza negativa. Ad esempio, la ricerca di Park et al. (2010) ha rilevato una significativa attivazione cerebellare quando gli individui sono esposti a stimoli emotivi negativi, rispetto a quelli positivi o neutri. Questo suggerisce che il cervelletto può avere un ruolo specifico nella gestione e nell'elaborazione delle emozioni negative, facilitando una risposta adeguata e tempestiva a situazioni potenzialmente minacciose o stressanti.

Inoltre, il lobulo VI del cervelletto è particolarmente attivo in situazioni in cui si empatizza con una persona che prova sofferenza. Lo studio di Singer et al. (2004) ha mostrato che questa area del cervelletto si attiva durante l'esperienza di empatia, sottolineando il contributo cerebellare alla capacità di comprendere e condividere le emozioni degli altri. Questo meccanismo empatico è fondamentale per le interazioni sociali efficaci e per la costruzione di relazioni basate sulla comprensione reciproca.

Oltre a queste funzioni, i lobuli VI e VII, comprendenti Crus I e Crus II, sono stati identificati come regioni cerebellari chiave nel riconoscimento facciale. Queste aree sono attive quando gli individui devono identificare e interpretare le espressioni facciali degli altri, giocando un ruolo cruciale nella percezione e nella comprensione delle emozioni altrui. Studi che hanno utilizzato la stimolazione magnetica transcranica (TMS) hanno dimostrato che l'interferenza tramite stimolazione di queste aree comprometteva la precisione nell'elaborazione delle espressioni emotive facciali (Ferrari et al. 2018).

Apprendimento Emotivo: Il cervelletto, grazie al collegamento del verme con le aree limbiche, gioca un ruolo significativo nell'apprendimento basato sulle emozioni, attraverso meccanismi quali il condizionamento emotivo e la memoria emotiva. Il condizionamento emotivo è un processo mediante il quale le risposte emotive vengono apprese attraverso l'associazione di stimoli neutri con eventi emotivi significativi. Il cervelletto, integrando le informazioni provenienti dalle aree limbiche, contribuisce a rafforzare queste associazioni, facilitando la memorizzazione delle esperienze emotive. Questo meccanismo è essenziale per la formazione di risposte emotive appropriate e per l'adattamento a situazioni future che evocano emozioni simili.

Inoltre, la memoria emotiva, che coinvolge il ricordo di esperienze passate con una forte componente emotiva, è supportata dal cervelletto attraverso la sua interazione con le reti limbiche. Questo permette al cervelletto di influenzare la rievocazione di eventi emotivi e di modulare le risposte emotive basate su esperienze precedenti, migliorando così la capacità di adattamento emotivo e sociale.

In particolare, il collegamento del cervelletto con la rete sensomotoria e con le aree IV e VI, situate al confine con le reti limbiche, suggerisce un coinvolgimento diretto nell'apprendimento emotivo tramite il meccanismo del mirroring, un processo in cui le emozioni osservate negli altri vengono riflesse e imitate, contribuendo alla comprensione e all'integrazione delle esperienze emotive altrui. Questo processo di mirroring è cruciale per lo sviluppo dell'empatia e per la capacità di rispondere in modo adeguato alle emozioni degli altri. Studi condotti da Watson et al. (2013) e Koutsikou et al. (2014) hanno evidenziato che queste connessioni permettono al cervelletto di partecipare attivamente all'elaborazione delle emozioni osservate negli altri, facilitando un apprendimento basato sull'imitazione e sulla risonanza emotiva.

2.2.2 Funzioni cognitive

Le tecniche di neuroimaging come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e l'osservazione di pazienti con lesioni cerebellari (Marien et al., 2013) non solo hanno permesso di riportare evidenze sul coinvolgimento del cervelletto in relazione all'affettività, ma hanno anche mostrato l'associazione del cervelletto a processi più cognitivi quali la memoria, l'attenzione, il linguaggio e le funzioni esecutive (Van Overwalle et al., 2014, Stoodley, 2012).

Funzioni Esecutive: il cervelletto è implicato nella capacità di pianificare e organizzare attività complesse quindi dirigere comportamenti orientati agli obiettivi. Fra le funzioni esecutive non troviamo solo processi di pianificazione ma anche di inibizione di risposte inappropriate e flessibilità cognitiva per adottare strategie cognitive diverse (Van Overwalle et al., 2014). Alcuni compiti di funzioni esecutive come la torre di Londra o il compito go/no-go coinvolgono i lobuli cerebellari VI, Crus I e VIIB (Bonnet et al., 2009). Questi compiti hanno suggerito l'implicazione del cervelletto anche nell'attenzione, in quanto facilita il cambiamento dell'attenzione tra diversi stimoli o

compiti e contribuisce al mantenimento dell'attenzione su compiti prolungati o complessi (Tomasi et al., 2007).

Memoria: il cervelletto supporta la memoria di lavoro, che è essenziale per mantenere e manipolare le informazioni temporanee ed è strettamente legata alle funzioni esecutive in quanto può aiutare a svolgere compiti esecutivi complessi. Durante la codifica si ha attivazione della parte più frontale mentre la parte più parietale sembra essere coinvolta principalmente per processi di mantenimento. L'attivazione nel lobulo vermale VI si ha durante il recupero di informazioni (Chen & Desmond, 2005). È coinvolto anche nella memoria procedurale quindi nell'apprendimento e nella memoria di abilità motorie e procedure. Una maggiore attivazione del cervelletto si ha all'aumentare del carico di memoria (Kirschen et al., 2005)

Linguaggio: il cervelletto è implicato nella produzione e comprensione del linguaggio in quanto partecipa alla pianificazione e alla fluidità del discorso e aiuta nella comprensione e nell'elaborazione delle strutture linguistiche complesse. Durante i compiti di lettura si ha un'attivazione nelle regioni posteriori bilaterali (lobuli VI E VII) e la stessa attivazione si ha anche quando vi è elaborazione del linguaggio senza articolazione (Ackermann et al., 2007, Stoodley & Schmahmann, 2009).

Apprendimento e predizione: il cervelletto contribuisce all'apprendimento associativo in campo motorio, cognitivo ed emotivo, inclusi i processi di condizionamento classico e operante. Inoltre è coinvolto nell'apprendimento basato sugli errori come nell'adattamento motorio (Thach, 1998, Timmann, 2010). La costruzione di un'associazione fra gli stimoli e l'utilizzo di una sequenza di stimoli dipende dalla previsione degli eventi sensoriali. La corretta predizione del cervelletto sulla relazione fra gli stimoli sensoriali potrebbe essere la capacità alla base dell'apprendimento sia sequenziale che associativo. La regolazione motoria per esempio, una delle funzioni fondamentali del cervelletto, si basa proprio sul riconoscimento della finalità di un'azione confrontandola con una rappresentazione di quell'azione eseguita da noi, presente nella nostra memoria (Courchesne & Allen, 1997).

Motivazione e ricompensa: da studi condotti sui topi (Carta et al., 2019) si ha avuto modo di scoprire che la disfunzione nella connessione fra il cervelletto e l'area tegmentale ventrale può essere implicata nella disregolazione del sistema dopaminergico.

Il funzionamento della dopamina nel cervello è strettamente implicato in processi di motivazione e ricompensa, che hanno implicazioni molto più profonde nelle emozioni, nella cognizione, e nei comportamenti di dipendenza. Alcuni studi hanno evidenziato come individui che facevano un uso eccessivo di sostanze avevano un volume più piccolo di materia grigia nel cervelletto (Moulton et al., 2013) a suggerire ulteriormente il coinvolgimento.

2.2.3 Funzioni sociali

Il ruolo svolto dal cervelletto nelle funzioni cognitive e affettive implica un coinvolgimento nel comportamento sociale e nella regolazione degli stati cerebrali. Schmahmann (2019) definisce la cognizione sociale come l'insieme dei processi mentali necessari per comprendere, generare e regolare il comportamento sociale. Deficit nella cognizione sociale sono alla base di molti disturbi neuropsichiatrici. Questo ha ampliato la comprensione delle funzioni cerebellari e ha aperto nuove strade per la ricerca e per potenziali interventi terapeutici in caso di disfunzioni cerebellari (Schmahmann, 2019, Sokolov et al., 2017, Rudolph et al., 2023).

Mentalizing: le funzioni fino ad ora descritte sono strettamente collegate fra loro sia da un punto di vista funzionale che da un punto di vista anatomico e risultano implicate in quello che viene definito *mentalizing*. Il *mentalizing* è la capacità di comprendere gli stati mentali propri e altrui alla cui base troviamo la capacità di leggere e riconoscere le emozioni, i desideri, le credenze e le intenzioni degli altri (Amodio & Frith, 2006), e di utilizzare queste attribuzioni per dare un senso al comportamento, interpretarlo e prevederlo (Premack & Woodruff, 1989). Tutto questo rende il *mentalizing* uno strumento sociale ma anche cognitivo, un processo dinamico e attivo di interpretazione e comprensione della rappresentazione della realtà dell'altro, quindi della soggettività dell'altro, non solo per comprendere, ma anche per usare questa comprensione per modulare il proprio comportamento sociale e rispondere in modo appropriato agli altri (Luyten & Fonagy, 2015). Attraverso la regolazione delle risposte emotive e affettive, il cervelletto contribuisce alle interazioni sociali adeguate e alla costruzione delle relazioni interpersonali.

Il mentalizing è cruciale per la salute mentale e il benessere. Deficit nel mentalizing possono contribuire a vari disturbi psicologici, tra cui i disturbi della personalità, specialmente il disturbo borderline di personalità. Il mentalizing ha un'applicazione più ampia nella comprensione e trattamento delle difficoltà interpersonali e nella regolazione emotiva (Allen, 2003).

Mirroring: una componente fondamentale del processo di mentalizing è rappresentata dal fenomeno del mirroring, che si riferisce alla funzione deputata al rilevamento del movimento, alla comprensione dell'obiettivo delle azioni osservate, e quindi alla decodifica delle intenzioni dell'individuo osservato. Questo meccanismo di mirroring è cruciale per l'apprendimento per imitazione, come descritto nel lavoro di Rizzolatti et al. (2001). Attraverso l'attivazione dei neuroni specchio, gli individui sono in grado di replicare azioni osservate, facilitando così un apprendimento efficace e diretto. In studi sperimentali riguardanti compiti di mirroring (Van Overwalle et al., 2020), è stata osservata non solo l'attivazione della rete sensomotoria, ma anche l'attivazione dei circuiti cerebrali associati al mentalizing. Questi circuiti includono la corteccia prefrontale mediale e il solco temporale superiore. Tale interconnessione tra la rete sensomotoria e i circuiti del mentalizing sottolinea l'importanza del mirroring non solo nella riproduzione di azioni fisiche, ma anche nella comprensione più profonda degli stati mentali e delle intenzioni degli altri, favorendo così una comunicazione e un'interazione sociale più efficace. La ricerca in questo campo suggerisce che il meccanismo del mirroring possa essere una base neurobiologica fondamentale per l'empatia e per la cognizione sociale, contribuendo significativamente al modo in cui gli esseri umani apprendono e si relazionano tra di loro.

Da una meta analisi condotta da Van Overwalle (Van Overwalle et al., 2014) è risultato come processi di cognizione sociale abbiano attivazioni di cluster nel cervelletto che si sovrappongono a processi meno sociali come le funzioni esecutive e semantiche. In generale è coinvolta la parte posteriore del cervelletto, ma non è ancora chiaro se ci siano alcune aree specializzate in questo processo. Sembrerebbe che la capacità del cervello di apprendere, pianificare ed automatizzare le sequenze di azioni inviando segnali di errore qualora si verificano imprevisti o cambiamenti ambientali si possa applicare anche alla cognizione sociale, facilitando l'adattamento alle situazioni sociali (Heleven et al., 2019). Studi di imaging con fMRI (Van Overwalle et al., 2015) hanno

confermato l'esistenza di una significativa connettività fra il cervelletto posteriore laterale e aree implicate nel mentalizing come la giunzione temporo-parietale e la corteccia frontale mediale, e di come le aree posteriori laterali del cervelletto risultino più coinvolte in compiti di falsa credenza con script sociali rispetto che con script più meccanici non sociali (Heleven et al., 2019) in particolar modo l'area Crus II funge da regolatore di processi di mentalizing e mirroring (Olivito et al., 2020), mentre i lobuli IV e VI sono attivi in compiti inerenti al self-mentalizing (Van Overwalle et al., 2020). In generale il cervelletto sembra assistere nell'apprendimento e comprensione delle sequenze di azioni sociali facilitando la cognizione sociale (Van Overwalle, 2020).

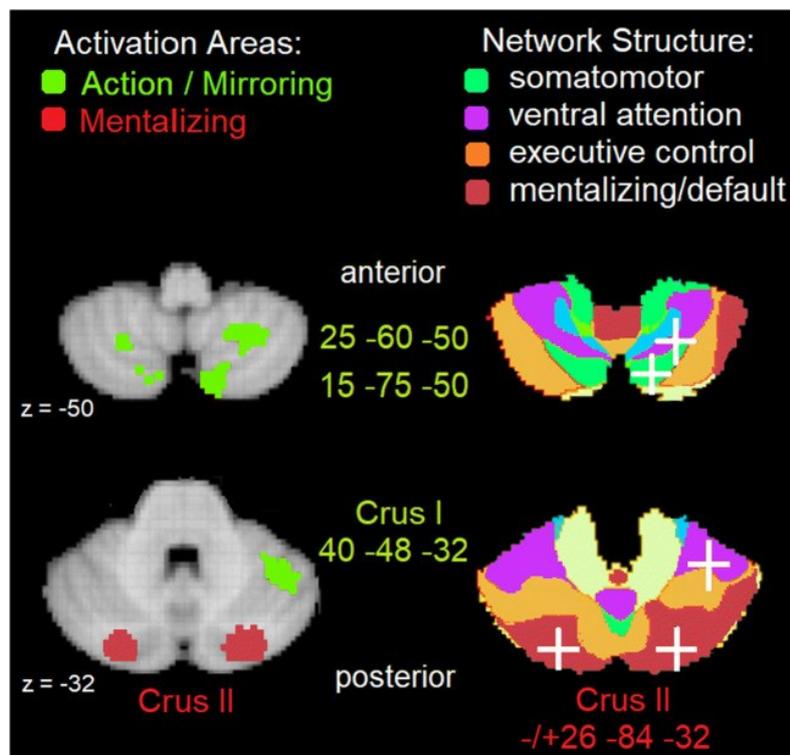


Figura 5°. Vengono illustrate le principali aree di attivazione del cervelletto anteriore (immagini in alto) e posteriore (immagini in basso) durante processi di mentalizing e di mirroring, con un'attivazione della Crus I (zona verde) per il mirroring e attivazione della Crus II (zona rossa) per il mentalizing. Vengono inoltre evidenziate le strutture collegate alle aree di attivazione dei due processi. Per quanto riguarda il mirroring, l'attivazione comprende il sistema somatosensoriale, la rete di attenzione ventrale, e il controllo esecutivo, mentre per il mentalizing l'attivazione comprende il circuito di default del mentalizing (Van Overwalle et al., 2020).

2.3 Patologie del cervelletto sociale: dalla CCAS a patologie psichiatriche

La ricerca ha dimostrato che il cervelletto svolge un ruolo significativo nelle funzioni affettive e cognitive superiori e quindi nelle interazioni sociali. Disturbi o disfunzioni in questa regione possono portare a una serie di problemi comportamentali e sociali. I disturbi associati a disfunzioni del cervelletto sociale possono avere un impatto significativo sulla vita degli individui, influenzando la loro capacità di interagire e comunicare efficacemente con gli altri. Riconoscere e trattare questi disturbi è cruciale per migliorare la qualità della vita delle persone colpite.

Secondo la teoria "dysmetria of thought" di Schmahmann (1998), "allo stesso modo in cui il cervelletto regola la velocità, la forza, il ritmo e la precisione dei movimenti, così può regolare la velocità, la capacità, la coerenza e l'appropriatezza dei processi mentali o cognitivi" (Schmahmann, 1991, *An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function*, p. 1183). Per cui a seconda della zona in cui si trova la lesione, la dismetria si manifesta con sindromi differenti. Ad esempio lesioni a regioni motorie del cervelletto, generalmente nelle zone vermieane e paravermiane anteriori e al lobulo VIII (Schmahmann, 2019, Schmahmann et al., 2009, Grimaldi & Manto, 2011), possono provocare atassia o dismetria ovvero rispettivamente difficoltà nella coordinazione nei movimenti muscolari volontari e difficoltà nella capacità di valutare correttamente la distanza e la forza dei movimenti necessari per raggiungere un obiettivo. La mappatura delle lesioni nel lobo anteriore in casi di disturbo motoria cerebellare ha contribuito a dimostrare che la parte posteriore fosse dedicata a processi più cognitivi ed affettivi. Lesioni al floccolonodulo e al nucleo fastigiale provocano la sindrome vestibolare ovvero una serie di sintomi a carico dell'equilibrio, del controllo della postura e della stabilità visiva durante il movimento della testa (Fredericks, 1996, Lee et al., 2020). Le lesioni cerebellari che coinvolgono regioni specifiche legate alla cognizione sociale, come il verme posteriore, i lobuli VI e VII, e la corteccia cerebellare laterale (Crus I e Crus II), possono provocare una serie di disordini a carico dell'affettività, della cognizione e della socialità per via dei collegamenti con il sistema limbico. Tali disordini sono alla base di condizioni complesse come la schizofrenia, l'autismo, la sindrome cognitivo-affettiva cerebellare (CCAS) e la sindrome della fossa posteriore (Grimaldi & Manto, 2011, Hoche et al., 2017, Schmahmann & Sherman, 1998, Moreno-Rius, 2019). Una comprensione

approfondita di queste lesioni e delle loro manifestazioni cliniche è essenziale per sviluppare approcci diagnostici e terapeutici efficaci.

La sindrome cognitivo-affettiva cerebellare (CCAS) è una condizione clinica complessa che colpisce sia bambini che adulti, caratterizzata da una combinazione di sintomi cognitivi e affettivi risultanti da lesioni cerebellari. Questa sindrome è di particolare interesse perché mette in evidenza il ruolo del cervelletto non solo nel controllo motorio, ma anche nelle funzioni cognitive ed emotive (Schmahmann et al., 2007, Schmahmann, 2019).

I pazienti con CCAS spesso manifestano sintomi affettivi quali cambiamenti significativi nella personalità, labilità emotiva e alterazioni dell'umore. Questi sintomi possono includere irritabilità, disforia, ansia e aggressività. Ad esempio, uno studio clinico ha descritto pazienti di età inferiore ai 14 anni con infarti cerebellari che presentavano una marcata instabilità emotiva, con episodi di risata e pianto patologici (Kossorotoff et al., 2010). Sono stati anche documentati bambini con malformazioni cerebellari congenite che mostrava comportamenti sociali inappropriati e difficoltà a regolare le proprie emozioni (Limperopoulos et al., 2005, Limperopoulos et al., 2007).

Invece, i sintomi cognitivi associati al CCAS includono disfunzioni delle funzioni esecutive, come pianificazione e organizzazione, scarsa attenzione, compromissione della memoria e disorganizzazione visuo-spaziale (Schmahmann et al., 2007).

Il CCAS deriva principalmente da danni al lobo posteriore del cervelletto, in particolare ai lobuli VI e VII, che sono maggiormente associati ai sintomi cognitivi. Questi lobuli sono coinvolti nella regolazione delle funzioni cognitive superiori e nella cognizione sociale. D'altra parte, lesioni al verme cerebellare e al nucleo fastigiale sono più spesso correlate ai sintomi affettivi, come alterazioni dell'umore e cambiamenti di personalità (Schmahmann, 2019).

Lesioni cerebellari che conducono al CCAS possono essere causate da varie condizioni patologiche, tra cui ictus, traumi cranici, malformazioni congenite, tumori cerebellari e malattie neurodegenerative. Disturbi genetici che colpiscono lo sviluppo cerebellare e le lesioni a carico del cervelletto possono determinare manifestazioni cognitive ed affettive simili al CCAS, in quanto i deficit sociali e comportamentali nei pazienti con CCAS possono sovrapporsi con altre condizioni neuropsichiatriche. Ad esempio, è stato osservato che alcuni pazienti possono presentare sintomi che soddisfano i criteri per

l'autismo (Limperopoulos, 2008), come la difficoltà a comprendere e rispondere agli stimoli sociali. Altri possono manifestare disturbi dell'umore e sintomi psicotici come il paziente con degenerazione cerebellare descritto da Kelly e Prendes (1981) o quelli descritti da Hamilton et al., (1983) e Genis et al., (1995) a cui sono stati diagnosticati rispettivamente il disturbo bipolare e la schizofrenia. Ulteriori studi riportano invece casi di disturbo ossessivo-compulsivo e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (Schmahmann, et al., 2007). Schmahmann (2019) ha descritto un paziente con CCAS che presentava sia sintomi depressivi, sia episodi di panico ad esordio improvviso, illustrando la complessità e la varietà delle manifestazioni sintomatiche.

Sia in pazienti con ADHD che in pazienti che soffrono di schizofrenia è stata rilevata una diminuzione del flusso sanguigno alla corteccia cerebellare e al verme durante l'esecuzione di compiti cognitivi e sociali oltre che un volume ridotto del cervelletto (Crespo-Facorro et al., 2007, Laidi et al., 2015). Pazienti con disturbo depressivo maggiore (Guo et al., 2013) invece oltre ad un volume ridotto del cervello hanno riportato connessioni corticali interrotte. Pazienti con disturbo depressivo maggiore e disturbi d'ansia riportano un'iperattività del cervelletto (Abadie et al., 1999, Graeff, 2007).

La diagnosi di CCAS richiede una valutazione neuropsicologica approfondita e imaging cerebrale per identificare le lesioni cerebellari. Il trattamento è multidisciplinare e può includere terapia cognitivo-comportamentale, riabilitazione cognitiva e supporto farmacologico per gestire i sintomi affettivi. La riabilitazione mirata sfrutta la neuroplasticità cerebellare, che consente un certo grado di recupero funzionale attraverso interventi terapeutici specifici. La neuromodulazione può essere un mezzo per migliorare la regolazione cerebellare delle reti neurali coinvolte nell'intelletto e nelle emozioni, in uno studio pilota condotto da Demirtas-Tatlidede e colleghi (2010) la stimolazione magnetica transcranica (TMS) del verme in pazienti schizofrenici ha mostrato miglioramenti dal punto di vista dell'umore e della cognizione. Anche la TMS sottoposta al cervelletto di pazienti con ADHD ha mostrato miglioramenti rispetto al campione di controllo che non aveva ricevuto la stimolazione, mostrando un volume cerebellare migliore (Ivanov et al., 2014).

Le lesioni nel lobo posteriore del cervelletto, in particolare nei lobuli VI e VII e nel verme, possono portare a una varietà di sintomi che influenzano significativamente la qualità della vita dei pazienti soprattutto dal punto di vista della cognizione sociale e quindi nelle

relazioni interpersonali. La comprensione approfondita di queste connessioni e delle loro manifestazioni cliniche è essenziale per sviluppare approcci diagnostici e terapeutici efficaci.

III – STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS)

3.1 Cos'è la TMS

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) rappresenta una tecnica di neurostimolazione non invasiva che consente di modulare l'attività neuronale in specifiche aree del cervello attraverso l'uso di campi magnetici. Questa tecnologia ha trovato ampie applicazioni sia in ambito neurofisiologico per indagare le relazioni causali cervello-comportamento, che terapeutico, con potenziali benefici per il trattamento di diverse patologie neurologiche e psichiatriche (Terao & Ugawa, 2002; Klomjai et al., 2015).

La TMS si basa sul principio dell'induzione elettromagnetica, descritto dalla legge di Faraday. Quando una corrente elettrica attraversa un filo metallico, genera un campo magnetico che può indurre un flusso di corrente in un secondo filo posizionato nelle vicinanze. Questo principio ha posto le basi per la futura applicazione di campi magnetici nella stimolazione del tessuto nervoso: una bobina di filo di rame, attraverso cui passa una corrente elettrica, genera un campo magnetico capace di attraversare i tessuti senza alterazioni significative (O'Shea & Walsh, 2007; Pascual-Leone et al., 2000).

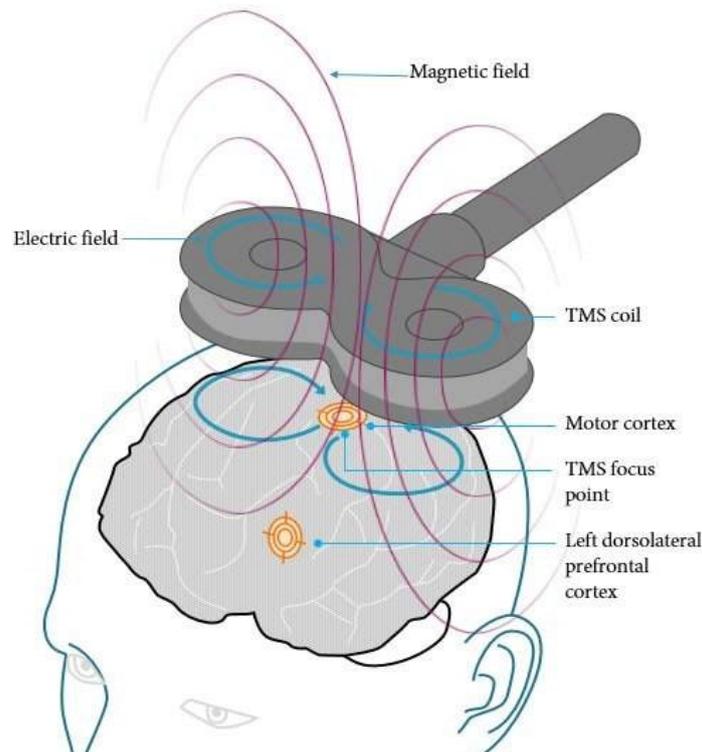


Figura 6°. Rappresentazione grafica del funzionamento della TMS con un coil a 8. In seguito all'erogazione dell'impulso viene generato un campo elettrico, crea un campo magnetico che stimola con un effetto massimo nel punto che si intende stimolare (Davidson et al., 2020).

Il passo decisivo verso lo sviluppo della TMS come tecnica di stimolazione cerebrale avvenne negli anni '80, quando Anthony Barker e colleghi (1985) iniziarono ad utilizzare i campi magnetici per stimolare il cervello umano in modo non invasivo. Barker pubblicò il primo studio che descriveva l'utilizzo di una bobina magnetica per stimolare la corteccia motoria, provocando movimenti muscolari nel corpo umano. Questo esperimento pionieristico dimostrò la fattibilità della TMS come strumento per indurre attività neuronale senza necessità di interventi chirurgici. Durante gli anni '90, diversi studi esplorarono l'uso della TMS per mappare la funzione delle aree corticali, studiare le vie motorie e comprendere meglio la fisiologia del cervello umano (Seyal et al., 1992; Pascual-Leone et al., 1991; Grafman & Wassermann, 1999). La possibilità di creare lesioni virtuali temporanee mediante la TMS a impulso singolo o doppio consentì ai ricercatori di investigare le funzioni cerebrali con una precisione senza precedenti.

Quando il campo magnetico attraversa il cranio, induce correnti elettriche nei neuroni della corteccia cerebrale sottostante. Le correnti indotte sono sufficientemente forti da depolarizzare i neuroni, causando l'attivazione dei potenziali d'azione. Questo può modulare l'attività sinaptica e neuronale (Barker et al., 1985).

La depolarizzazione neuronale indotta dalla TMS può avere effetti eccitatori o inibitori, a seconda della frequenza, intensità e durata della stimolazione:

- Alta frequenza (tipicamente > 5 Hz): facilita l'attività neuronale, aumentando l'eccitabilità sinaptica e potenziando le connessioni sinaptiche.
- Bassa frequenza (tipicamente ≤ 1 Hz): ha un effetto inibitorio, riducendo l'eccitabilità neuronale e potenzialmente inducendo effetti di lunga durata sulla plasticità sinaptica (O'Shea & Walsh, 2007).
- Intensità: si riferisce alla corrente elettrica che il generatore fornisce alla bobina e si esprime in una percentuale dell'output massimo del dispositivo.

La TMS, quindi, crea una lesione cerebrale virtuale temporanea sul bersaglio corticale che viene stimolato, permettendo di studiare i contributi di quella specifica regione a un comportamento (Pascual-Leone et al., 2000).

La posizione della bobina sulla testa del paziente determina quale area del cervello viene stimolata. Diverse aree corticali sono associate a diverse funzioni cognitive, motorie ed emotive. Gli effetti della stimolazione sono massimi nell'area immediatamente sottostante alla bobina, ma effetti secondari possono essere osservati anche nelle aree connesse funzionalmente (O'Shea & Walsh, 2007).

La TMS può essere classificata in base alla modalità di somministrazione degli impulsi:

- TMS a impulso singolo: Utilizzata prevalentemente per esplorare il funzionamento cerebrale e per studi di mappatura funzionale (Klomjai et al., 2015).
- TMS a impulsi doppi: Impiegata per studiare l'interazione tra diverse aree corticali (Klomjai et al., 2015).
- TMS ripetitiva (rTMS): Utilizzata per indurre cambiamenti duraturi nell'attività cerebrale che possono persistere oltre il periodo di stimolazione. La stimolazione ripetitiva può indurre cambiamenti nella plasticità sinaptica, migliorando la connettività neuronale e la funzionalità delle reti cerebrali coinvolte nelle condizioni trattate. L'rTMS è particolarmente rilevante per le sue applicazioni terapeutiche, come nel trattamento della depressione maggiore resistente ai farmaci (Klomjai et al., 2015; Pascual-Leone et al., 2000).
- TBS è la stimolazione theta burst che consiste in una stimolazione ripetuta ad alta frequenza con un'intensità dell'80% della soglia motoria, per indurre la plasticità sinaptica. Le onde theta sono le stesse prodotte naturalmente dal cervello nell'ippocampo. Può essere intermittente con stimolazione applicata per 2 secondi ogni 10 secondi, oppure continua se applicata per 40 secondi senza pause (Huang et al., 2005).

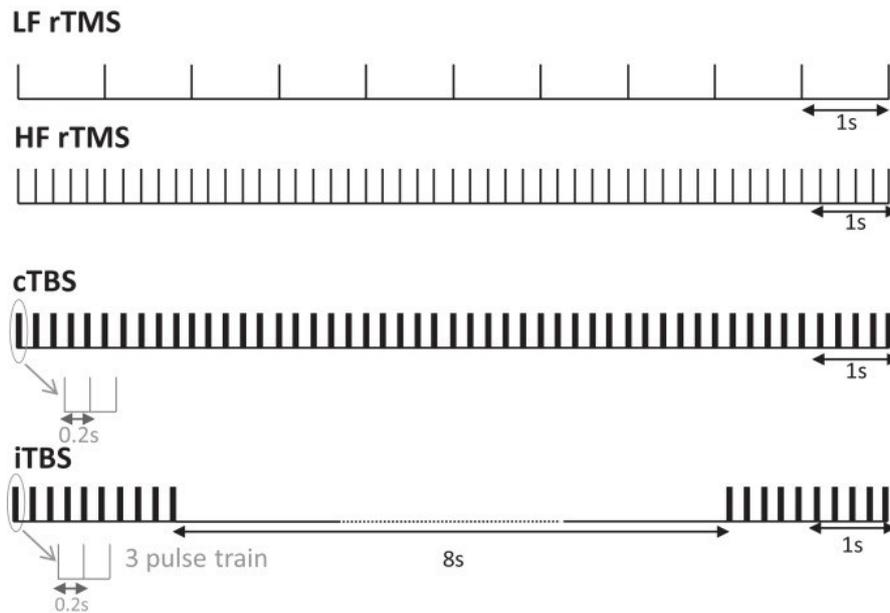


Figura 7°. Nell'immagine vengono rappresentati i diversi tipi di stimolazione, le barre verticali rappresentano l'impulso, e lo spazio fra esse il tempo che intercorre fra un impulso e l'altro. LF rTMS sta per stimolazione magnetica transcranica ripetuta a bassa frequenza, mentre HF rTMS sta per stimolazione magnetica transcranica ad alta frequenza, infatti nel primo caso gli impulsi sono erogati ogni secondo mentre nel secondo vengono erogati più impulsi al secondo. cTBS è la stimolazione continua ad alta frequenza ma in questo caso ogni barra rappresenta una tripletta di impulsi fra cui intercorre un tempo di 0,2 secondi. Si differenzia dalla iTBS ovvero la stimolazione intermittente ad alta frequenza perché ogni 2 secondi di stimolazione è intervallato da 8 secondi di pausa (Klompaj et al., 2015).

La TMS ha dimostrato una significativa efficacia in diversi ambiti clinici quali depressione maggiore resistente ai farmaci (George et al., 2010), disturbi d'ansia e disturbo ossessivo compulsivo modulando le reti neuronali coinvolte nella regolazione delle emozioni (Carmi et al., 2019; Greenberg et al., 1997), alleviamento del Dolore (Lefaucheur et al., 2006) e recupero Post-Ictus facilitando la plasticità cerebrale e la riorganizzazione delle reti neuronali (Hummel & Cohen, 2006).

3.1.1 Il dispositivo

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) ha subito notevoli sviluppi tecnologici dalla sua introduzione negli anni '80. Barker et al. (1985) svilupparono un dispositivo innovativo che utilizzava una bobina di filo di rame attraverso cui passava una corrente elettrica per generare un campo magnetico. Questo campo magnetico era sufficientemente forte da attraversare il cranio e indurre correnti elettriche nei neuroni della corteccia cerebrale, provocando movimenti muscolari nel corpo.

Dopo la descrizione iniziale di Barker, ci sono stati significativi miglioramenti tecnologici nei dispositivi TMS, tra cui lo sviluppo di nuove forme di bobine che migliorano la focalizzazione e la profondità della stimolazione (Rossi et al., 2021). L'integrazione di sistemi di navigazione neuronale basati su immagini di risonanza magnetica (MRI) ha permesso di posizionare le bobine con maggiore precisione, ottimizzando l'efficacia della stimolazione (Lefaucheur, 2010).

La bobina è la componente centrale del dispositivo TMS e viene utilizzata per generare il campo magnetico necessario per la stimolazione neuronale. Esistono diverse configurazioni di bobine, ognuna con caratteristiche specifiche:

- Bobina a forma di otto (figure-of-eight coil): Consente una stimolazione più focalizzata, con il campo magnetico più forte al centro dell'ottavo. È ampiamente utilizzata per trattamenti che richiedono precisione, come la stimolazione della corteccia motoria (Klomjai et al., 2015; Rossi et al., 2021).
- Bobina circolare: Genera un campo magnetico meno focalizzato, utile per stimolazioni su aree più ampie (Klomjai et al., 2015; Rossi et al., 2021).
- Bobina H o a doppio cono: Non è focale e viene utilizzata per stimolare aree più profonde del cervello, come le aree motorie degli arti inferiori (Klomjai et al., 2015; Rossi et al., 2021).

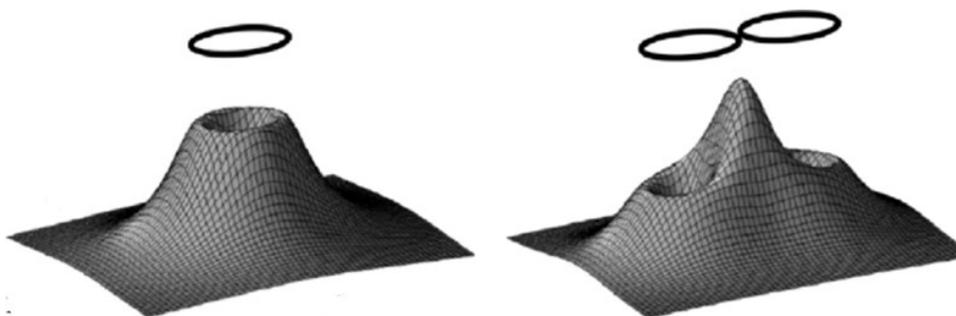


Figura 8°. Distribuzione dell'intensità del campo magnetico generato da due differenti tipi di coil. A destra un coil circolare che genera un campo magnetico più diffuso, a sinistra un coil a 8 che genera un campo magnetico più focalizzato grazie alla convergenza dei coil che creano un punto di massima intensità nel centro. Inoltre la sua forma riduce la dispersione del campo magnetico minimizzando la stimolazione di aree non target. Il picco è il punto in cui il punto medio della bobina ha minore distanza, all'aumentare della distanza vi è una diminuzione dell'intensità del campo magnetico (Illionemi et al., 1999) (Sandrini & Manenti, 2009).

Il generatore di impulsi è un componente elettronico che fornisce la corrente elettrica alla bobina. Ogni dispositivo TMS ha un output massimo specifico, che rappresenta la corrente elettrica massima che può essere erogata alla bobina. La capacità massima si riferisce alla massima intensità di corrente elettrica che il generatore di impulsi può fornire alla bobina, la quale a sua volta determina la forza del campo magnetico generato. Questa capacità è solitamente espressa come una percentuale dell'output massimo del dispositivo. La potenza e la durata dell'impulso sono regolabili per variare l'intensità e la durata del campo magnetico generato. La frequenza di stimolazione può essere regolata per generare stimoli a diverse frequenze, a seconda delle esigenze cliniche e di ricerca (Peterchev et al., 2015; Rossi et al., 2021).

Per collocare correttamente la bobina sulla testa del paziente e stimolare l'area cerebrale desiderata, si possono utilizzare diversi metodi:

- Supporti e bracci articolati: Consentono di mantenere la bobina stabile e nella posizione corretta durante la stimolazione.
- Sistemi di navigazione neuronale: Utilizzano tecnologie avanzate basate su immagini di risonanza magnetica (MRI) o altre tecniche di imaging per guidare il posizionamento preciso della bobina in base all'anatomia del paziente (Ruohonen & Karhu, 2010; Andrews, 2009).

Recentemente, per ottimizzare l'uso della TMS, è stata sviluppata la stimolazione cerebrale navigata (NBS - navigated brain stimulation). Questi dispositivi sono dotati di una telecamera a infrarossi che rileva dei tracker posizionati sia su una fascia indossata dal soggetto che sulla bobina. Questo sistema consente di ricostruire in 3D la testa del soggetto per monitorare la posizione della bobina con estrema precisione (Klomjai et al., 2015).

L'operatore regola le impostazioni del trattamento attraverso un pannello di controllo che include display interattivi. Questi mostrano parametri come l'intensità, la durata e la frequenza degli impulsi, permettendo un controllo preciso e personalizzato del trattamento.

3.1.2 Procedura di utilizzo del dispositivo TMS

Prima di iniziare un trattamento con Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS), i pazienti sono sottoposti a una valutazione approfondita per escludere condizioni che potrebbero rappresentare controindicazioni. Tra queste, epilessia non controllata, dispositivi metallici o impiantabili nel cranio, e altre condizioni mediche rilevanti (Rossi et al., 2021). Questa valutazione è cruciale per garantire la sicurezza e l'efficacia del trattamento.

Il paziente viene posizionato in una sedia comoda, dotata di supporti per la testa per mantenerla stabile durante la stimolazione. In alcuni casi, il paziente può essere sdraiato per aumentare il comfort e la stabilità (Ruohonen & Karhu, 2010). L'area del cervello da stimolare viene identificata in base alla condizione clinica. Ad esempio, per il trattamento della depressione, la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra è spesso la regione target (Soares & Mann, 1997).

Per migliorare la precisione della stimolazione, può essere utilizzato un sistema di navigazione neuronale basato su immagini di risonanza magnetica (MRI) del cervello del paziente (Lefaucheur, 2010). Questo sistema consente di visualizzare e monitorare in tempo reale la posizione della bobina rispetto alla struttura cerebrale del paziente, garantendo una stimolazione accurata.

La bobina elettromagnetica viene posizionata sulla testa del paziente sopra l'area target. La scelta della bobina (a forma di otto, circolare, o a doppio cono) dipende dalla profondità e dalla focalizzazione richieste per la stimolazione (Klomjai et al., 2015). Le diverse configurazioni delle bobine permettono di modulare l'area e la profondità della stimolazione in base alle esigenze terapeutiche specifiche.

Successivamente bisogna individuare la soglia motoria in quanto questo valore serve come riferimento per impostare l'intensità degli impulsi. La soglia motoria rappresenta l'intensità minima della stimolazione necessaria per provocare una risposta motoria

visibile (Ruohonen & Karhu, 2010) e viene determinata applicando brevi impulsi magnetici alla corteccia motoria primaria controlaterale al muscolo target e osservando la risposta muscolare (ad esempio, la contrazione del pollice). La soglia motoria può essere misurata a riposo, quando il soggetto è rilassato, o attiva, quando il muscolo target è leggermente contratto (Hallet, 2007; Schutter & van Hink, 2006).

Per rilevare la soglia motoria, il soggetto è posizionato su una sedia con le mani rilassate. Vengono posti degli elettrodi di superficie sul muscolo target per registrarne l'attività elettrica in risposta alla stimolazione, misurando i potenziali motori evocati (MEP - Motor Evoked Potential) ovvero le risposte muscolari. La stimolazione a singoli impulsi viene somministrata con intensità crescente fino a quando non si osserva una risposta motoria consistente nel muscolo target, ossia quando almeno il 50% delle stimolazioni provoca una risposta visibile cioè di 0,05 mV o 50 μ V (Borojerdj et al., 2001; Kammer et al., 2001).

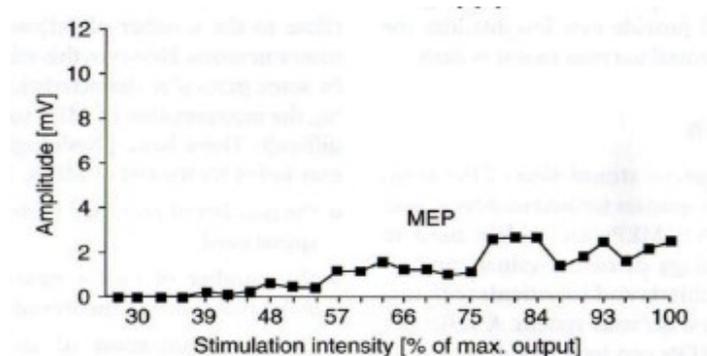


Figura 9°. Sull'asse delle ascisse viene rappresentata l'intensità della stimolazione (% della capacità massima del generatore) mentre sull'asse delle ordinate l'attività elettrica in millivolt, all'aumentare dell'intensità aumenta l'ampiezza dell'attività elettrica e quindi le risposte muscolari (MEP) sono sempre più visibili. In questo caso per ottenere una risposta di 0.05mV è sufficiente una stimolazione la cui intensità è del 48% (Hallet, 2007).

I parametri di stimolazione (intensità, durata, frequenza degli impulsi) vengono impostati utilizzando l'interfaccia di controllo del dispositivo TMS. Questi parametri sono scelti in base alla condizione trattata, alla soglia motoria e alla risposta del paziente. Il generatore di impulsi invia correnti elettriche alla bobina, creando un campo magnetico che penetra nel cranio e induce correnti elettriche nei neuroni della regione target (Barker et al., 1985).

Per comprendere meglio questo procedimento viene presentato di seguito un esempio pratico:

- Si immagini di avere due dispositivi di TMS: un dispositivo A con output massimo di 2 Tesla e un dispositivo B con output massimo di 1,5 Tesla.
- Se la soglia motoria di un paziente è determinata al 48% dell'output massimo, con il dispositivo A significa che corrisponde ad un'intensità del 48% di 2 Tesla (0,96 Tesla), con il dispositivo B ad un'intensità del 48% di 1,5 Tesla (0,72 Tesla).
- Un protocollo che richiede il 120% della soglia motoria quindi determinerà un'impostazione con il dispositivo A di un'intensità del 120% di 0,96 Tesla (1,15 Tesla) e con il dispositivo B il 120% di 0,72 Tesla (0,86 Tesla).

Una volta che la bobina è posizionata correttamente e i parametri sono impostati, il trattamento inizia. La stimolazione può essere somministrata in treni di impulsi (stimolazione ripetitiva), con ogni treno seguito da un periodo di riposo. Ad esempio, per il trattamento della depressione, possono essere utilizzati treni di impulsi ad alta frequenza (10 Hz) per stimolare la corteccia prefrontale dorsolaterale (Soares & Mann, 1997).

Durante la stimolazione, il paziente viene monitorato per eventuali effetti collaterali o discomfort. L'operatore può regolare l'intensità degli impulsi e altri parametri se necessario. Il paziente fornisce feedback sull'esperienza, e l'operatore può effettuare aggiustamenti per garantire il comfort e la sicurezza del paziente.

Al termine della sessione, la stimolazione viene interrotta e la bobina viene rimossa dalla testa del paziente. Il paziente può riposare per alcuni minuti e discutere eventuali effetti collaterali con l'operatore. La maggior parte dei pazienti può riprendere le normali attività subito dopo la sessione.

La TMS è generalmente considerata sicura e ben tollerata. Gli effetti collaterali più comuni includono mal di testa e fastidio al cuoio capelluto nel sito di stimolazione. Raramente, possono verificarsi crisi epilettiche, pertanto è fondamentale un'attenta selezione dei pazienti e un monitoraggio durante il trattamento (Rossi et al., 2021).

3.1.3 Rischi e sicurezza

Nonostante la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una tecnica di neurostimolazione non invasiva e nonostante i numerosi benefici, è importante considerare i potenziali rischi associati alla TMS e le misure di sicurezza necessarie per minimizzare questi rischi.

Uno dei rischi più gravi della TMS è l'induzione di crisi epilettiche, sebbene questo rischio sia estremamente basso (0,03%). Pazienti con una storia di epilessia o con anomalie cerebrali strutturali sono più suscettibili per cui sarebbe meglio evitare la TMS ad alta frequenza (>1 Hz) e seguire protocolli di stimolazione appropriati (Wassermann, 2000, Rossi et al., 2021).

Alcuni pazienti possono sperimentare mal di testa o disagio al cuoio capelluto durante o dopo la stimolazione. Regolare l'intensità e la posizione della bobina può ridurre l'incidenza di questi effetti collaterali.

Il clic sonoro prodotto dalla TMS inoltre può causare disagio uditivo o, raramente, danni all'udito, per questo si consiglia l'utilizzo di tappi per le orecchie o cuffie insonorizzanti durante le sessioni di TMS.

Alterazioni temporanee delle funzioni cognitive o effetti psicologici possono verificarsi, sebbene siano rari. È bene monitorare i pazienti per eventuali cambiamenti cognitivi o umorali e adattare la stimolazione di conseguenza (Abler et al., 2005).

La stimolazione della corteccia motoria può causare contrazioni muscolari involontarie, che possono risultare scomode per cui è importante informare i pazienti della possibilità di queste sensazioni e regolare l'intensità della stimolazione.

Fra le misure di sicurezza che si possono adottare troviamo il questionario di screening in cui vengono richieste le informazioni di base prima di sottoporre un individuo a TMS che indagano gli aspetti rilevanti che possono rappresentare una condizione di rischio per la stimolazione, con formato di risposta principalmente si/no (Rossi et al., 2009):

1. Soffre di epilessia o ha mai avuto convulsioni o attacchi epilettici?
2. Ha mai avuto svenimenti o sincopi? Se sì, per favore descrivere in quale/i occasione/i
3. Ha mai subito un trauma cranico grave (per esempio seguito da perdita di conoscenza?)

4. Ha problemi di udito o soffre di tinnito?
5. È incinta o c'è la possibilità che lo sia?
6. Ha parti metalliche nel cervello/nel cranio (ad esclusione del titanio)? (ad es. schegge, frammenti, clip, ecc.)?
7. È portatore di impianti cocleari?
8. È portatore di impianti di neuro-stimolazione (ad es. Stimolatore cerebrale profondo, stimolatore subdurale/epidurale del nervo vago)?
9. È portatore di pacemaker cardiaco o Altri altri dispositivi elettro-medicali?
10. È portatore di infusori per medicinali?
11. Sta assumendo dei farmaci? Se sì, per favore li elenchi
12. Ha subito interventi chirurgici alla spina dorsale?
13. Ha derivazioni spinali o ventricolari?
14. È già stato sottoposto a tms in precedenza?
15. Ha mai svolto esami di risonanza magnetica in precedenza?

Rispondere in modo affermativo ad una o più domande del questionario non rappresenta una controindicazione assoluta alla TMS, ma ogni ricercatore o medico dovrebbe valutare attentamente il rapporto rischi/benefici (Rossi et al., 2009).

Inoltre il personale che esegue la TMS deve essere adeguatamente addestrato e certificato e devono essere disponibili procedure di emergenza e attrezzature mediche adeguate in caso di eventi avversi. (Rossi, 2009, Rossi, 2021).

È opportuno utilizzare intensità e frequenze di stimolazione appropriate per ciascun paziente, seguendo le linee guida basate su evidenze cliniche e limitare la durata delle sessioni di TMS per ridurre il rischio di effetti collaterali.

Durante la sessione di TMS bisogna monitorare continuamente i pazienti per rilevare tempestivamente eventuali reazioni avverse e incoraggiare i pazienti a segnalare immediatamente qualsiasi disagio o effetto collaterale (Rossi, 2009, Rossi, 2021).

Per garantire la sicurezza e l'efficacia del trattamento, i dispositivi TMS sono dotati di vari sistemi di sicurezza come i sensori di posizione che monitorano continuamente la posizione della bobina per assicurarsi che non si sposti durante la stimolazione, o i sistemi di spegnimento automatico che interrompono il trattamento in caso di rilevazione di anomalie (Rossi, 2009, Rossi, 2021).

Organizzazioni internazionali come l'International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) e l'American Psychiatric Association (APA) hanno pubblicato linee guida per l'uso sicuro della TMS. Queste linee guida includono raccomandazioni dettagliate sulla selezione dei pazienti, protocolli di stimolazione, formazione del personale e monitoraggio della sicurezza.

3.2 TMS a scopo clinico e terapeutico

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è diventata un'importante tecnica terapeutica nella pratica clinica, utilizzata per il trattamento di diverse condizioni neurologiche e psichiatriche. La TMS è stata approvata per il trattamento di varie condizioni mediche.

Depressione Maggiore Resistente al Trattamento (TRD): la TMS è approvata dalla FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento della depressione maggiore che non risponde adeguatamente ai farmaci antidepressivi. Solitamente, la TMS viene applicata alla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (DLPFC) con frequenze di stimolazione che variano da 10 Hz a 20 Hz e un'intensità che va dal 100% al 120% della soglia motoria, aumentando l'attività di quest'area (Soares & Mann, 1997).

Studi clinici hanno dimostrato miglioramenti significativi nei sintomi depressivi con la TMS, rendendola una valida opzione terapeutica per pazienti con TRD. Per esempio George et al. (2010) hanno condotto uno studio randomizzato controllato che ha dimostrato significativi miglioramenti nei sintomi depressivi con la TMS rispetto al placebo.

Disturbo Ossessivo-Compulsivo (OCD): la TMS può essere utilizzata come trattamento aggiuntivo per il disturbo ossessivo-compulsivo. La stimolazione è spesso diretta alla corteccia prefrontale orbitofrontale e al giro cingolato con stimolazioni ad alta frequenza che vanno da 10 a 20Hz e una potenza del 100% della soglia motoria. Studi preliminari indicano che la TMS diretta in queste aree può ridurre significativamente i sintomi dell'OCD (Carmi et al., 2019).

Dolore Cronico: la TMS è utilizzata per il trattamento del dolore cronico, inclusa la fibromialgia e il dolore neuropatico. La stimolazione è spesso applicata alla corteccia

motoria primaria (M1) con una frequenza generalmente che va da 10Hz a 20Hz e un'intensità che va dall'80% al 100% della soglia motoria. La TMS può ridurre la percezione del dolore e migliorare la qualità della vita in pazienti con dolore cronico. Lefaucheur et al. (2008) hanno dimostrato che la stimolazione della corteccia motoria può alleviare il dolore cronico in diversi pazienti.

Riabilitazione Post-Ictus: la TMS può essere utilizzata come strumento di riabilitazione per migliorare la funzione motoria dopo un ictus. La stimolazione può essere applicata sia alla corteccia motoria ipsilaterale che contralaterale all'area colpita dall'ictus con un protocollo di stimolazione che prevede una frequenza da 10Hz a 20Hz e un'intensità che va dall'80% al 100%. Studi hanno mostrato che la TMS può facilitare il recupero motorio e migliorare la plasticità cerebrale (Hummel & Cohen, 2006, Cosentino et al., 2014).

Disturbi d'Ansia: la TMS viene investigata per il trattamento di vari disturbi d'ansia, inclusi il disturbo da panico e il disturbo d'ansia generalizzato. La stimolazione è spesso diretta alla corteccia prefrontale con un'intensità che va dal 100% al 120% e una frequenza che va da 10Hz a 20Hz. Studi iniziali suggeriscono che la TMS può ridurre i sintomi d'ansia (Grisaru et al., 1998, Bystritsky et al., 2008).

Per ottenere benefici terapeutici, le sessioni di TMS sono generalmente ripetute su un periodo di settimane. Un ciclo tipico di trattamento per la depressione, ad esempio, può prevedere sessioni giornaliere (5 giorni a settimana) per 4-6 settimane. I progressi del paziente vengono monitorati regolarmente, e i parametri del trattamento possono essere aggiustati in base alla risposta clinica.

3.3 TMS a scopo di ricerca

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è uno strumento prezioso nella ricerca neuroscientifica, utilizzata per esplorare e comprendere la funzionalità cerebrale e i meccanismi alla base di varie condizioni neurologiche e psichiatriche. La TMS permette di indurre una lesione virtuale temporanea e reversibile per cui se la stimolazione di una regione corticale influenza significativamente la prestazione del compito rispetto alle condizioni di controllo appropriate, ciò indica che l'area target è necessaria per eseguire normalmente il compito.

Mappatura funzionale del cervello: la TMS è utilizzata per mappare le funzioni corticali, identificando le aree del cervello responsabili di specifiche funzioni motorie, sensoriali, cognitive e linguistiche. Applicando impulsi TMS a diverse regioni corticali e osservando le risposte comportamentali o fisiologiche, i ricercatori possono delineare le mappe funzionali. Rossini et al. (1994) hanno utilizzato la TMS per mappare le aree motorie corticali, contribuendo a una migliore comprensione dell'organizzazione somatotopica del cervello.

Studi di connettività corticale: la TMS può essere utilizzata per studiare la connettività tra diverse regioni cerebrali, valutando come la stimolazione di una regione influisce sull'attività in altre aree. Tecniche di neuroimaging come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per osservare i cambiamenti nell'attività cerebrale o l'elettroencefalografia (EEG) per registrare l'attività elettrica cerebrale in tempo reale vengono spesso combinate con la TMS per monitorare i cambiamenti nell'attività cerebrale. Ilmoniemi et al. (1997) hanno combinato la TMS con l'EEG per studiare la connettività funzionale tra diverse aree corticali. Questo approccio ha fornito importanti contributi sui network cerebrali.

Induzione di plasticità cerebrale: la TMS può indurre cambiamenti nella plasticità sinaptica, aiutando i ricercatori a comprendere i meccanismi della plasticità neuronale. Protocolli di TMS ripetitiva (rTMS) o TMS a impulsi singoli vengono utilizzati per modulare l'eccitabilità corticale e studiare i processi di apprendimento e memoria. Pascual-Leone et al. (1998) hanno dimostrato che la rTMS può indurre cambiamenti duraturi nell'eccitabilità corticale, evidenziando i meccanismi della plasticità cerebrale. Questi studi hanno aperto nuove strade per la ricerca sulla riabilitazione e l'apprendimento.

Modellazione di malattie neurologiche e psichiatriche: la TMS è impiegata per creare modelli di malattie neurologiche e psichiatriche, aiutando a comprendere le alterazioni funzionali associate a queste condizioni. La TMS può essere utilizzata per perturbare temporaneamente l'attività in specifiche aree cerebrali, simulando i sintomi di malattie come la depressione, l'epilessia o il disturbo ossessivo-compulsivo. George et al. (1995) hanno utilizzato la TMS per investigare i meccanismi neurobiologici della depressione, contribuendo allo sviluppo di trattamenti basati sulla TMS.

IV – IL RUOLO DEL CERVELLETTO NEI PROCESSI DI MENTALIZING: UNO STUDIO CON TMS

4.1 Obiettivi

Negli ultimi anni, l'interesse per il ruolo del cervelletto nei processi cognitivi e, in particolare, nella cognizione sociale e nella comprensione degli stati mentali altrui è notevolmente aumentato. Recenti studi hanno evidenziato come il cervelletto non sia solo coinvolto in funzioni motorie, ma svolga anche un ruolo cruciale nella comprensione e previsione delle intenzioni e degli stati mentali degli altri. Il presente studio si propone di approfondire i circuiti cerebellari implicati nei processi di mentalizing,

Utilizzando la stimolazione magnetica transcranica (TMS) erogata su specifiche aree cerebrali del cervelletto posteriore destro e del cervelletto posteriore sinistro (corrispondenti al Crus II), confrontate con una stimolazione di controllo (vertex), questo studio mira a comprendere come queste aree contribuiscano a supportare compiti di comprensione e attribuzione di credenze. Questo approccio potrebbe offrire una maggiore comprensione delle funzioni cognitive e sociali del cervelletto, contribuendo a delineare con maggiore precisione il suo ruolo nella comprensione degli stati mentali altrui.

L'ipotesi dello studio è che la stimolazione con TMS delle aree posteriori laterali mostri degli effetti nella performance dei partecipanti quando svolgono il compito di mentalizing, evidenziando un peggioramento nei tempi di reazione o nelle accuratezze, rispetto al compito di controllo e rispetto alla stimolazione al vertex (area di controllo).

Alla luce delle evidenze precedenti che hanno mostrato che il sito di stimolazione è coinvolto in modo selettivo in processi sociali ed emotivi, ci aspettiamo un'interferenza della stimolazione TMS del cervelletto solamente nel compito di mentalizing e non nel compito di controllo.

4.2 Metodo

4.2.1 Partecipanti

Un campione di 16 studenti italiani volontari dell'università di Pavia (4 maschi, 12 femmine, età media 21.7, D.S.=-1.54) ha preso parte all'esperimento previa valutazione dell'idoneità dei candidati a parteciparvi. La valutazione è stata condotta somministrando ai partecipanti un questionario di screening a 13 item (Rossi, Hallet, Rossini, Pascual-Leone, 2011) per escludere coloro che presentavano controindicazioni o fattori di rischio in conformità ai criteri etici e di sicurezza per l'applicazione della TMS. Nessun partecipante ha riportato disturbi neurologici, trauma cerebrali o storie familiari di epilessia. Ogni partecipante è stato trattato in accordo con la dichiarazione di Helsinki ed è stato ottenuto prima di ogni esperimento il consenso informato.

È stata somministrata la versione a 10 punti dell'Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), un'autovalutazione in cui il partecipante deve specificare con che mano preferisce svolgere le seguenti attività: scrivere, disegnare, lanciare, usare le forbici, usare lo spazzolino, usare il coltello, usare il cucchiaino, usare la scopa, accendere un fiammifero, aprire una scatola.

Inoltre, è stata valutata l'alessitimia attraverso la TAS-20 (Bagby, Paker, Taylor, 1994), un questionario di autovalutazione a 20 item per misurare la difficoltà a identificare e descrivere le emozioni. I partecipanti dovevano valutare su una scala a 5 punti una serie di affermazioni relative alle proprie esperienze emotive.

4.2.2 Compiti

Dopo aver valutato l'idoneità a prendere parte alla TMS ed aver ottenuto il consenso informato, ogni partecipante è stato sottoposto all'esperimento.

Ogni partecipante ha eseguito un compito di mentalizing e un compito di controllo per ciascun sito di stimolazione. Questi consistevano in una versione modificata dello Yoni Task, un compito computerizzato progettato per valutare l'abilità di attribuire stati mentali cognitivi ed affettivi utilizzando istruzioni verbali semplici e suggerimenti visivi (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007). Il compito Yoni è stato ampiamente usato in

studi con pazienti, studi di neuroimaging e neurostimolazione (Kalbe et al., 2010; Bodden et al., 2013; Holbrook et al., 2021; Rossetto et al., 2018; Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007; Shamay-Tsoory et al., 2007). La versione modificata dello Yoni task consiste in un compito in cui il partecipante deve ragionare sugli stati mentali di Yoni (compito di mentalizing) e un compito di controllo in cui al partecipante viene chiesto di ragionare sugli stati fisici di Yoni (come dettagliato in seguito).

4.2.2.1 Compito di mentalizing

Il compito di mentalizing era composto da 42 trials riferiti ad attribuzioni mentali cognitive di secondo ordine. Ognuno mostrava al centro dello schermo una faccia cartonesca (chiamata Yoni), associata ad una frase incompleta, e due opzioni di risposta ai lati inferiori dello schermo in cui vi era sempre un volto cartonesco associato ad un'immagine rappresentante un oggetto appartenente a diverse categorie semantiche come frutta, veicoli, giocattoli, fiori, animali, strumenti musicali (vedi figura 10°).

Alcuni esempi di frasi sono “Yoni invidia il successo di ___” oppure “a Yoni non piace il giocattolo che piace a ___”. La risposta corretta può essere selezionata solo ragionando sugli stati mentali cognitivi di Yoni che fa riferimento agli stati mentali cognitivi degli altri personaggi.

I partecipanti dovevano scegliere l'immagine corretta a cui Yoni faceva riferimento in base alla frase incompleta nella parte superiore dello schermo e in base all'espressione facciale di Yoni.

Le frasi sono state divise in 7 gruppi, costituite da una combinazione di verbi per ciascun gruppo, che erano “pensare/volere”, “volere/pensare”, “pensare/non volere”, “non pensare/non volere”, “pensare/pensare”, “conoscere/volere”, “volere/ignorare”. Il primo verbo si riferisce sempre a Yoni, mentre il secondo verbo si riferisce sempre ad un altro personaggio a cui Yoni fa riferimento. Per ogni gruppo erano presenti 6 task.

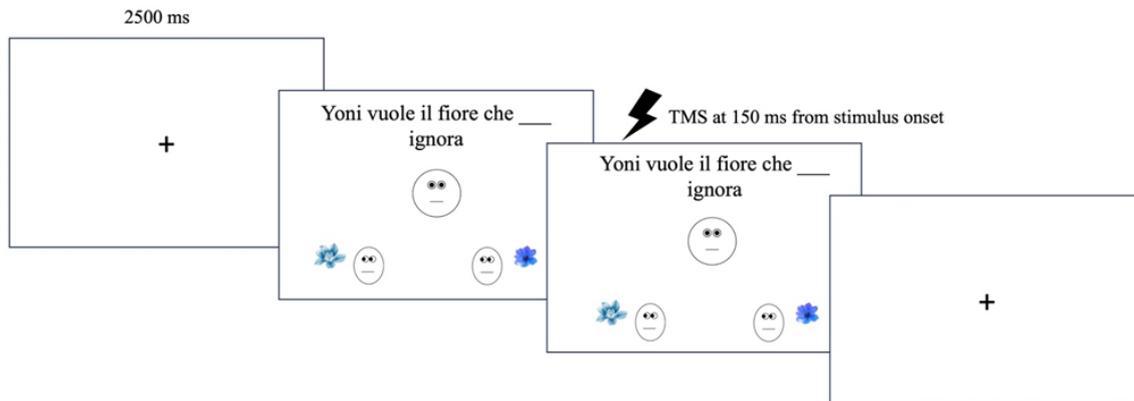


Figura 10°. Ogni prova è preceduta da una croce di fissazione dalla durata di 2500 ms. All'interno di ogni prova, ai partecipanti è stata inizialmente presentata una frase incompleta nella parte superiore dello schermo (nel caso dell'esempio, "Yoni vuole il fiore che ___ ignora"), e il volto di Yoni al centro dello schermo. Dopo aver letto la frase e osservato l'espressione facciale di Yoni, i partecipanti dovevano premere la barra spaziatrice così da far comparire le opzioni di risposta nella parte inferiore dello schermo. I partecipanti dovevano poi selezionare la risposta corretta il più velocemente possibile premendo con la mano destra il tasto corrispondente, ovvero la freccia sinistra per selezionare l'opzione di sinistra e la freccia destra per selezionare l'opzione di destra (in questo caso la risposta giusta è l'opzione di destra). La TMS è stata erogata 150 ms dopo l'inizio delle opzioni a due risposte. La posizione della risposta corretta (angolo destro o sinistro dello schermo) era bilanciata.

4.2.2.2 Compito di controllo

Il compito di controllo è identico al compito di mentalizing con l'eccezione che veniva chiesto ai partecipanti di riflettere sugli aspetti fisici riguardanti Yoni e gli altri personaggi (vedi figura 11°). I partecipanti dovevano ragionare sulla posizione fisica degli oggetti e non sullo stato mentale. La progettazione del compito di controllo è la stessa della progettazione del compito di mentalizing, tranne che per alcune differenze. I task erano sempre 42, con 6 task appartenenti a ciascun gruppo. I gruppi erano 7, costituiti da una combinazione di verbi che erano "mancare/avere", "avere/non avere", "essere vicino/essere vicino", "avere/essere vicino", "essere vicino/avere", "possedere/essere vicino", "essere vicino/possedere". Il primo verbo si riferisce sempre a Yoni, mentre il

secondo verbo si riferisce sempre ad un altro personaggio a cui Yoni fa riferimento. Ogni verbo si riferisce a ciò che Yoni e i personaggi hanno o possiedono e quindi a ciò a cui sono vicini. Questi concetti sono rappresentati graficamente presentando Yoni e gli altri personaggi fisicamente vicini a diversi oggetti (fiori, frutti, giocattoli, animali, veicoli e strumenti musicali). Alcuni esempi di frasi sono “Yoni è vicino al fiore a cui ___ è vicino”, oppure “Yoni possiede il veicolo a cui ___ è vicino”. La risposta corretta potrà essere scelta solo ragionando sugli elementi fisici presenti in ogni prova accanto a Yoni e agli altri personaggi. A differenza del compito di mentalizing, qui lo sguardo di Yoni per metà delle prove è fuorviante (diretto verso l’opzione sbagliata).

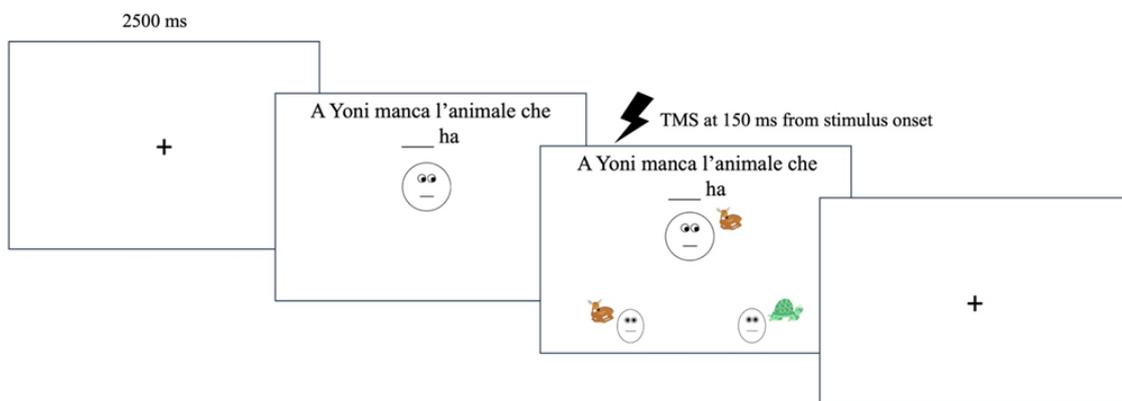


Figura 11°. Ogni prova era preceduta da una croce di fissazione dalla durata di 2500 ms. All'interno di ogni prova, ai partecipanti è stata inizialmente presentata una frase incompleta (nel caso dell'esempio, "A Yoni manca l'animale che ___ ha") nella sezione superiore dello schermo. Ai partecipanti è stato chiesto di premere la barra spaziatrice per rivelare un oggetto vicino a Yoni e due opzioni di risposta nella parte inferiore dello schermo, una corretta (in questo caso, l'opzione a sinistra) e una errata. I partecipanti dovevano selezionare quella corretta premendo il tasto corrispondente con la mano destra nel minor tempo possibile.

4.2.3 Procedura

Ogni partecipante è stato posizionato a 60 cm circa di distanza da un monitor di 19" e ha eseguito un compito di mentalizing e un compito di controllo per ciascun sito di stimolazione: cervelletto laterale sinistro, cervelletto laterale destro e stimolazione di controllo al vertex. Entrambi i compiti venivano svolti dopo una breve fase di prova per permettere al partecipante di comprenderne lo svolgimento. L'ordine di esecuzione del compito era controbilanciato per ciascun partecipante. La posizione della risposta corretta (angolo destro o sinistro dello schermo) era bilanciata.

Per la presentazione degli stimoli, la raccolta dei dati e l'attivazione della TMS, è stato usato il software E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA).

4.2.3.1 TMS

La TMS è stata somministrata utilizzando uno stimolatore Magstim Rapid2 (Magstim Co., Ltd, Whitland, UK) collegato ad una bobina ad otto da 70mm. Inizialmente per ogni partecipante si è misurata la soglia motoria (Motor Threshold – MT) così da individuare i potenziali evocati motori (MEP), ovvero potenziali bioelettrici registrabili a livello dei muscoli periferici a seguito di una stimolazione magnetica a singolo impulso sulla corteccia motoria primaria sinistra (M1). A partire da un valore medio di intensità di stimolazione (50%) si è individuata l'intensità minima per produrre dei MEP con una frequenza del 50% in 10 trials consecutivi (ovvero 5 su 10) con una forza di 50 μ v, abbassando di volta in volta l'intensità della stimolazione (Hanajima et al., 2007; Rossini et al., 1994). I MEP sono stati osservati su schermo tramite l'utilizzo di elettrodi posti sulla mano destra del partecipante.

Durante ogni sessione, la stimolazione veniva erogata con un'intensità del 100% della soglia motoria di ogni partecipante (intensità media di stimolazione = 49.3%, DS = 2.52%).

Si è poi proceduto con l'esperimento effettivo, in cui i partecipanti dovevano svolgere due differenti compiti: un compito di controllo e uno di mentalizing. Durante entrambi i compiti i partecipanti venivano sottoposti a TMS, la quale veniva erogata a triplo impulso a 20 Hz, 150 ms dopo la presentazione delle opzioni di risposta presenti nei compiti.

Questa frequenza della TMS cerebellare è stata precedentemente trovata efficace nel modulare le risposte comportamentali (Cattaneo et al., 2014; Ferrari et al., 2018a; Koch et al., 2007). Durante il compito, quando si premeva la barra spaziatrice, la TMS veniva erogata a 150 ms dall'inizio della comparsa delle due opzioni di risposta. L'intensità della stimolazione è stata mantenuta costante durante la stimolazione di tutti e tre i siti bersaglio, ovvero il cervelletto laterale sinistro, il cervelletto laterale destro e il vertex (sito di controllo). Le coordinate anatomiche di Talairach (Talairach & Tournoux, 1998) del cervelletto laterale sinistro erano $x=-31$, $y=-64$, $z=-27$, e le coordinate di Talairach del cervelletto laterale destro erano $x=30$, $y=-60$, $z=-30$. Le coordinate corrispondono alle attivazioni cerebellari durante l'elaborazione emotiva (Keren-Happuch et al., 2014). La stimolazione sulla linea mediana del cervelletto è servita come condizione di controllo. Questo permetterebbe di isolare meglio gli effetti psicologici della procedura. I siti di stimolazione sono stati identificati utilizzando un sistema di neuronavigazione stereotassico, che consente di ricreare immagini di risonanza magnetica (MRI) stimate per ciascun soggetto attraverso una procedura di deformazione 3D che adatta un modello MRI ad alta risoluzione con i modelli del cuoio capelluto e i punti craniometrici dei partecipanti (Softaxic 2.0, EMS, Bologna, Italia). Questa procedura è stata precedentemente utilizzata in diversi studi (Cattaneo et al., 2015; Ferrari et al., 2016; Ferrari et al., 2018a). La bobina è stata posizionata tangenzialmente al cuoio capelluto e parallela alla linea sagittale media, con l'impugnatura rivolta verso l'alto per la stimolazione del cervelletto e rivolta all'indietro per la stimolazione del vertex. L'ordine dei siti di stimolazione è stato controbilanciato per ciascun partecipante.

4.3. Analisi e risultati

Per ogni condizione sperimentale sono stati calcolati l'accuratezza e i tempi di reazione (RT) medi di ogni partecipante. I punteggi di accuratezza e i tempi di reazione per le risposte corrette sono stati analizzati utilizzando l'ANOVA a misure ripetute, con Compito (cognitivo vs fisico) e TMS (cervelletto sinistro, cervelletto destro, vertex) come variabili entro i soggetti.

L'ANOVA sui punteggi medi di accuratezza ha rivelato effetti non significativi sia di Compito, $F(1,15)=1.12$, $p=.31$ che di TMS, $F(2,30)=.09$, $p=.91$. Anche l'interazione fra Compito e TMS è risultata non significativa, $F(2,30)=.31$, $p=.74$.

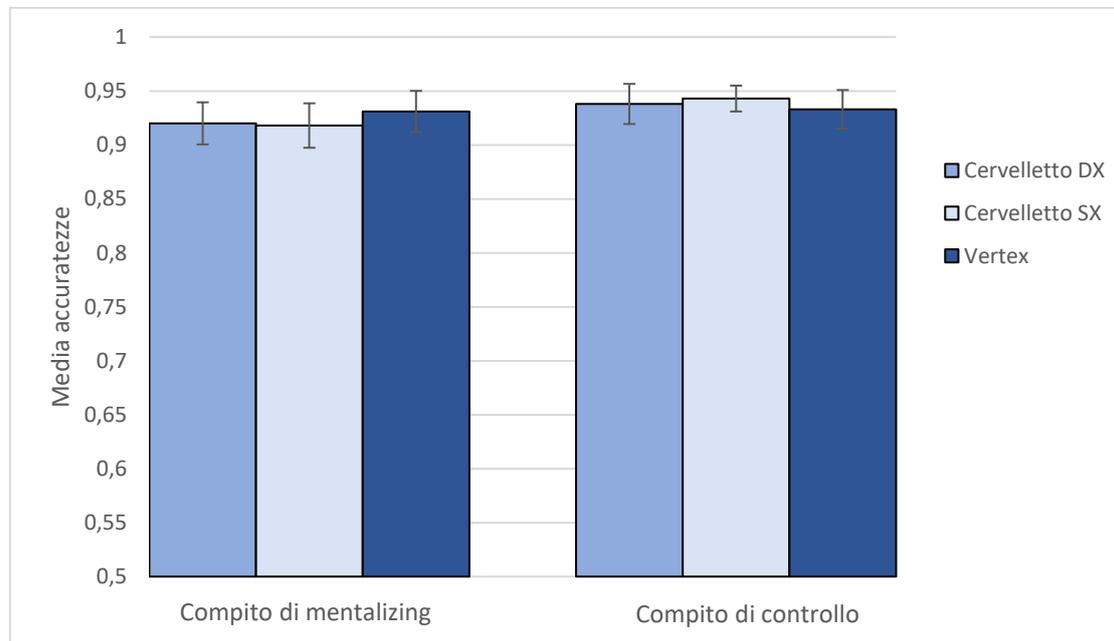


Figura 12°. Il grafico a barre descrive le accuratezze medie delle risposte dei partecipanti per ogni condizione sperimentale.

L'ANOVA sugli RT ha rilevato un effetto significativo per la variabile Compito, $F(1,15)=7.47$, $p=.015$, ad indicare un rallentamento della prestazione nel compito di mentalizing rispetto al compito di controllo.

Inoltre, è stata rilevata una tendenza alla significatività per la variabile TMS, $F(2,30)=2.50$, $p=.099$. Confronti post-hoc hanno mostrato gli RT più lunghi quando la TMS era indirizzata al cervelletto destro rispetto che al vertex $t(15)=2.74$, $p=.015$. Nessuna differenza è stata osservata fra la performance dei partecipanti durante la stimolazione del cervelletto sinistro e il vertex, $t(15)=1.47$, $p=.16$, o fra il cervelletto sinistro e il cervelletto destro $t(15)=0.63$, $p=.54$.

L'interazione Compito e TMS è risultata non significativa, $F(2,30)=1.58$, $p=.22$.

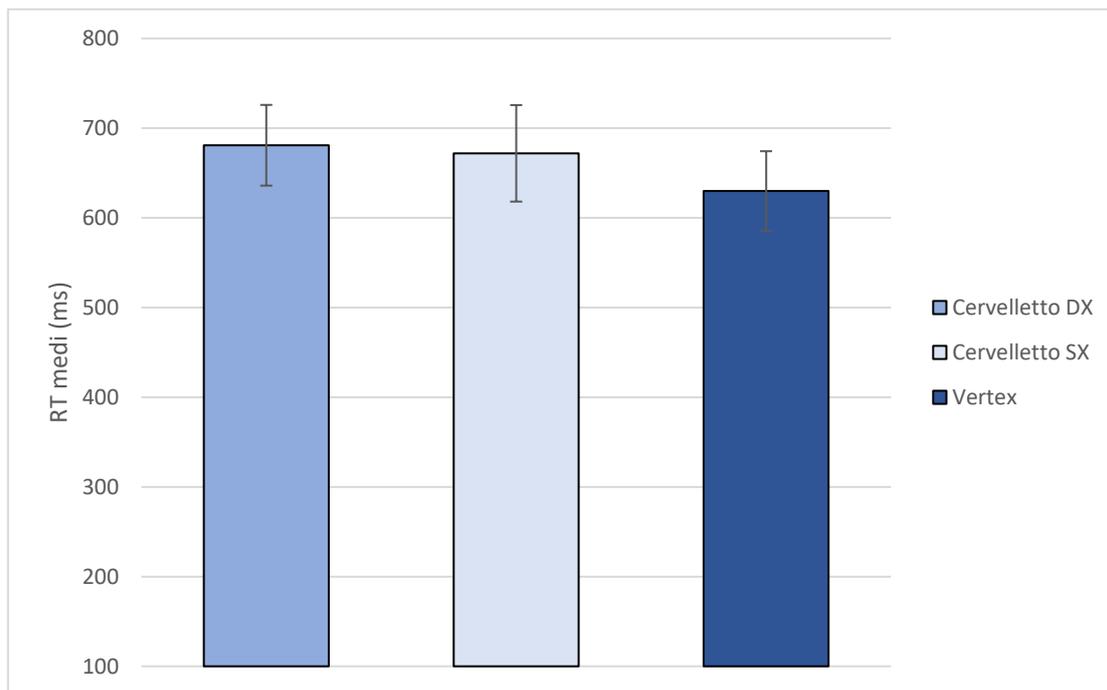


Figura 13°. Il grafico a barre mostra la media degli RT per ogni sito di stimolazione, al netto dei due compiti svolti.

4.4 Discussione

Il presente studio ha l'obiettivo di investigare in modo più approfondito i circuiti cerebellari coinvolti nei processi di mentalizing, tramite l'utilizzo della TMS.

I risultati indicano che non c'è una differenza significativa nei punteggi di accuratezza tra le stimolazioni cerebellari e la condizione di controllo ovvero che la stimolazione TMS del cervelletto non ha determinato nessun cambiamento nella capacità dei partecipanti di ragionare sulla mente altrui.

Invece, i risultati sugli RT indicano una tendenza verso la significatività dell'effetto della stimolazione TMS. Anche se il p-value è superiore al livello convenzionale di 0.05, alla luce della grandezza del campione (N=16), riteniamo che l'effetto sia interessante da commentare. Il risultato consiste in un rallentamento quindi un peggioramento della performance quando la TMS è stata somministrata sul cervelletto destro rispetto al vertex. Ciò è stato rilevato in entrambi i compiti. Questo suggerisce che il cervelletto destro può avere un ruolo importante nel modulare i tempi di reazione in compiti sociali ma non solo. Dall'analisi visiva dei dati è possibile osservare che durante la stimolazione di entrambi

i siti cerebellari ci sia un rallentamento degli RT, tuttavia sembrerebbe esserci un effetto leggermente maggiore a carico del cervelletto destro. Ipotizzando un effetto selettivo del cervelletto destro è possibile pensare che quest'area abbia un ruolo più critico rispetto a quella sinistra nei processi di integrazione di informazioni necessarie per svolgere i due compiti con un effetto più generale sulla performance cognitiva e non limitata solo al mentalizing.

Le analisi hanno inoltre mostrato che nonostante non ci sia una differenza significativa nei punteggi di accuratezza tra i due tipi di compito, questa è presente negli RT. I partecipanti hanno infatti avuto tempi di reazione significativamente diversi a seconda del compito che stavano eseguendo. Il compito di mentalizing richiedeva più tempo rispetto al compito di controllo. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che ragionare sulla mente dell'altro è più complesso.

In sintesi, i risultati sono parzialmente in linea con l'ipotesi originale per cui ci si aspettava un peggioramento della performance dei partecipanti nel compito di mentalizing quando ricevevano la stimolazione delle aree cerebellari. Nonostante l'ANOVA non abbia rivelato effetti significativi per confermare l'implicazione delle aree del Crus II nel mentalizing, è fondamentale considerare il contesto più ampio della letteratura esistente e tenere presente che il rallentamento nella performance dei partecipanti in entrambi i compiti quando veniva stimolata l'area destra non esclude il coinvolgimento del cervelletto posteriore laterale, in particolare il lato destro, in processi più cognitivi.

4.4.1 Limiti

Nell'ambito della presente ricerca, si individuano diversi limiti che possono essere classificati in quattro categorie principali: le questioni legate al compito svolto dai partecipanti, le problematiche relative alla stimolazione magnetica transcranica (TMS), le caratteristiche individuali dei soggetti coinvolti nell'esperimento e le caratteristiche del campione.

In primo luogo, sia il compito di mentalizing che quello di controllo sono stati ripetuti per ciascun sito di stimolazione. Tale ripetitività potrebbe aver influito sulla performance dei partecipanti in due modi distinti. Da un lato, la natura monotona e

ripetitiva dei compiti potrebbe aver causato una diminuzione della motivazione e dell'attenzione, portando a una performance subottimale. È noto in letteratura che la noia e la mancanza di stimoli possono ridurre l'impegno e l'accuratezza nei compiti cognitivi (Smith et al., 2024). Dall'altro lato, la ripetizione dei compiti potrebbe aver migliorato le prestazioni attraverso un effetto di allenamento, con i partecipanti che diventavano progressivamente più competenti e veloci nel risolvere i compiti proposti (Mishra et al., 2014). Per affrontare il problema della ripetitività si potrebbero considerare diverse soluzioni come utilizzare compiti con una varietà di stimoli differenti per mantenere alta l'attenzione, ad esempio cambiando gli scenari descritti o l'input grafico, oppure utilizzare compiti di mentalizing e di controllo diversi fra loro ma equivalenti negli aspetti che colgono, somministrati in modo randomico rispetto al sito stimolato, così da ridurre l'effetto di allenamento. Si potrebbe inoltre dividere l'esperimento in diverse sessioni di breve durata chiedendo ai partecipanti di venire in più momenti, ma in questo caso potrebbe essere difficile trovare volontari disponibili.

Un ulteriore problema riguarda la comprensibilità immediata dei due compiti. Le opzioni di risposta, rappresentate da personaggi simili a Yoni, potevano generare confusione tra i partecipanti. La difficoltà nel distinguere immediatamente i personaggi differenti poteva quindi compromettere la precisione delle risposte. Un modo per superare questo possibile limite è quello di dare dei volti diversi ai personaggi diversi da Yoni in modo da individuare facilmente i diversi attori del compito e rendere più verosimile la situazione presentata.

La TMS stessa presenta una serie di limitazioni che possono influenzare l'esito dello studio. Il rumore prodotto durante la stimolazione, i piccoli movimenti involontari della testa causati dall'applicazione della TMS, e il test di screening preliminare potrebbero aver generato disagio e ansia nei partecipanti. La letteratura suggerisce che l'ansia indotta da procedure mediche o scientifiche può alterare significativamente la performance cognitiva (Claus et al., 2023). Inoltre, la mancanza di familiarità con il dispositivo e la procedura di TMS potrebbe aver contribuito ad aumentare i livelli di stress nei soggetti, compromettendo ulteriormente i risultati ottenuti (Rossi et al., 2009). Per superare queste limitazioni si potrebbero implementare delle cuffie antirumore per attenuare il suono prodotto dalla TMS, invece, per minimizzare i movimenti involontari della testa, è stato utilizzato un supporto per questa. Per ridurre l'ansia e aumentare la

confidenza dei partecipanti con la TMS, prima di procedere con l'esperimento è stata spiegata la procedura, il funzionamento e sono state fatte provare le stimolazioni nelle diverse aree in modo tale da far familiarizzare ogni partecipante con il dispositivo per ridurre l'ansia da incertezza. L'addetto all'erogazione della stimolazione si è comunque mostrato disponibile a raccogliere dubbi, feedback e a fornire supporto per qualsiasi evenienza, ricordando al partecipante che in qualsiasi momento avrebbe potuto interrompere l'esperimento.

Per risolvere il problema legato alla precisione della stimolazione per cui c'è una variabilità che può influenzare la consistenza dei risultati ottenuti (Sack & Linden, 2003), si è utilizzato un sistema di neuronavigazione guidata basato su immagini MRI del cervello del partecipante. Inoltre il personale che ha eseguito la TMS era adeguatamente formato per posizionare il coil con precisione.

La performance dei partecipanti può essere influenzata da una serie di fattori individuali, tra cui l'umore, le condizioni di stanchezza e la concentrazione. È ben documentato che tali variabili possono avere un impatto significativo sulle prestazioni nei compiti cognitivi e fisici (Matthews et al., 2000) per cui si potrebbero somministrare questionari di valutazione pre test e post test di tali aspetti così da poterli controllare.

Un ulteriore aspetto riguarda la variabilità nelle capacità cognitive di base, nelle capacità individuali di mentalizing, spesso correlate a una maggiore intelligenza emotiva (Baron-Cohen et al., 2001) e nell'esperienza pregressa con compiti simili.

Differenze individuali in termini di capacità di apprendimento, velocità di processamento delle informazioni e familiarità con il tipo di compito proposto possono aver introdotto variabilità nei risultati che non sono state pienamente controllate. Una soluzione potrebbe essere quella di somministrare questionari per valutare tali capacità e abbinare i partecipanti per caratteristiche simili.

Inoltre, la presenza nella stanza dell'operatore addetto alla TMS potrebbe aver indotto ansia da prestazione nei partecipanti, fenomeno che può compromettere l'accuratezza e l'efficienza delle risposte fornite (Beilock, 2008). Tale effetto è particolarmente rilevante in ambienti sperimentali dove i soggetti possono sentirsi giudicati o osservati. È comunque importante sottolineare che questo problema poteva essere marginale in questo studio sperimentale in quanto l'addetto alla TMS era vicino ad essere un pari del campione che ha preso parte all'esperimento.

Infine, il campione utilizzato nello studio era relativamente piccolo e composto esclusivamente da studenti dell'Università di Pavia. Questo limita la generalizzabilità dei risultati, in quanto il campione non è rappresentativo della popolazione generale. La letteratura sottolinea l'importanza di campioni diversificati per garantire che i risultati siano applicabili a un ampio spettro di individui (Henrich et al., 2010).

Un ulteriore problema legato al campione riguarda la possibilità di un bias di selezione. Gli studenti universitari, infatti, potrebbero avere caratteristiche particolari, come un livello di istruzione superiore alla media, che potrebbero influenzare i risultati dello studio. Inoltre, la motivazione a partecipare potrebbe variare, con alcuni studenti più motivati per ragioni accademiche o finanziarie rispetto ad altri, introducendo ulteriori variabili confondenti (Sears, 1986).

In sintesi, mentre lo studio fornisce importanti contributi alla comprensione degli effetti della TMS e delle dinamiche cognitive associate, è fondamentale riconoscere e considerare questi limiti nell'interpretazione dei risultati. Future ricerche dovrebbero mirare a mitigare tali limitazioni attraverso l'uso di campioni più ampi e diversificati, nonché mediante l'adozione di metodologie che minimizzino l'impatto dei fattori di confusione identificati.

4.4.2 Prospettive future

Di seguito vengono proposte alcune direzioni per future ricerche e possibili migliorie al disegno sperimentale.

Oltre a continuare ad esplorare aree del cervelletto sempre più precise che potrebbero risultare connesse al mentalizing in un'ottica di una maggiore specificità funzionale, future ricerche potrebbero tentare di ripetere l'esperimento per individuare se c'è ripetitività nei risultati, adottando migliorie che concernono i limiti sopra discussi, ampliando il campione e includendo partecipanti di diversa età, background culturale e livello di istruzione. Un campione più diversificato potrebbe aiutare a generalizzare meglio i risultati e ridurre il rischio di bias. Questo approccio futuro potrebbe fornire risultati più robusti e delineare con maggiore precisione il contributo del Crus II nei compiti di cognizione sociale, consolidando ulteriormente le osservazioni della letteratura

esistente e offrendo nuove intuizioni sulle interazioni tra strutture cerebrali complesse e processi cognitivi.

Si potrebbe anche pensare di combinare la TMS con altre tecniche di neurostimolazione o neuroimaging, come la stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) o la risonanza magnetica funzionale (fMRI), per ottenere una visione più completa delle aree cerebrali coinvolte nel mentalizing.

Utilizzare una gamma più ampia di compiti di mentalizing, compresi compiti verbali, visuo-spaziali e di interazione sociale potrebbe aiutare a identificare specifiche componenti del mentalizing che potrebbero essere influenzate dalla stimolazione di aree diverse. Inoltre esplorare il collegamento di queste aree in processi più cognitivi quali l'attenzione e la concentrazione potrebbe rivelare una maggiore specificità funzionale.

Anche implementare strategie per ridurre l'ansia dei partecipanti, come sessioni informative preliminari e ambienti di test più confortevoli e somministrare test preliminari per valutare le capacità di mentalizing e le competenze cognitive dei partecipanti permetterebbe di controllare meglio le variabili individuali che potrebbero influenzare i risultati.

Le future ricerche dovrebbero mirare a superare i limiti identificati e a esplorare ulteriormente le intricate relazioni tra diverse aree cerebrali e il mentalizing oltre che tra le diverse aree cerebrali e compiti più cognitivi. Migliorare il disegno sperimentale e adottare nuove metodologie potrebbe portare a una comprensione più profonda dei meccanismi neurali alla base delle capacità di mentalizing.

CONCLUSIONI

Nel corso di questa tesi, sono state esaminate in modo approfondito l'anatomia e le complesse funzioni del cervelletto, una struttura fondamentale del sistema nervoso centrale. L'obiettivo principale di questa ricerca è stato comprendere in dettaglio le funzioni non motorie del cervelletto, con particolare attenzione alle sue aree posteriori e al loro coinvolgimento nei processi di cognizione sociale.

Le evidenze raccolte supportano l'ipotesi che il cervelletto, in particolare le sue regioni posteriori, svolga un ruolo cruciale nella regolazione dei processi cognitivi ed emotivi, oltre alle sue tradizionali funzioni motorie. Questo ampliamento della comprensione delle funzioni cerebellari ha importanti implicazioni per la neuropsichiatria, suggerendo che disfunzioni in questa struttura possano essere alla base di vari disturbi affettivi e cognitivi, come la Sindrome Cognitivo-Affettiva Cerebellare (CCAS), la schizofrenia e l'autismo. Una comprensione più dettagliata delle funzioni cerebellari, specialmente in relazione ai processi di mentalizing associati alla Crus II, potrebbe aprire nuove strade per interventi clinici mirati, contribuendo a un quadro più completo delle basi neurobiologiche di tali disturbi, promuovendo lo sviluppo di approcci terapeutici innovativi e migliorando i trattamenti per condizioni affettive e cognitive.

Nello studio condotto, si è ipotizzato che le aree posteriori laterali del cervelletto, corrispondenti alle coordinate $x=-31$, $y=-64$, $z=-27$ e $x=30$, $y=-60$, $z=-30$, in precedenza rilevate come associate all'elaborazione emotiva, possano essere implicate anche nei processi di mentalizing. Sono state utilizzate coordinate precise della Crus II per indagare una maggiore specificità funzionale.

Per verificare ciò è stato costruito un esperimento in cui i partecipanti hanno svolto due compiti, uno di mentalizing e uno di controllo, mentre ricevevano la stimolazione magnetica transcranica (TMS) alle aree posteriori laterali del cervelletto e all'area di controllo (vertex). L'aspettativa era che la stimolazione con TMS delle aree cerebellari mostrasse degli effetti sulla performance dei partecipanti durante il compito di mentalizing rispetto al compito di controllo.

I risultati dello studio non hanno evidenziato differenze significative, eccetto per i tempi di reazione più lunghi nel compito di mentalizing rispetto al compito di controllo, indicando una maggiore difficoltà quando si deve ragionare sugli stati mentali degli altri.

È stata osservata una tendenza alla significatività nei tempi di reazione più lunghi in entrambi i compiti quando la stimolazione era indirizzata all'area posteriore destra del cervelletto, suggerendo un legame con processi cognitivi più complessi, quali l'attenzione o la concentrazione, specifici per l'area destra del cervelletto.

L'assenza di risultati significativi nello studio condotto non implica che la Crus II non sia associata a processi di cognizione sociale. Piuttosto, indica che le specifiche aree studiate potrebbero non essere sufficientemente rappresentative del ruolo complessivo della Crus II. La letteratura esistente supporta ampiamente il coinvolgimento della Crus II in varie forme di elaborazione cognitiva sociale, ma le analisi suggeriscono che potrebbe esserci una variabilità significativa nella localizzazione esatta delle funzioni all'interno di questa regione e in particolare che l'area destra abbia un ruolo più critico rispetto a quella sinistra in processi più cognitivi non limitati solo al mentalizing.

Per migliorare la comprensione del ruolo della Crus II nel mentalizing, sarebbe utile replicare questo studio con un campione più grande. Un campione più ampio aumenterebbe la potenza statistica e potrebbe rivelare effetti più sottili che il nostro campione attuale non è stato in grado di rilevare. Inoltre, l'uso di tecniche di neuroimaging avanzate potrebbe offrire una visione più dettagliata della funzionalità della Crus II e delle sue sottoregioni specifiche.

BIBLIOGRAFIA

- Abadie, P., Boulenger, J. P., Benali, K., Barre, L., Zarifian, E., & Baron, J. C. (1999). Relationships between trait and state anxiety and the central benzodiazepine receptor: a PET study. *European Journal of Neuroscience*, *11*(4), 1470-1478.
- Abler, B., Walter, H., Wunderlich, A., Grothe, J., Schönfeldt-Lecuona, C., Spitzer, M., & Herwig, U. (2005). Side effects of transcranial magnetic stimulation Biased task performance in a cognitive Neuroscience study. *Brain Topography*, *17*(4), 193–196. <https://doi.org/10.1007/s10548-005-6028-y>
- Ackermann, H., Mathiak, K., & Riecker, A. (2007). The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: Clinical and functional imaging data. *Cerebellum*, *6*(3), 202–213. <https://doi.org/10.1080/14734220701266742>
- Adamaszek, M., D'Agata, F., Ferrucci, R., Habas, C., Keulen, S., Kirkby, K. C., ... & Verhoeven, J. (2017). Consensus paper: cerebellum and emotion. *The Cerebellum*, *16*, 552-576.
- Allen, J. G. (2003). Mentalizing. *Bulletin of the Menninger Clinic*, *67*(2), 91–112. <https://doi.org/10.1521/bumc.67.2.91.23440>
- Annoni, J., Ptak, R., Caldara-Schnetzer, A., Khateb, A., & Pollermann, B. Z. (2003). Decoupling of autonomic and cognitive emotional reactions after cerebellar stroke. *Annals of Neurology*, *53*(5), 654–658. <https://doi.org/10.1002/ana.10549>
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews. Neuroscience*, *7*(4), 268–277. <https://doi.org/10.1038/nrn1884>
- Apps, R., & Garwicz, M. (2005). Anatomical and physiological foundations of cerebellar information processing. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(4), 297-311.
- Bagby, R. M., Parker, J. D. A., & Taylor, G. J. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia scale—I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research*, *38*(1), 23–32. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90005-1)

- Barash, S., Melikyan, A., Sivakov, A., Zhang, M., Glickstein, M., & Thier, P. (1999). Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *Journal of Neuroscience*, *19*(24), 10931-10939.
- Bard, C., Fleury, M., Teasdale, N., Paillard, J., & Nougier, V. (1995). Contribution of proprioception for calibrating and updating the motor space. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, *73*(2), 246-254.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, *325*(8437), 1106-1107
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *42*(2), 241–251.
- Bastian, A. J., Martin, T. A., Keating, J. G., & Thach, W. T. (1996). Cerebellar ataxia: abnormal control of interaction torques across multiple joints. *Journal of Neurophysiology*, *76*(1), 492–509. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.76.1.492>
- Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. (2016, June). *Neuroscienze: Esplorando il cervello-Quarta Edizione*. Edra.
- Beckinghausen, J., & Sillitoe, R. V. (2019). Insights into cerebellar development and connectivity. *Neuroscience Letters*, *688*, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.05.013>
- Beilock, S. L. (2008). Math performance in stressful situations. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(5), 339–343. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00602.x>
- Berardelli, A., Hallett, M., Rothwell, J. C., Agostino, R., Manfredi, M., Thompson, P. D., & Marsden, C. D. (1996). Single-joint rapid arm movements in normal subjects and in patients with motor disorders. *Brain*, *119*(2), 661–674. <https://doi.org/10.1093/brain/119.2.661>
- Bloedel, J., & Courville, J. (1981). Cerebellar Afferent Systems, chap. 16. *Handbook of Psychology, vol II*

- Blouin, J. S., Bard, C., & Paillard, J. (2004). Contribution of the cerebellum to self-initiated synchronized movements: a PET study. *Experimental brain research*, *155*, 63-68.
- Bonnet, M. C., Dilharreguy, B., Allard, M., Deloire, M. S., Petry, K. G., & Brochet, B. (2008). Differential cerebellar and cortical involvement according to various attentional load: Role of educational level. *Human Brain Mapping*, *30*(4), 1133–1143. <https://doi.org/10.1002/hbm.20575>
- Borojerdi, B., Battaglia, F., Muellbacher, W., & Cohen, L. G. (2001). Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clinical Neurophysiology*, *112*(5), 931-937.
- Bower, J. M. (1997). Control of sensory data acquisition. *International review of neurobiology*, *41*, 489-513.
- Brodal, P. (1978). The corticopontine projection in the rhesus monkey origin and principles of organization. *Brain*, *101*(2), 251-283.
- Brodal, A. (1981). Neurological anatomy. *Relation to Clinical Anatomy*.
- Burke, D., Gandevia, S. C., & Macefield, G. (1988). Responses to passive movement of receptors in joint, skin and muscle of the human hand. *The Journal of physiology*, *402*(1), 347-361.
- 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. *Europe PMC (PubMed Central)*, *106*(5), 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Bystritsky, A., Kaplan, J. T., Feusner, J. D., Kerwin, L. E., Wadekar, M., Burock, M., Wu, A. D., & Iacoboni, M. (2008). A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *69*(7), 1092–1098. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0708>
- Carmi, L., Alyagon, U., Barnea-Ygael, N., Zohar, J., Dar, R., & Zangen, A. (2019). Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial

- prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients. *Brain stimulation*, *11*(1), 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.09.004>
- Carmi, L., Tendler, A., Bystritsky, A., Hollander, E., Blumberger, D. M., Daskalakis, J., Ward, H., Lapidus, K., Goodman, W., Casuto, L., Feifel, D., Barnea-Ygael, N., Roth, Y., Zangen, A., & Zohar, J. (2019). Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *The American journal of psychiatry*, *176*(11), 931–938. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101180>
- Carta, I., Chen, C. H., Schott, A. L., Dorizan, S., & Khodakhah, K. (2019). Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. *Science*, *363*(6424). <https://doi.org/10.1126/science.aav0581>
- Cattaneo, Z., Ferrari, C., Ciricugno, A. (2022). New Horizons on Non-invasive Brain Stimulation of the Social and Affective Cerebellum. *Cerebellum* **21**, 482–496. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01300-4>
- Chen, S. A., & Desmond, J. E. (2005). Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*, *43*(9), 1227–1237. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.015>
- Clarac, F. (2008). Some historical reflections on the neural control of locomotion. *Brain research reviews*, *57*(1), 13-21.
- Claus, N., Takano, K., & Wittekind, C. E. (2023). The interplay between cognitive biases, attention control, and social anxiety symptoms: A network and cluster approach. *PloS One*, *18*(4), e0282259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282259>
- Clausi, S., Iacobacci, C., Lupo, M., Olivito, G., Molinari, M., & Leggio, M. (2017). The role of the cerebellum in unconscious and conscious processing of emotions: a review. *Applied Sciences*, *7*(5), 521. <https://doi.org/10.3390/app7050521>
- Combettes, M. (1831). Absence complète du cervelet, des pédoncules postérieurs et de la protubérance cérébrale chez une jeune fille morte dans sa onzième année. *Bull Soc Anat Paris*, *5*(148-57), 1.

- Cosentino, G., Fierro, B., Vigneri, S., Talamanca, S., Paladino, P., Baschi, R., Indovino, S., Maccora, S., Valentino, F., Fileccia, E., Giglia, G., & Brighina, F. (2014). Cyclical changes of cortical excitability and metaplasticity in migraine: Evidence from a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Pain, 155*(6), 1070–1078. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.02.024>
- Courchesne, E., & Allen, G. (1997). Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. *Learning & Memory, 4*(1), 1–35. <https://doi.org/10.1101/lm.4.1.1>
- Crespo-Facorro, B., Barbadillo, L., Pelayo-Terán, J. M., & Rodríguez-Sánchez, J. M. (2007). Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia. *International Review of Psychiatry, 19*(4), 325-336.
- Demirtas-Tatlidede, A., Freitas, C., Cromer, J. R., Safar, L., Ongur, D., Stone, W. S., Seidman, L. J., Schmahmann, J. D., & Pascual-Leone, A. (2010). Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophrenia Research, 124*(1–3), 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.015>
- Diedrichsen, J., King, M., Hernandez-Castillo, C., Sereno, M., & Ivry, R. B. (2019). Universal Transform or Multiple Functionality? Understanding the Contribution of the Human Cerebellum across Task Domains. *Neuron, 102*(5), 918–928. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.021>
- Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., & Ungerleider, L. G. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 99*(2), 1017-1022.
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia, 41*(3), 252–262. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00158-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00158-6)
- Eccles, J. C. (1982). The initiation of voluntary movements by the supplementary motor area. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 231*, 423-441.

- Edin, B. B., & Abbs, J. H. (1991). Finger movement responses of cutaneous mechanoreceptors in the dorsal skin of the human hand. *Journal of neurophysiology*, 65(3), 657-670.
- Edin, B. B., & Johansson, N. (1995). Skin strain patterns provide kinaesthetic information to the human central nervous system. *Journal of Physiology*, 487(1), 243–251. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020875>
- 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>
- Ferrari, C., Fiori, F., Suchan, B., Plow, E. B., & Cattaneo, Z. (2020). TMS over the posterior cerebellum modulates motor cortical excitability in response to facial emotional expressions. *European Journal of Neuroscience*, 53(4), 1029–1039. <https://doi.org/10.1111/ejn.14953>
- 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>
- Flint, A. (1875). *The Physiology of Man: Designed to Represent the Existing State of Physiological Science as Applied to the Functions of the Human Body* (Vol. 5). D. Appleton.
- 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>
- Fredericks, C. M. (1996). Disorders of the cerebellum and its connections. Fredericks CM, Saladin LK. eds: *Pathophysiology of the Motor Systems: Principles and Clinical Presentations*. FA Davis Co.
- 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 Psychology*. <https://www.jpn.ca/content/34/6/418.short>
- Gallucci, M., Iannessi, F., Puglielli, E., Splendiani, A., & Russo, R. (2003). Embriologia e genetica dello sviluppo cerebellare. *Rivista Di Neuroradiologia*, *16*(3), 349–357. <https://doi.org/10.1177/197140090301600305>
- Genís, D., Matilla, T., Volpini, V., Rosell, J., Dávalos, A., Ferrer, I. E. E. A., ... & Estivill, X. (1995). Clinical, neuropathologic, and genetic studies of a large spinocerebellar ataxia type *Neurology*, *45*(1), 24-30.
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., Anderson, B., Nahas, Z., Bulow, P., Zarkowski, P., Holtzheimer, P. E., 3rd, Schwartz, T., & Sackeim, H. A. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Archives of general psychiatry*, *67*(5), 507–516. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>
- Glickstein, M. (1992). The cerebellum and motor learning. *Current opinion in neurobiology*, *2*(6), 802-806.
- Glickstein, M., Strata, P., & Voogd, J. (2009). Cerebellum: history. *Neuroscience*, *162*(3), 549–559. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.054>
- Graeff, F. G. (2007). Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *29*, s3-s6.
- Grafman, J., & Wassermann, E. (1998). Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia*, *37*(2), 159-167.
- Greenberg, B. D., George, M. S., Martin, J. D., Benjamin, J., Schlaepfer, T. E., Altemus, M., ... & Murphy, D. L. (1997). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *American Journal of Psychiatry*, *154*(6), 867-869.

- Grimaldi, G., & Manto, M. (2011). Topography of cerebellar deficits in humans. *Cerebellum*, *11*(2), 336–351. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0247-4>
- Grisaru, N., Amir, M., Cohen, H., & Kaplan, Z. (1998). Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biological Psychiatry*, *44*(1), 52–55. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00016-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00016-x)
- Grodd, W., Hülsmann, E., Lotze, M., Wildgruber, D., & Erb, M. (2001). Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Human brain mapping*, *13*(2), 55-73.
- Guo, W., Liu, F., Xue, Z., Gao, K., Liu, Z., Xiao, C., ... & Zhao, J. (2013). Abnormal resting-state cerebellar–cerebral functional connectivity in treatment-resistant depression and treatment sensitive depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *44*, 51-57.
- Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C. F., Menon, V., & Greicius, M. D. (2009). Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *The Journal of Neuroscience*, *29*(26), 8586–8594. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1868-09.2009>
- Habel, U., Klein, M., Kellermann, T., Shah, N. J., & Schneider, F. (2005). Same or different? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males. *NeuroImage*, *26*(1), 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.014>
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, *55*(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hamilton, N. G., Frick, R. B., Takahashi, T., & Hopping, M. W. (1983). Psychiatric symptoms and cerebellar pathology. *The American journal of psychiatry*, *140*(10), 1322-1326.
- Hanajima, R., Wang, R., Nakatani-Enomoto, S., Hamada, M., Terao, Y., Furubayashi, T., Okabe, S., Inomata-Terada, S., Yugeta, A., Rothwell, J. C., & Ugawa, Y. (2007). Comparison of different methods for estimating motor threshold with transcranial

- magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 118(9), 2120–2122.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.067>
- Henrich, J., Heine, S. J., & Norenzayan, A. (2010). The weirdest people in the world? *Behavioral and Brain Sciences*, 33(2–3), 61–83.
<https://doi.org/10.1017/s0140525x0999152x>
- Heleven, E., van Dun, K., Van Overwalle, F. (2019). The posterior Cerebellum is involved in constructing Social Action Sequences: an fMRI Study. *Scientific Reports*, 9(1), 11110. doi: 10.1038/s41598-019-46962-7
- Hibi, M., & Shimizu, T. (2012). Development of the cerebellum and cerebellar neural circuits. *Developmental Neurobiology*, 72(3), 282–301. <https://doi.org/10.1002/dneu.20875>
- Hiramatsu, T., Ohki, M., Kitazawa, H., Xiong, G., Kitamura, T., Yamada, J., & Nagao, S. (2008). Role of primate cerebellar lobulus petrosus of paraflocculus in smooth pursuit eye movement control revealed by chemical lesion. *Neuroscience research*, 60(3), 250-258.
- Holmes, G. (1939). The cerebellum of man. *Brain*, 62(1), 1-30.
- Hoche, F., Guell, X., Vangel, M. G., Sherman, J. C., & Schmahmann, J. D. (2017). The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain*, 141(1), 248–270. <https://doi.org/10.1093/brain/awx317>
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206.
- Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *The Lancet Neurology*, 5(8), 708-712.
- Ilmoniemi, R. J., Ruohonen, J., & Karhu, J. (1999). Transcranial magnetic stimulation—A new tool for functional imaging. *Crit. Rev. Biomed. Eng*, 27, 241-284.
- Imamizu, H., Kuroda, T., Yoshioka, T., & Kawato, M. (2004). Functional magnetic resonance Imaging Examination of two modular architectures for switching

- multiple internal models. *The Journal of Neuroscience*, 24(5), 1173–1181.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.4011-03.2004>
- Ivanov, I., Murrough, J. W., Bansal, R., Hao, X., & Peterson, B. S. (2014). Cerebellar morphology and the effects of stimulant medications in youths with attention deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(3), 718-726.
- Ivry, R. B., & Keele, S. W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of cognitive neuroscience*, 1(2), 136-152.
- Ivry R. B. (1997). Cerebellar timing systems. *Int Rev Neurobiol.*41:555-73.
- Jacobi, H., Faber, J., Timmann, D., & Klockgether, T. (2021). Update cerebellum and cognition. *Journal of Neurology*, 268(10), 3921–3925. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10486-w>
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, 14(6), 3775-3790.
- Kelly, R. M., & Strick, P. L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *Journal of neuroscience*, 23(23), 8432-8444.
- Kent, R. D., Kent, J. F., Rosenbek, J. C., Vorperian, H. K., & Weismer, G. (1997). A speaking task analysis of the dysarthria in cerebellar disease. *Folia phoniatrica et logopaedica*, 49(2), 63-82.
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(4), 208–213.
<https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
- Kossorotoff, M., GONIN-FLAMBOIS, C. O. R. A. L. I. E., Gitiaux, C., Quijano, S., Boddaert, N., BAHU-BUISSON, N. A. D. I. A., & Desguerre, I. (2010). A cognitive and affective pattern in posterior fossa strokes in children: a case series. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(7), 626-631.

- 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. *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. (2013). Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. *Cerebellum*, *13*(1), 151–177. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>
- Kutty, I. N., & Prendes, J. L. (1981). Psychosis and cerebellar degeneration. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *169*(6), 390-391.
- Kammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Herrmann, U., & Topka, H. (2001). Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical Neurophysiology*, *112*(2), 250–258. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00513-7](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00513-7)
- Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *58*(4), 208-213.
- Krienen, F. M., & Buckner, R. L. (2009). Segregated Fronto-Cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cerebral Cortex*, *19*(10), 2485–2497. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp135>
- Laidi, C., d'Albis, M. A., Wessa, M., Linke, J., Phillips, M. L., Delavest, M., ... & Houenou, J. (2015). Cerebellar volume in schizophrenia and bipolar I disorder with and without psychotic features. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*(3), 223-233.
- Laird, A. R., Fox, P. M., Price, C. J., Glahn, D. C., Uecker, A. M., Lancaster, J. L., Turkeltaub, P. E., Kochunov, P., & Fox, P. T. (2005). ALE meta-analysis: Controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Human Brain Mapping*, *25*(1), 155–164. Doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.20136>

- Larsell, O. (1958). Lobules of the mammalian and human cerebellum. *Anat Rec*, *130*, 329-330.
- Lee, H., Gunraj, C., & Chen, R. (2007). The effects of inhibitory and facilitatory intracortical circuits on interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *The Journal of physiology*, *580*(3), 1021-1032.
- Lee, S., Kim, H., & Kim, J. (2020). Bilateral vestibular dysfunction. *Seminars in Neurology*, *40*(01), 040–048. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402066>
- Lefaucheur, J. P. (2010). Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiologie clinique*. *40*(1), 1-5.
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ahdab, R., et al. (2006). The clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. *Clinical Neurophysiology*, *117*(12), 2584-2596.
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ahdab, R., Ciampi de Andrade, D., Fregni, F., Khedr, E. M., Nitsche, M., & Paulus, W. (2008). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain stimulation*, *1*(4), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.07.003>
- Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P. F., Péligrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(35), 12566-12571.
- Limperopoulos, C., Bassan, H., Gauvreau, K., Robertson Jr, R. L., Sullivan, N. R., Benson, C. B., ... & duplessis, A. J. (2007). Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics*, *120*(3), 584-593.
- Limperopoulos, C., Soul, J. S., Haidar, H., Huppi, P. S., Bassan, H., Warfield, S. K., ... & du Plessis, A. J. (2005). Impaired trophic interactions between the cerebellum and the cerebrum among preterm infants. *Pediatrics*, *116*(4), 844-850.
- Lisberger, S. G. (2010). Visual guidance of smooth-pursuit eye movements: sensation, action, and what happens in between. *Neuron*, *66*(4), 477-491.

- Luyten, P., & Fonagy, P. (2015). The neurobiology of mentalizing. *Personality Disorders*, 6(4), 366–379. <https://doi.org/10.1037/per0000117>
- Makris, N., Hodge, S. M., Haselgrove, C., Kennedy, D. N., Dale, A., Fischl, B., ... & Schmahmann, J. D. (2003). Human cerebellum: surface-assisted cortical parcellation and volumetry with magnetic resonance imaging. *Journal of cognitive neuroscience*, 15(4), 584-599.
- 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., Taib, N. O. B., Pelisson, D., Tesche, C. D., Tilikete, C., & Timmann, D. (2011). Consensus Paper: Roles of the Cerebellum in Motor Control—The Diversity of Ideas on Cerebellar Involvement in Movement. *Cerebellum*, 11(2), 457–487. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0331-9>
- Manto, M., & Huisman, T. A. G. M. (2018). Physiology of the cerebellum. *The Cerebellum: From Embryology to Diagnostic Investigations: Handbook of Clinical Neurology Series*, 85.
- Mariën, P., Ackermann, H., Adamaszek, M., Barwood, C. H., Beaton, A., Desmond, J., ... & Ziegler, W. (2014). Consensus paper: language and the cerebellum: an ongoing enigma. *The Cerebellum*, 13, 386-410.
- Mariën, P., De Smet, H. J., Wijgerde, E., Verhoeven, J., Crols, R., & De Deyn, P. P. (2013). Posterior fossa syndrome in adults: A new case and comprehensive survey of the literature. *Cortex*, 49(1), 284–300. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.06.018>
- Maschke, M. (2002). Fear conditioned changes of heart rate in patients with medial cerebellar lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72(1), 116–118. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.1.116>
- Matthews, G., Roy Davies, D., Westerman, S. J., Stammers, R. B. (2000). Human Performance: Cognition, Stress and Individual Differences. *Ergonomics in Design*, 9(2), 30. <https://doi.org/10.1177/106480460100900211>

- Miall, R. C., & Wolpert, D. M. (1996). Forward models for physiological motor control. *Neural networks*, 9(8), 1265-1279.
- Miall, R. C., Christensen, L. O. D., Cain, O., & Stanley, J. (2007). Disruption of state estimation in the human lateral cerebellum. *PLoS Biology*, 5(11), e316. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050316>
- Middleton FA, Strick PL. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science.*, 266(5184):458-61. doi: 10.1126/science.7939688.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1998). Cerebellar output: motor and cognitive channels. *Trends in cognitive sciences*, 2(9), 348-354.
- Millen, K. J., Millonig, J. H., Wingate, R. J. T., Alder, J., & Hatten, M. E. (1999). Neurogenetics of the cerebellar system. *Journal of Child Neurology*, 14(9), 574–581. <https://doi.org/10.1177/088307389901400905>
- Mishra, J., Rolle, C., & Gazzaley, A. (2015). Neural plasticity underlying visual perceptual learning in aging. *Brain Research*, 1612, 140–151. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.009>
- Moberget, T., Karns, C. M., Deouell, L. Y., Lindgren, M., Knight, R. T., & Ivry, R. B. (2008). Detecting violations of sensory expectancies following cerebellar degeneration: A mismatch negativity study. *Neuropsychologia*, 46(10), 2569–2579. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.016>
- Moreno-Rius, J. (2019). Is there an “antisocial” cerebellum? Evidence from disorders other than autism characterized by abnormal social behaviours. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 89, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.025>
- Moulton, E. A., Elman, I., Becerra, L. R., Goldstein, R. Z., & Borsook, D. (2013). The cerebellum and addiction: insights gained from neuroimaging research. *Addiction Biology*, 19(3), 317–331. <https://doi.org/10.1111/adb.12101>
- Nisimaru, N. (2004). Cardiovascular modules in the cerebellum. *The Japanese Journal of Physiology*, 54(5), 431–448. <https://doi.org/10.2170/jjphysiol.54.431>

- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Olivito, G., Siciliano, L., Clausi, S. (2020). Functional Changes of Mentalizing Network in SCA2 Patients: Novel Insights into Understanding the Social Cerebellum. *Cerebellum* 19, 235–242. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01081-x>
- Oscarsson, O. (1965). Functional organization of the spino-and cuneocerebellar tracts. *Physiological Reviews*, 45(3), 495-522.
- O’Shea, J., & Walsh, V. (2007). Transcranial magnetic stimulation. *Current Biology*, 17(5), 196-199.
- Park, J., Gu, B., Kang, D., Shin, Y., Choi, C., Lee, J., & Kwon, J. S. (2010). Integration of cross-modal emotional information in the human brain: An fMRI study. *Cortex*, 46(2), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.06.008>
- Parvizi J. (2009). Corticocentric myopia: old bias in new cognitive sciences. *Trends Cogn Sci*. (8):354-9. [10.1016/j.tics.2009.04.008](https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.04.008).
- Pascual-Leone, A., Bartres-Faz, D., & Keenan, J. P. (2000). Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of ‘virtual lesions’. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 355(1404), 1537-1544.
- Pascual-Leone, A., Gates, J. R., & Dhuna, A. (1991). Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 41(5), 697-702.
- Pelisson, D., Alahyane, N., Panouilleres, M., & Tilikete, C. (2010). Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(8), 1103-1120.
- Perrini, P., Tiezzi, G., Castagna, M., & Vannozzi, R. (2012). Three-dimensional microsurgical anatomy of cerebellar peduncles. *Neurosurgical Review*, 36(2), 215–225. <https://doi.org/10.1007/s10143-012-0417-y>

- Pollak L, Klein C, Rabey J, Schiffer J. (1996). Posterior fossa lesions associated with neuropsychiatric symptomatology. *Int J Neurosci.* 87(3-4), 119-126.
- Premack D, Woodruff G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515-526. 10.1017/S0140525X00076512
- Pressing, J. (1999). The referential dynamics of cognition and action. *Psychological Review*, 106(4), 714.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. (2001) Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 661–670. 10.1038/35090060
- Roostaei, T., Nazeri, A., Sahraian, M. A., & Minagar, A. (2014). The human cerebellum. *Neurologic Clinics*, 32(4), 859–869. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.07.013>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2011). Screening questionnaire before TMS: An update. *Clinical Neurophysiology*, 122, 1686. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.037>
- Rudolph, S., Badura, A., Lutz, S., Pathak, S. S., Thieme, A., Verpeut, J. L., Wagner, M. J., Yang, Y., & Fioravante, D. (2023). Cognitive-Affective functions of the cerebellum. *The Journal of Neuroscience*, 43(45), 7554–7564. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1451-23.2023>

- Ruigrok, T. J. H., & Voogd, J. (1990). Cerebellar nucleo-olivary projections in the rat: An anterograde tracing study with Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin (PHA-L). *Journal of Comparative Neurology*, 298(3), 315-333.
- Ruohonen, J., & Karhu, J. (2010). Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiologie Clinique*, 40(1), 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2010.01.006>
- Sack, A. T., & Linden, D. E. (2003). Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Research Reviews*, 43(1), 41–56. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(03\)00191-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(03)00191-7)
- Sandrini, M., & Manenti, R. (2009). La stimolazione magnetica transcranica nello studio delle funzioni cognitive. *Giornale italiano di psicologia* 26(2):347-372
- Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Archives of Neurology*, 48(11), 1178. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530230086029>
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (1997). The cerebrocerebellar system. *International review of neurobiology*, 41, 31-60.
- Schmahmann, J. D. (1998). Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 362–371. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(98\)01218-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(98)01218-2)
- 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>
- Schmahmann, J. D., Ko, R., & MacMore, J. (2004). The human basis pontis: motor syndromes and topographic organization. *Brain*, 127(6), 1269-1291.
- Schmahmann, J. D., Weilburg, J. B., & Sherman, J. C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum—insights from the clinic. *The cerebellum*, 6, 254-267.
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (2008). Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrocerebellar systems. *Cortex*, 44(8), 1037-1066.

- Schmahmann, J., MacMore, J., & Vangel, M. (2009). Cerebellar stroke without motor deficit: clinical evidence for motor and non-motor domains within the human cerebellum. *Neuroscience*, *162*(3), 852–861. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.06.023>
- Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*, *688*, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>
- Schmahmahn J. D., Guell X., Stoodley C. J. & Halko M. A. (2019). The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. *Annual Review of Neuroscience*, *42*, 337-364
- Scheuerecker J, Frodl T, Koutsouleris N, Zetzsche T, Wiesmann M, Kleemann AM, Brückmann H, Schmitt G, Möller HJ, Meisenzahl EM. (2007). Cerebral differences in explicit and implicit emotional processing, an fMRI study. *Neuropsychobiology*, *56*(1):32-9. doi: 10.1159/000110726.
- Schröder, H., Moser, N., & Huggenberger, S. (2020). The mouse cerebellum. In *Springer eBooks* (pp. 153–170). https://doi.org/10.1007/978-3-030-19898-5_7
- Schutter, D. J., Enter, D., & Hoppenbrouwers, S. S. (2009). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the cerebellum and implicit processing of happy facial expressions. *PubMed Central*.
- Schutter, D. J. L. G., & Van Honk, J. (2008). The cerebellum in Emotion Regulation: A Repetitive transcranial Magnetic Stimulation study. *Cerebellum*, *8*(1), 28–34. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0056-6>
- Sears, D. O. (1986). College sophomores in the laboratory: Influences of a narrow data base on social psychology's view of human nature. *Journal of Personality and Social Psychology*, *51*(3), 515–530. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.51.3.515>
- Seyal, M., Masuoka, L. K., & Browne, J. K. (1992). Suppression of cutaneous perception by magnetic pulse stimulation of the human brain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *85*(6), 397-401.

- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004). Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain. *Science*, 303(5661), 1157–1162. <https://doi.org/10.1126/science.1093535>
- Singh, R. (2020). Cerebellum: its anatomy, functions and diseases. *Neurodegenerative Diseases-Molecular Mechanisms and Current Therapeutic Approaches*, 1-14.
- Shamay-Tsoory, S. G., Aharon-Peretz, J., & Levkovitz, Y. (2007). The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: Comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophrenia Research*, 90(1–3), 274–283
- Snider, R. S., & Maiti, A. (1976). Cerebellar contributions to the papez circuit. *Journal of Neuroscience Research*, 2(2), 133–146. <https://doi.org/10.1002/jnr.490020204>
- Soares, J. C., & Mann, J. J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *Journal of psychiatric research*, 31(4), 393-432.
- Stoodley, C., & Schmahmann, J. (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>
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, 46(7), 831–844. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.008>
- Strick PL, Dum RP, Fiez JA. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci.*, 32:413-34. [10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606](https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606).
- Sugihara, I., & Shinoda, Y. (2007). Molecular, topographic, and functional organization of the cerebellar nuclei: analysis by three-dimensional mapping of the olivonuclear projection and aldolase C labeling. *Journal of Neuroscience*, 27(36), 9696-9710.
- Talairach, J. and Tournoux, P. (1998) Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme Medical Publishers, New York.

- Tanaka, Y., Fujimura, N., Tsuji, T., Maruishi, M., Muranaka, H., & Kasai, T. (2009). Functional interactions between the cerebellum and the premotor cortex for error correction during the slow rate force production task: an fMRI study. *Experimental brain research*, *193*, 143-150.
- Tesche, C. D., & Karhu, J. J. (2000). Anticipatory cerebellar responses during somatosensory omission in man. *Human brain mapping*, *9*(3), 119–142. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(200003\)9:3<119::AID-HBM2>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(200003)9:3<119::AID-HBM2>3.0.CO;2-R)
- Terao, Y., & Ugawa, Y. (2002). Basic mechanisms of TMS. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *19*(4), 322-343.
- Thach, W. T. (1998). What is the role of the cerebellum in motor learning and cognition? *Trends in Cognitive Sciences*, *2*(9), 331–337. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(98\)01223-6](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(98)01223-6)
- Thach, W. T. (2007). Cerebellar inputs to motor cortex. In *Ciba Foundation Symposium 132-Motor Areas of the Cerebral Cortex: Motor Areas of The Cerebral Cortex: Ciba Foundation Symposium 132* (pp. 201-230). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Timmann, D., Drepper, J., Frings, M., Maschke, M., Richter, S., Gerwig, M., & Kolb, F. (2010). The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review. *Cortex*, *46*(7), 845–857. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.06.009>
- Timmann, D., Konczak, J., Ilg, W., Donchin, O., Hermsdörfer, J., Gizewski, E. R., & Schoch, B. (2009). Current advances in lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Neuroscience*, *162*(3), 836-851.
- Tomasi, D., Chang, L., Caparelli, E., & Ernst, T. (2007). Different activation patterns for working memory load and visual attention load. *Brain Research*, *1132*, 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.030>

- Ungerleider, L. G., Desimone, R., Galkin, T. W., & Mishkin, M. (1984). Subcortical projections of area MT in the macaque. *Journal of Comparative Neurology*, 223(3), 368–386. <https://doi.org/10.1002/cne.902230304>
- Van Overwalle, F., Baetens, K., Mariën, P., & Vandekerckhove, M. (2014). Social cognition and the cerebellum: A meta-analysis of over 350 fMRI studies. *NeuroImage*, 86, 554–572. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.033>
- Van Overwalle, F., D’aes, T., Mariën, P. (2015). Social cognition and the cerebellum: a meta-analytic connectivity analysis. *Human Brain Mapping*, 36(12), 5137–54. [10.1002/hbm.23002](https://doi.org/10.1002/hbm.23002)
- Van Overwalle, F., De Coninck, S., Heleven, E., Perrotta, G., Taib, N. O. B., Manto, M., & Mariën, P. (2019). The role of the cerebellum in reconstructing social action sequences: a pilot study. *Social cognitive and affective neuroscience*, 14(5), 549–558.
- Van Overwalle F, Ma Q., Heleven E. (2020a). The posterior crus II cerebellum is specialized for social mentalizing and emotional self-experiences: a meta-analysis, *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, Volume 15, Issue 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. (2020b). Consensus Paper: Cerebellum and Social Cognition. *Cerebellum*, 19(6), 833–868. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01155-1>
- Voogd, J., & Glickstein, M. (1998). The anatomy of the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 307–313. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(98\)01210-8](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(98)01210-8)
- Voogd, I., & Feirabend, H. K. P. (2012). 14. Cerebellum and Precerebellar Nuclei. *The human nervous system*, 321.
- Wassermann, E.M. (2000), Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress. Anxiety*, 12: 124-129. [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:124::AID-DEP124>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:124::AID-DEP124>3.0.CO;2-1)

- Watson, T. C., Koutsikou, S., Cerminara, N. L., Flavell, C. R., Crook, J. 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>
- Wolpert, D. M., & Flanagan, J. (2001). Motor prediction. *CB/Current Biology*, 11(18), R729–R732. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(01\)00432-8](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00432-8)
- Xu-Wilson, M., Chen-Harris, H., Zee, D. S., & Shadmehr, R. (2009). Cerebellar contributions to adaptive control of saccades in humans. *Journal of Neuroscience*, 29(41), 12930-12939.
- Yu, M., & Wang, S. (2023). Neuroanatomy, nucleus fastigial. *National library of medicine*.
- Zanatta, A., Cherici, C., Bargoni, A., Buzzi, S., Cani, V., Mazzarello, P., & Zampieri, F. (2018). Vincenzo Malacarne (1744–1816) and the first description of the human cerebellum. *The Cerebellum*, 17, 461-464.
- Zhang, L., Bai, W., Peng, Y., Lin, Y., & Tian, M. (2024). Role of O-GLCNAcylation in Central Nervous System Development and Injuries: A Systematic review. *Molecular Neurobiology*. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04045-3>
- Zhou, H., Molesworth, B. R. C., Burgess, M., & Hatfield, J. (2023). The effect of moderate broadband noise on cognitive performance: a systematic review. *Cognition, Technology & Work*, 26(1), 1–36. <https://doi.org/10.1007/s10111-023-00746-2>