

**UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240**

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze

**Dottorato in Medicina traslazionale e di
precisione**

XXXVIII° Ciclo

Coordinatore: Prof. Francesco Dotta

**Stimolazione transcranica a corrente
alternata della corteccia vestibolare: un
approccio innovativo per il trattamento
della paura delle altezze**

Settore scientifico disciplinare: MED/31

Candidato/a

Dott. Guido Fruscoloni

Università degli studi di Siena

Firma digitale del candidato

Supervisore

Prof. Lorenzo Salerni

Università degli studi di Siena

Co-supervisore

Dott. Francesco Neri

Università degli studi di Siena

Anno accademico di conseguimento del titolo di Dottore di ricerca
2024/25

ABSTRACT

La paura delle altezze rappresenta un problema diffuso che in condizioni più invasive può configurarsi come una vera e propria fobia, con evidenti ricadute cliniche e funzionali. Recenti evidenze neuroscientifiche hanno suggerito un ruolo chiave della corteccia vestibolare e delle sue connessioni con i circuiti limbici nella genesi e modulazione delle risposte ansiose legate all'esposizione all'altezza. In questo contesto la stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS), si configura come un approccio innovativo e non invasivo per modulare l'attività oscillatoria corticale e influenzare le reti coinvolte nella risposta.

Il presente studio ha avuto l'obiettivo di indagare l'efficacia della tACS somministrata a due differenti frequenze (1Hz e 10Hz) rispetto ad una terza condizione placebo (sham), durante un compito immersivo in realtà virtuale simulante l'esposizione alle altezze. Trentanove soggetti sono stati sottoposti a valutazioni multidimensionali comprendenti misure soggettive (Visual Analogue Scale – VAS), indici fisiologici oggettivi (risposta galvanica cutanea – GSR, variabilità della frequenza cardiaca – HRV) e registrazione elettroencefalografica (EEG) in concomitanza con la stimolazione.

I risultati hanno mostrato un pattern coerente tra le diverse misure: la stimolazione a 1Hz si è associata a un incremento dei sintomi soggettivi e a una maggiore attivazione autonoma, suggerendo un effetto disturbante; al contrario la stimolazione a 10Hz ha evidenziato un effetto modulante e protettivo, con riduzione più rapida e consistente delle risposte fisiologiche e soggettive, risultando in una sottopopolazione significativamente superiore rispetto alla condizione sham. L'analisi per sottogruppi (soggetti con bassa vs alta intolleranza visiva all'altezza) ha confermato che l'effetto benefico della tACS a 10Hz è particolarmente evidente nei soggetti meno vulnerabili con lieve intolleranza visiva all'altezza (L-vHI).

I risultati ottenuti, seppur preliminari e limitati da una numerosità campionaria ridotta e dall'assenza di un follow-up longitudinale, affermano l'ipotesi di un ruolo terapeutico della tACS a 10Hz nella modulazione delle reti vestibolo- limbiche coinvolte nella paura delle altezze. L'integrazione futura dei dati EEG e lo sviluppo di protocolli clinici su campioni più ampi potranno consolidare i risultati emersi, aprendo nuove prospettive per l'impiego della neuromodulazione non invasiva nella gestione dei disturbi funzionali correlati al sistema vestibolare.

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

AC-GVS: Alternating-Current Galvanic Vestibular Stimulation

ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

AIC: Anterior Insular Cortex

ANOVA: ANalysis Of VAriance

BSS: Blind Source Separation

CVS: Caloric Vestibular Stimulation

DBS: Deep Brain Stimulation

DC-GVS: Direct-Current Galvanic Vestibular Stimulation

EEG: Electroencephalography

EWT: Empirical Wavelet Transform

FDA: Food and Drugs Administration

fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging

GVS: Galvanic Vestibular Stimulation

HD: High Definition

HF: High Frequency power

HRV: Heart Rate Variability

H-vHI: High - visual Height Intolerance

IVA: Independent Vector Analysis

LF: Low Frequency power (per HRV)

L-vHI: Low - visual Height Intolerance

MA: Mean Age

MCCA: Multiset Canonical Correlation Analysis

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NiBS: Non Invasive Brain Stimulation

PCA: Principal Component Analysis

PCC: Posterior Cingulate Cortex

PET: Positron Emission Tomography

PFC: Prefrontal Cortex

PIVC: Parieto-Insular Vestibular Cortex

PMC: Premotor Cortex

RMSSD: Root Mean Square of Successive Differences

SD: Standard Deviation

SSP: Signal-Space Projection

SSQ: Simulator Sickness Questionnaire

SVC: Sistema Vestibolare Centrale

tACS: transcranial alternating current stimulation

tDCS: transcranial direct current stimulation

TMS: Transcranial Magnetic Stimulation

tRNS: transcranial random noise stimulation

vHISS: visual Height Intolerance Severity Scale

VR: Virtual Reality

INDICE

1	Introduzione	10
1.1	Definizione e impatto clinico della vertigine da altezza	11
1.2	Vertigine da altezza e acrofobia: definizioni e differenze	13
1.3	Epidemiologia della vertigine da altezza (vHI)	14
1.4	Anatomia della corteccia vestibolare	15
1.4.1	Anatomia dei circuiti vestibolari sottocorticali	17
1.5	Dominanza emisferica e percezione unica	18
1.6	La gestione della paura dell'altezza nel sistema vestibolare	19
1.7	La vertigine da altezza: trattamenti e limiti terapeutici	21
1.8	La NiBS (stimolazione cerebrale non invasiva)	22
1.8.1	Oscillazioni e dinamiche cerebrali	22
1.8.2	La neuromodulazione non invasiva: promesse e sfide	24
1.8.3	La NiBS nei disturbi neurologici	25
1.8.4	Panoramica delle stimolazioni transcraniche	26
1.8.5	Le frequenze di stimolazione nel SVC	28
1.9	La tACS (stimolazione transcranica a corrente alternata)	31
1.9.1	tACS: Il meccanismo d'azione	33
1.9.2	tACS: contesto teorico di applicazione	35
2	Scopo dello studio	37
3	Materiali e metodi	39
3.1	Partecipanti	39
3.2	Procedura sperimentale	41
3.3	Modalità di intervento	44
3.3.1	Stimolazione elettrica transcranica a corrente Alternata	44
3.3.2	Monitoraggio EEG durante la stimolazione tACS	44
3.3.3	Stabilità del segnale EEG e gestione degli artefatti durante la tACS	45
3.3.4	Modellizzazione biofisica	45

3.3.5 Sensazioni soggettive durante la stimolazione	46
3.4 Criteri di valutazione	47
3.4.1 vHISS	47
3.4.2 Scelta del vHISS come pre-test	47
3.4.3 Struttura del test e somministrazione	48
3.4.4 Dettaglio del questionario	48
3.4.5 Modalità di scoring e rationale scientifico	52
3.4.6 Criteri di valutazione e categorizzazione dei soggetti	52
3.4.7 Integrazione con le sessioni sperimentali	53
3.4.8 Considerazioni e limiti metodologici	53
4 Risultati	55
4.1 Introduzione ai risultati	55
4.2 Caratteristiche del campione	55
4.3 Analisi dei punteggi soggettivi (VAS)	60
4.4 Analisi della risposta elettrodermica (GSR)	64
4.5 Analisi della risposta del ritmo cardiaco (HR)	67
4.6 Stato attuale e aspettative	70
5 Discussione	71
5.1 Sintesi dei risultati principali	71
5.2 Confronto con la letteratura	71
5.3 Significato neuroscientifico e clinico	72
5.4 Limiti dello studio	73
5.5 Prospettive future	73
6 Conclusioni	74
7 Bibliografia	75
8 Ringraziamenti	86

1 INTRODUZIONE

L'elaborazione centrale delle informazioni vestibolari è paragonabile ad un raffinato sistema di navigazione, in grado di operare senza la nostra consapevolezza cosciente e fondamentale per il mantenimento dell'equilibrio e della stabilità posturale (Storm et al., 2025). Un esempio tangibile di questa sua trasparenza alla percezione consapevole è ad esempio l'attività del cammino, durante il quale il corpo compie continui aggiustamenti posturali al fine di compensare sbilanciamenti impercettibili che ci permettono di mantenere una postura eretta, senza riportarci alla consapevolezza di questi adattamenti (Prisciandaro, 2025). Questi continui aggiustamenti sono resi possibili grazie alle informazioni fornite dai recettori vestibolari periferici, ossia gli otoliti e i canali semicircolari, in grado di monitorare e regolare la posizione spaziale del nostro corpo, senza che tali attività raggiungano mai il livello della coscienza, se non in caso di disturbi patologici come vertigini, acrofobia o disfunzioni dell'apparato vestibolare (Nardone & Prestinari, 2010).

A differenza delle modalità percettive dotate di una rappresentazione primaria ben definita, l'elaborazione dell'informazione vestibolare non si organizza in una singola corteccia primaria, ma in reti associative multimodali, distribuite e gerarchicamente organizzate, che integrano informazioni visive, uditive e somatosensoriali/propriocettive ai fini della stima dell'orientamento e del movimento nello spazio (Piccardi et al., 2011). Infatti, l'integrazione delle informazioni vestibolari contribuisce al controllo dinamico dell'equilibrio, alla coordinazione motoria e alla percezione dello spazio. Recenti evidenze scientifiche hanno infine messo alla luce il ruolo fondamentale che il sistema vestibolare ha dimostrato di avere anche sulla regolazione delle emozioni e del comportamento, suggerendo implicazioni rilevanti per lo studio di disturbi psichiatrici legati ai disturbi d'ansia e alle fobie (Szirmai, 2011).

1.1 Definizione e impatto clinico della vertigine da altezza

Il senso di vertigine può manifestarsi in presenza di altezze o esposizione da sommità con una grande varietà di sintomi differenti che possono spaziare dai capogiri, all'ansia, all'instabilità posturale, fino all'esacerbazione con completi blocchi derivanti da una risposta sproporzionata del sistema nervoso autonomo, definita anche come *freeze response* (Kugler, Huppert, Schneider, et al., 2014; Tovote et al., 2016). Questi sintomi, più o meno gravi, vengono, in ambito medico, più comunemente riconosciuti come acrofobia e argomentati come una intolleranza vestibolare sperimentata generalmente da un soggetto esposto ad ambienti sopraelevati (C. M. Coelho et al., 2009).

È facile comprendere come contesti lavorativi specifici come l'edilizia, la formazione in ambito aereo o aerospaziale, le installazioni elettriche, il giardinaggio acrobatico, le installazioni di cartelloni pubblicitari o le operazioni dei macchinisti specializzati di gru su piattaforme aeree, tale limitazione possa rappresentare un margine operativo per il lavoratore o addirittura un rischio professionale con un importante impatto sulla sicurezza personale e del luogo di lavoro.

La vertigine da altezza, anche conosciuta come "*visual height intolerance (VHI)*", è originata dal punto di vista neurofisiologico da una alterazione dell'elaborazione multisensoriale dei segnali vestibolari e propriocettivi in cui la vista perde quel senso di affidabilità derivato dai riferimenti di superficie, in contrapposizione al modello interno di riferimento, causando un conflitto sensoriale che può portare il soggetto, incapace di dominare certe sensazioni fisiologiche, a sperimentare percezioni non adattate dal punto di vista posturale e sintomi come tachicardia, sudorazione eccessiva, fino a mettere in atto modalità bloccanti e pericolose di *freeze response* (Huppert et al., 2020; Tovote et al., 2016).

Diversi studi suggeriscono che la vertigine non sia un semplice disturbo dell'equilibrio, ma una risposta correlata ad una condizione neuropsicologica in cui le aspettative, la postura e la componente emotiva, generano una sorta di influenza reciprocamente espressa e unificata (Balaban & Jacob,

2001). È sensazione diffusa nella comunità scientifica, infatti, che in condizioni di esposizione all'altezza la corteccia vestibolare umana e in particolare l'area temporo-parietale, la corteccia cingolata posteriore e l'insula, ma anche le strutture deputate alla regolazione emotiva come l'amigdala e la corteccia prefrontale mediale, siano reciprocamente coinvolte e influenzate nella generazione di modelli cognitivi delegati all'apprendimento causale (J. Liu et al., 2021).

Un aspetto interessante è anche legato alla componente cognitiva anticipatoria, in cui alcuni soggetti esposti manifestano atteggiamenti di sproporzionata e persistente valutazione del pericolo, atti di evitamento e altre contromisure comportamentali che non fanno altro che esacerbare il disturbo che alimenta e promuove la reazione emozionale avversa (La Paglia, 2014).

Tutte le sfaccettature sintomatologiche descritte finora ci permettono di comprendere quanto una semplice definizione di "vertigine" possa nascondere punti di osservazione che spaziano dalle neuroscienze cognitive, alla riabilitazione neurologica, fino ad arrivare alla psicologia clinica e rendano lo studio di un episodio vertiginoso, molto spesso definito fisiologico e non trattabile, un campo aperto all'interno del quale esplorare in direzioni capaci di definire scoperte insospettabili e traguardi di cura inattesi.

In assenza di una terapia farmacologica specificamente adeguata, la capacità di comprendere e sviluppare meccanismi terapeutici personalizzati di contrasto alla vertigine da altezza è una sfida scientifica aperta che recentemente si è orientata in direzione di approcci capaci di agire sulla plasticità dei circuiti vestibolari e sulla loro capacità di ricalibrazione sensoriale. Tra questi sistemi uno dei più noti e utilizzati è senza dubbio quello della *stimolazione cerebrale transcranica a corrente alternata*, ("transcranial alternating current stimulation – tACS") una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva ("non-invasive brain stimulation – NiBS") che è in grado di sincronizzare l'attività neuronale e di armonizzare la comunicazione tra le aree corticali coinvolte nella percezione

dell'equilibrio e nella regolazione della paura (Desarkar et al., 2024) (vedi paragrafi 1.8 e 1.9).

1.2 Vertigine da altezza e acrofobia: definizioni e differenze

Le sensazioni che un soggetto percepisce quando viene esposto ad altezze, possono essere sia di tipo transitorio, in caso di una risposta fisiologica, fino ad arrivare ad un vero disturbo di ansia clinico, con episodi di *mismatch* dei modelli di coerenza tra le informazioni di tipo visivo e quelle vestibolari, nei casi più estremi di acrofobia (Brandt, 2003).

Mentre quindi potremmo definire la vertigine da altezza come una sensazione transitoria di instabilità, l'acrofobia è da considerarsi invece come un disturbo psicopatologico, in cui l'esposizione all'altezza, reale o virtuale che sia, genera una manifestazione ansiosa significativa che riguarda anche i momenti precedenti all'esposizione, con azioni di evitamento preventivo, fino ad arrivare nei casi più seri anche a veri attacchi di panico (Kapfhammer et al., 2016).

Non a caso l'acrofobia viene anche classificata come un disturbo di ansia specifico, presente nella categoria *DSM5* ed etichettata come una *fobia situazionale*. Il panico, l'ansia anticipatoria ed i meccanismi di evitamento delle esposizioni, rappresentano, in alcuni soggetti, una reale compromissione delle attività sociali e lavorative, richiedendo spesso il ripiegamento verso psicoterapie di supporto o l'utilizzo di ansiolitici (Katon, 1984).

Differentemente, la vertigine da altezza riguarda la risposta vestibolare, e solo in misura minore la componente psicologica. Per questo motivo non viene definita una fobia, visto che, seppur il soggetto sperimenta sensazioni disagiate come la perdita di equilibrio o l'instabilità posturale, resta comunque cosciente del fatto che lo stimolo percepito non è precursore di danno o minaccia estrema. I soggetti non acrofobici sono infatti generalmente capaci di mettere in atto attività fisiologiche di tipo compensatorio, come il controllo del respiro o l'ancoraggio visivo quando si trovano in ambienti dove sperimentano sensazioni vertiginose (A. R. Coelho

et al., 2017). Nonostante il soggetto vertiginoso non acrofobico (L-vHI – Low-visual Height Intolerance), sia capace di operare strategie di compensazione molto valide, in alcuni individui che presentano tratti ansiosi o pregresse esperienze traumatiche da stress legate all'altezza, l'esposizione può rappresentare un fattore di rischio capace di innescare meccanismi di fobia (Huppert et al., 2005).

Anche dal punto di vista fisiologico si possono definire delle differenze tra vertigine da altezza e acrofobia; infatti, mentre la prima coinvolge soprattutto la corteccia vestibolare e le aree parieto-temporali, deputate all'equilibrio posturale e alla percezione visiva, l'acrofobia è perlopiù condizionata dalle regioni prefrontali e sottocorticali, maggiormente delegate a valutazioni dello stato di pericolo e l'attivazione delle fobie (C. M. Coelho & Wallis, 2010).

E' stato notato che il meccanismo fisiologico che porta all'irrazionale paura di cadere, provocando instabilità posturale e vertigine, tende ad aumentare quando il soggetto si trova ad una distanza pronunciata dagli oggetti di riferimento e quando si trova in posizione eretta, rispetto a quanto accade in posizione accucciata o distesa (Kugler, Huppert, Eckl, et al., 2014). Inoltre, in questo studio viene riportato che le terminazioni nervose libere, specializzate nella percezione degli stimoli fisici come la pressione, il movimento o le oscillazioni, svolgono un ruolo partecipativo importante sullo sviluppo della vHI (Sun et al., 2011), motivo per il quale sono stati inclusi tramite task esecutivi di simulazione del vento, in posizione eretta e accucciata che verranno dettagliati nei capitoli successivi.

1.3 Epidemiologia della vertigine da altezza vHI

Una cospicua parte di soggetti della popolazione mondiale è affetta da vHI: fino al 28% degli adulti sani ha riferito episodi di instabilità posturale o disagi correlabili alla vHI, secondo uno studio multicentrico condotto in Germania (Huppert et al., 2005), mentre una persona su cinque mette in atto una strategia di evitamento nei confronti delle altezze, mostrando una maggiore

frequenza nel sesso femminile, con un picco di incidenza compresi tra i 20 e 40 anni di età, nello studio svizzero (Huppert et al., 2013).

Questi studi hanno evidenziato anche quanto esposto nel paragrafo precedente, ossia la presenza di una stretta correlazione tra vHI e tratti ansiosi di personalità nei soggetti più problematici.

La vHI, nonostante sia meno studiata in proporzione alle fobie, mette in risalto la grande influenza che questa condizione determina, sia in termini sociali che professionali e lavorativi (con una ovvia maggiore incidenza per i lavori che prevedono attività in ambienti elevati). Considerata la rilevanza in termini di numerosità epidemiologica, unitamente al diretto impatto che questa condizione è capace di manifestare nei soggetti vertiginosi, è necessario identificare precocemente i soggetti a rischio, nonché l'avvio di protocolli di desensibilizzazione o riabilitazione, per una presa in carico preventiva del soggetto con vHI, in modo tale da arginare la slatentizzazione di sindromi ben più gravi come l'acrofobia, che comprometterebbero completamente di operare in ambienti in quota.

1.4 Anatomia della corteccia vestibolare

La funzione vestibolare è sotto il controllo di un esteso *network* cerebrale che è distribuito su diverse regioni corticali. Per questo motivo potremmo dire che non esiste una singola corteccia vestibolare nel senso anatomico del termine. Il network vestibolare è definito da un insieme di nodi cerebrali deputati all'interpretazione delle informazioni vestibolari, visive, uditive e propriocettive ed alla loro integrazione, per consentire la coordinazione dei movimenti (oculari e posturali), la capacità di modulare l'equilibrio e l'orientamento spaziale (Kirsch et al., 2016).

Numerosi studi di neuroimaging e neurofisiologia hanno permesso di identificare le diverse aree corticali che appartengono all'elaborazione della corteccia vestibolare (Brandt & Dieterich, 1999).

Potremmo riassumerle con questo elenco:

PIVC – Corteccia vestibolare parieto-insulare:

localizzata nella porzione posteriore dell'insula ed in prossimità delle del giro temporale superiore. Viene considerata il nucleo della corteccia vestibolare e gestisce le informazioni visive, l'orientamento e l'inclinazione spaziale e altri stati percettivi di tipo somato-sensoriale.

TPJ – Giunzione temporo-parietale:

localizzata tra il lobo temporale e quello parietale è perlopiù coinvolta nella *self motion* (percezione dell'auto-movimento) e nella capacità di mantenimento della rappresentazione del corpo rispetto allo spazio.

PPC – Corteccia parietale posteriore:

localizzata tra il lobulo parietale superiore e inferiore, comprende funzioni di interpretazione degli input visivi e propriocettivi al fine di correggere movimenti volontari oculari o del capo.

Infine potremmo includere in questa complessa rete multisensoriale, la corteccia insulare anteriore (AIC), coinvolta nella percezione intero-cettiva dello stato corporeo interno, la corteccia cingolata posteriore (PCC) che contribuisce alla navigazione e l'orientamento spaziale e aree premotorie (PMC) e prefrontali (PFC), anch'esse coinvolte nell'adattamento posturale e nell'elaborazione emotiva delle vertigini.

La regione della corteccia vestibolare PIVC, risponde ad una stimolazione dei canali semicirculari e degli organi otolitici, oltre a mostrare risposte somatosensoriali e optocinetiche convergenti, che ci permettono di definire la PIVC un'area multisensoriale, come dimostrato anche dagli studi animali sui macachi (s.d.; Krause et al., 2019), nei quali si è notato come vi sia una forte interconnessione con la sezione posteriore della fessura silvana e la PIVC. Più si indagano sezioni specifiche della corteccia vestibolare, più emergono connessioni evidenti tra le strutture periferiche e quelle centrali. La stimolazione calorica dei canali semicirculari orizzontali induce l'attivazione dei recettori otolitici, come evidenziato dai potenziali evocati miogenici vestibolari (VEMPs). Tale stimolazione coinvolge aree corticali che, nell'uomo, mostrano una notevole corrispondenza con quelle identificate negli studi sugli animali (macachi). Le regioni maggiormente

implicate in questa rete comprendono l'insula posteriore e la corteccia retro-insulare, confermando nuovamente il ruolo di questa zona come corrispettivo della PIVC (Rosengren et al., 2019). Una metanalisi di studi di imaging funzionale (fMRI) eseguiti su soggetti stimolati con modalità di tipo galvanico, calorico o sonoro, ha rilevato una attivazione della corteccia retro-insulare/opercolo parietale OP2 come rappresentato in figura 1 (Eickhoff et al., 2006).

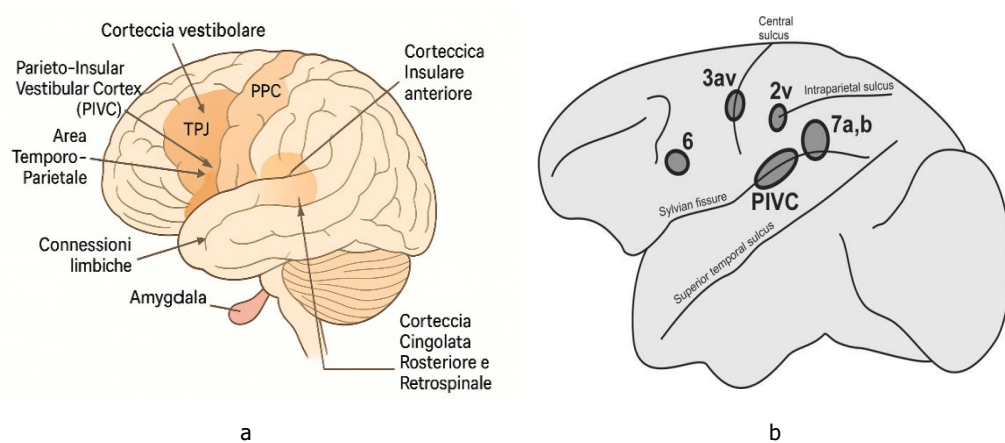


Fig. 1 – Nella figura di sinistra (a), con la rappresentazione grafica del cervello umano e la relativa identificazione delle aree di confine con la corteccia OP2, si può notare la collocazione della PIVC tra l'insula posteriore e la corteccia retro-insulare. Questo è confermato anche nell'immagine di destra (b) che rappresenta il cervello animale degli studi di Eickhoff et al., 2006 (macaco).

1.4.1 Anatomia dei circuiti vestibolari sottocorticali

Sebbene le strutture di interconnessione funzionale della rete vestibolare non siano ad oggi ancora del tutto definite, come si è avuto modo di verificare nel paragrafo precedente è possibile descrivere una generalizzata mappatura che include percorsi ipsilaterali e controlaterali che attraversando il talamo, si collegano dai nuclei vestibolari alla corteccia vestibolare. Potremmo infatti dire che il sistema vestibolare, possiede una struttura "a scala di corda" che si estende dal tronco encefalico alla corteccia cerebrale, come schematizzato nella figura 2 (Kirsch et al., 2016).

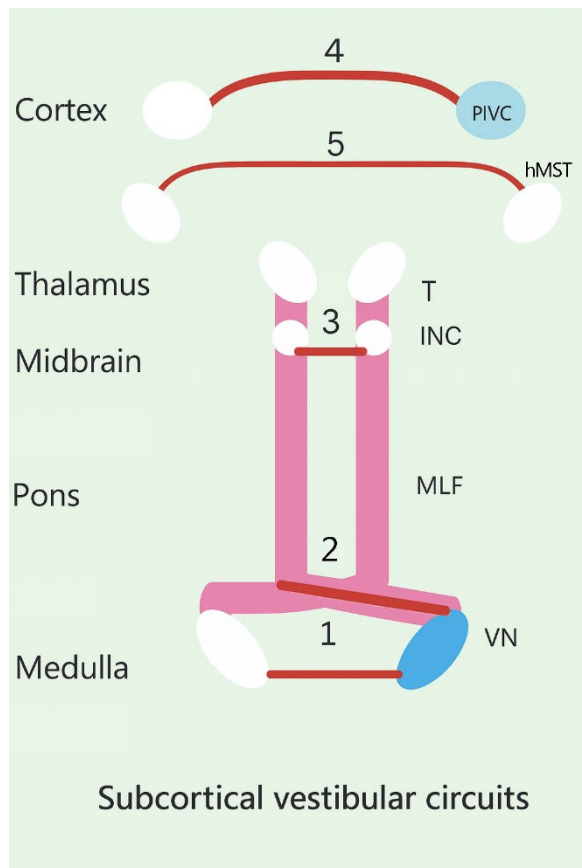


Fig. 2 – 4: connessioni transcallose tra le aree della PIVC; 5: incrocio corticale tra le aree della corteccia visiva, anche nota come area temporale superiore media (hMST); 3: incrocio a livello del tegmento mesencefalico tra il nucleo di Cajal (INC) e il nucleo oculomotore; 2: incrocio a livello pontino inferiore, iscritto al fascicolo longitudinale mediale (MLF); 1: incrocio tra i nuclei vestibolari. Gli studi di imaging funzionale (fMRI) non hanno individuato presenza di incroci delle vie vestibolari tra i nuclei talamici. (G.Fruscoloni, riproduzione propria)

Attraverso gli studi di imaging con tensore di diffusione e connettività, vengono individuati quattro incroci delle vie vestibolari da parte dei nuclei del tronco e della corteccia parietoinsulare, mentre i dati strutturali hanno confermato che esiste una dominanza dell'emisfero destro per i soggetti destrimani nell'elaborazione vestibolare corticale (Dieterich & Brandt, 2015).

1.5 Dominanza emisferica e percezione unica

Studi dimostrano una evidente specializzazione emisferica destra per i soggetti destrimani e sinistra per i mancini, come evidenziato nei casi di irrigazione calorica e controllo PET, in cui si è potuto notare che l'input proveniente dall'orecchio stimolato ipsilateralmente, ha una maggiore attivazione rispetto a quello stimolato controlateralmente e questo contribuisce a confermare l'idea di una lateralizzazione della funzione emisferica (Brandt & Dieterich, 2015).

Si è visto però che la totalità delle percezioni sensoriali vengono espresse e rappresentate in entrambi gli emisferi, sebbene vi sia una confermata

specializzazione emisferica. La corteccia vestibolare infatti, coordina e integra le varie attivazioni bilaterali, anche nel caso di input disarmonici tra loro, permettendo una percezione globale unica del corpo e del movimento all'interno dello spazio.

Una delle strutture anatomiche fondamentali per l'integrazione delle percezioni relative all'azione, al moto e alla pianificazione motoria è il corpo calloso, inteso come fascio commissurale di sostanza bianca che connette le corteccie omologhe dei due emisferi. In letteratura (Pollmann & Zaidel, 1998) si suggerisce che le fibre del genu del corpo calloso colleghino regioni prefrontali e possano veicolare funzioni di controllo interemisferico e inibizione in situazioni di competizione visuo-spaziale. Le fibre del corpo centrale veicolano informazioni motorio-sensoriali, mentre quelle dello splenio sono implicate nella trasmissione di segnali visuo-spaziali e nell'integrazione dell'eccesso informativo proveniente dalle corteccie parietali e occipitali. In questo modo il calloso non elabora attivamente i segnali, ma supporta l'integrazione tra regioni corticali che lo utilizzano come canale di comunicazione. Per via delle tesi esposte nei paragrafi precedenti, si è notato che nei soggetti colpiti da una lesione unilaterale causante quindi una presunta disfunzione vestibolare, questi non presentavano vertigine o perdita di equilibrio, ma si notava una mantenuta percezione globale, probabilmente ottenuta proprio mediante una compensazione effettuata dalle connessioni trans-callosali inibitorie in direzione del sistema vestibolare danneggiato (Helmchen et al., 2011).

1.6 La gestione della paura dell'altezza nel sistema vestibolare

La percezione del corpo nello spazio e il suo relativo adattamento posturale, così come l'orientamento spaziale, il controllo dell'equilibrio, ma soprattutto la percezione del movimento, sono tutti meccanismi di tipo sensoriale quasi esclusivamente controllati e gestiti dal sistema vestibolare. A differenza di altri sistemi sensoriali però, quello vestibolare non si determina in una corteccia primaria e univoca, ma al contrario si distribuisce all'interno di un network integrato e diffuso che include il giro temporale superiore, il lobulo

parietale inferiore, l'insula posteriore e l'area opercolo parietale (OP2) come rappresentato in figura 3 (Dieterich & Brandt, 2018).

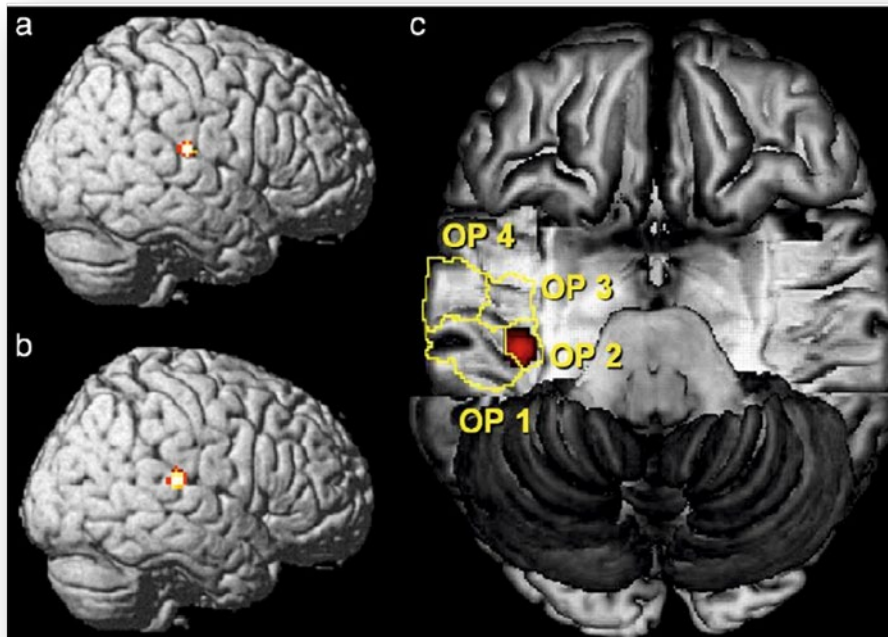


Fig. 3 - Metanalisi di studi con differenti tipi di stimolazione vestibolare (calorica, galvanica, indotta dal suono). (a) Mostra una attivazione convergente durante la stimolazione calorica e non calorica (entrambe con cluster level threshold $p < 0.05$) è stato riscontrato solo in un'unica regione a livello dell'opercolo parietale posteriore destro (OP). Questo risultato è rappresentato come una proiezione sulla superficie della corteccia temporo-parietale. (b) Mostra una attivazione convergente in seguito alla stimolazione calorica fredda unilaterale sinistra e destra (entrambe con cluster level threshold $p < 0.05$) è stato anch'esso riscontrato solo in un'unica regione a livello dell'opercolo parietale posteriore destro. (c) Comparazione della regione identificata in entrambe le analisi di congiunzione con la parcellizzazione citoarchitettonica dell'opercolo parietale umano secondo una visione caudo-craniale. La più probabile localizzazione della corteccia vestibolare parietoinsulare umana corrisponde all'area istologicamente definita OP2 (85% overlap di volume, probabilità al massimo locale 70%). (Dieterich & Brandt, 2018)

Questa importante rete multisensoriale è deputata all'elaborazione delle informazioni di tipo gravitazionale e otticocinetico, permettendo una propriocezione stabile e coerente del proprio corpo all'interno di uno spazio tridimensionale (Angelaki & Cullen, 2008). Il sistema vestibolare è da ritenersi essenzialmente multimodale, per questo motivo le funzioni governate per la vista trovano una integrazione a livello dei nuclei vestibolari del tronco encefalico e del cervelletto, quelle relative al movimento vengono

elaborate da aree corticali e sottocorticali, mentre la percezione del movimento e dello spazio è modulata dalle funzioni cognitive superiori. Tali processi non operano mai in modo isolato, ma si influenzano reciprocamente e costantemente (Cullen, 2012).

1.7 La vertigine da altezza: trattamenti e limiti terapeutici

È difficile stabilire un limite netto tra una normale sensazione di disagio di tipo auto-conservativo e una aumentata attivazione sensoriale che sfocia in acrofobia (Strupp et al., 2023). Pensare di settare un *cut-off* di inclusione allo studio, solo in caso di *over-reaction* acrofobiche che sfociano in eventi come il "*freeze response*", potrebbe essere un atteggiamento di inclusione superficiale oltre che poco etico. I trattamenti convenzionali per il controllo della vertigine e la gestione dell'acrofobia sono prevalentemente di tipo sintomatico e si basano sull'utilizzo di betabloccanti, ansiolitici, oppure su terapie di tipo cognitivo comportamentale (CBT) come le esposizioni graduali alle altezze o la riabilitazione vestibolare (Archer et al., 2025; Donker & Heinrichs, 2023). Se volessimo quindi provare a sondare quella fetta di popolazione ad alta attivazione vertiginosa (H-vHI), non acrofobica, permettendoci di escludere l'utilizzo dei farmaci, potremmo osservare che la CBT ha un tempo di azione molto lungo, oltre a richiedere un forte coinvolgimento e un atto di volontà propositivo al cambiamento, non scontato da parte del soggetto (Donker & Heinrichs, 2023). Allo stesso modo, la riabilitazione vestibolare, spesso può risultare inefficace nei soggetti con una forte componente ansiogena di base (Walker et al., 2018). Uno dei limiti più rilevanti dello studio infatti è la capacità di ottenere una valutazione attendibile del livello di suscettibilità individuale del soggetto che rende incredibilmente difficile identificare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare vertigini invalidanti (Lukacova et al., 2023). Per questo è sempre più necessario trovare tecniche alternative che permettano di riabilitare il disturbo, tentando, ove possibile, di ridurre il ricorso ai farmaci; in questo senso ormai da decenni la neuromodulazione sta aprendo la strada a nuove e sempre meno inesplorate soluzioni non invasive.

1.8 La NiBS (stimolazione cerebrale non invasiva)

Il progresso tecnologico conseguito negli ultimi anni nel campo della NiBS ha permesso una sempre maggiore adozione e studio di queste metodiche, ogni volta con degli accorgimenti e dei perfezionamenti, che hanno messo in condizione gli scienziati di realizzare una interazione sempre più mirata con l'attività oscillatoria del cervello (Bhattacharya et al., 2022). Tra le metodiche NiBS, la stimolazione magnetica transcranica (TMS) è stata senz'altro la prima ad essere utilizzata con il fine di modulare in modo selettivo le dinamiche di specifici network corticali (Di Lazzaro et al., 2011). L'introduzione di un monitoraggio combinato con l'utilizzo dell'elettroencefalogramma (TMS-EEG), ha rappresentato un punto di svolta nella ricerca, perché ha consentito ai ricercatori di indagare in tempo reale le modifiche indotte alle oscillazioni cerebrali e di chiarire il ruolo funzionale delle diverse frequenze di attività neurale (Wischnewski et al., 2024).

Un approccio complementare alla TMS per la modulazione delle oscillazioni cerebrali è quello che utilizza tecniche di stimolazione tramite l'induzione di correnti elettriche come quella continua tDCS (Jacobson et al., 2012), oppure quella a corrente alternata tACS (Wu et al., 2021) che grazie alla sua grande capacità di sincronizzarsi con le oscillazioni neurali spontanee (*entrainment*), si è dimostrata uno strumento promettente e capace di modulare in maniera specifica determinati ritmi corticali (Helfrich et al., 2014).

1.8.1 Oscillazioni e dinamiche cerebrali

Le oscillazioni cerebrali rappresentano uno dei codici fondamentali di comunicazione neuronale e si manifestano all'interno di un ampio spettro di frequenze (da <1 Hz fino a centinaia di Hz) con funzioni diverse a seconda del range considerato (Buzsáki & Draguhn, 2004). Esse riflettono stati fisiologici distinti, infatti le basse frequenze dominano durante il sonno e gli stati di ridotta vigilanza, mentre al contrario le oscillazioni ad alta frequenza caratterizzano la veglia attiva, la percezione e l'elaborazione cognitiva. Ad un livello più complesso la sincronizzazione temporale di oscillazioni

regionali o diffuse, permette l'integrazione di reti neuronali distribuite, costituendo il fondamento neurofisiologico di processi come la percezione, la memoria, il linguaggio e persino la coscienza (Engel et al., 2001; Gray et al., 1989; Varela et al., 2001). Il malfunzionamento delle oscillazioni inteso come alterazione della loro potenza o coerenza è stato associato a numerosi disturbi neurologici e psichiatrici. Ad esempio nei pazienti parkinsoniani l'eccessiva attività beta nei circuiti cortico-sottocorticali, si correla a sintomi di bradicinesia, mentre alterazioni delle oscillazioni gamma sono state riportate nella schizofrenia e nei disturbi cognitivi maggiori (Fries, 2009). Negli ultimi anni la NiBS ha rappresentato uno strumento cruciale per indagare e modulare le oscillazioni cerebrali. Tecniche come la TMS hanno permesso, grazie alla co-registrazione EEG, di evidenziare il ruolo causale delle oscillazioni locali e di rete. La TMS ritmica può infatti "entrare in risonanza" con la frequenza naturale di una regione corticale, rivelando la relazione tra oscillazioni e performance cognitive o motorie (Thut et al., 2011). Parallelamente la stimolazione elettrica transcranica ha fornito nuove possibilità di modulazione. La tDCS ha dimostrato effetti indiretti su frequenza e fase delle oscillazioni, mentre la tACS si è affermata come la tecnica più specificamente orientata all'integrazione con i ritmi endogeni. Applicata a frequenze mirate, la tACS può infatti sincronizzare tramite il fenomeno dell'*entrainment* o amplificare oscillazioni corticali già esistenti, con effetti sul comportamento e sulle funzioni cognitive (Helfrich et al., 2014). Inoltre studi recenti hanno mostrato che la tACS può infatti indurre fenomeni di risonanza con amplificazione delle oscillazioni a frequenze "naturali" di una regione, rafforzando la coerenza tra aree distanti (Reinhart & Nguyen, 2019). Dal punto di vista traslazionale, queste tecniche aprono scenari promettenti non solo per la ricerca di base, ma anche per l'applicazione clinica, come già dimostrato nei disturbi del movimento e in ambito psichiatrico. Tuttavia, restano aperte questioni relative alla standardizzazione dei parametri di stimolazione e alla precisa identificazione dei meccanismi neurofisiologici sottostanti.

Come introdotto infatti, l'attività elettrica dei neuroni non è statica, ma caratterizzata di oscillazioni capaci di coprire un ampio spettro di frequenze, approssimativamente compreso tra gli 0.05 e i 600Hz (Buzsáki & Silva, 2012). Nell'essere umano le oscillazioni cerebrali vengono generalmente rilevate in maniera non invasiva tramite un elettroencefalografico (EEG), oppure tramite la magnetoencefalografia (MEG). Entrambi i dispositivi medici consentono di studiare i ritmi corticali e la relativa organizzazione spaziale (Hari et al., 2000). Le bande di frequenza come le delta (comprese tra 0.5 e 4 Hz), le theta (tra 4 e 8 Hz), le alpha (tra 8 e 12 Hz), le beta (tra 13 e 30 Hz) e le gamma (maggiori di 30 Hz), sono strettamente associate a differenti stati funzionali del cervello; ad esempio, le basse frequenze, predominano durante il sonno, mentre le frequenze più elevate si osservano in stati di veglia attiva o durante compiti cognitivi più complessi come evidenziato in diversi studi (Başar et al., 1999; Steriade, 1981). Modelli oscillatori regionali più complessi sono stati correlati alla codifica di informazioni specifiche e alla coordinazione tra aree corticali e sottocorticali (Fries, 2005). I processi cognitivi di alto livello, come la percezione sensoriale, la memoria, la coscienza e l'attività onirica, nascono dall'integrazione tra fenomeni di sincronizzazione locale tra popolazioni neurali che lavorano come maestri di orchestra nella trasmissione e integrazione delle informazioni (Buzsáki, 2010). La rilevanza funzionale delle oscillazioni risiede nella loro capacità di perfezionare le comunicazioni neurali, favorendo l'efficienza delle connessioni sinaptiche e la plasticità cerebrale; tuttavia se presenti alterazioni in pattern oscillatori, queste possono generare, al contrario, forme di desincronizzazione come rilevato nella fisiopatologia di diversi disturbi come l'epilessia, la schizofrenia, il Parkinson e la depressione (Osimo et al., 2019; Uhlhaas & Singer, 2012)

1.8.2 La neuromodulazione non invasiva: promesse e sfide

Al fine di trattare i sintomi legati alle disfunzioni dell'equilibrio e alla scorretta elaborazione sensoriale del sistema vestibolare, la comunità scientifica si è spinta sempre di più verso tecniche di stimolazione transcranica (Benelli et

al., 2023), tramite l'utilizzo di sistemi che utilizzano la corrente continua (tDCS), tramite rumore elettrico casuale (tRNS), oppure con l'utilizzo di corrente alternata (tACS). Queste tecniche hanno in più occasioni dimostrato di essere efficaci nel modulare il *network* vestibolare ed intervenire su disturbi di tipo neurologico e psichiatrico tramite la modulazione dell'attività corticale (Rossi et al., 2023).

1.8.3 La NiBS nei disturbi neurologici

È ormai accreditata la correlazione presente tra specifici pattern oscillatori e determinati comportamenti e reazioni cerebrali, ma questo non consente di per sé di stabilire se queste medesime oscillazioni siano necessarie per l'esecuzione di un compito, oppure rappresentino un epifenomeno dell'attività neurale (Rossi et al., 2022). Lo stesso dubbio cala sull'associazione che esiste tra le oscillazioni cerebrali e le manifestazioni cliniche dei disturbi neurologici e psichiatrici. Tuttavia numerosi studi dimostrano l'esistenza di un legame crescente tra le disfunzioni di sincronizzazione neuronale e la presenza di determinati schemi di attività ritmica anomala all'interno delle reti funzionali (Hövel et al., 2020). Giusto per fare un esempio, è ormai ben documentato il fatto che l'eccessiva attività nelle frequenze beta (13-30 Hz) dei circuiti cortico e sotto-corticali (corteccia motoria, premotoria, nuclei subtalamici e il cervelletto), sia strettamente correlata ad episodi di bradicinesia dei parkinsoniani (Muthuraman et al., 2021). Si è infatti visto che la DBS (Deep Brain Stimulation) del nucleo subtalamico è stata in grado di ridurre questa specifica iperattività beta, favorendo l'incremento dell'attività gamma (>30Hz) e permettendo un miglioramento talvolta significativo dei sintomi motori (Zampogna et al., 2024).

Allo stesso modo, alterazioni delle attività gamma, sono state osservate nei pazienti schizofrenici chiamati a svolgere l'esecuzione di compiti cognitivi e questo ha supportato l'ipotesi che la banda gamma possa essere un elemento chiave per il normale funzionamento corticale (Light et al., 2006). Anomalie dell'attività gamma sono state descritte anche in altri disturbi,

come le alterazioni della connettività e della coerenza nei pazienti autistici e in quelli con il morbo di Alzheimer, dove anche in questo caso si è riscontrata nuovamente la correlazione con i deficit cognitivi (Rojas & Wilson, 2014). Un ulteriore esempio di rilevanza clinica dei pattern oscillatori è senz'altro dato dal fatto che nel 2013 la FDA (Food and Drugs Administration) ha riconosciuto il rapporto beta/theta rilevato tramite EEG nelle regioni frontali, come il primo biomarcatore neurofisiologico a supporto della diagnosi clinica per il disturbo del deficit di attenzione/iperattività (ADHD) (McVoy et al., 2019). Complessivamente, la combinazione di tecniche di neuroimaging, EEG e stimolazione non invasiva, offre un ventaglio di opzioni, talvolta anche contemporaneamente utilizzabili, al fine di studiare e in qualche caso modulare in modo terapeutico i meccanismi oscillatori della corteccia. Parallelamente metodiche non invasive come la TMS e la tACS che consentono di modulare in modo selettivo i ritmi corticali sincronizzando le oscillazioni corticali endogene, senza necessità chirurgica, aprono frontiere scientifiche di nuova esplorazione e con prospettive a lungo termine ancora tutte da approfondire (Voskuhl et al., 2018). Considerata la molteplice possibilità di combinazione di queste tecniche, in unione ad approcci neurofeedback ed algoritmi di stimolazione basati sul monitoraggio in tempo reale dell'attività neurale, si potrebbe pensare a un futuro capace di proporre interventi più mirati e personalizzati, riducendo gli effetti collaterali, massimizzando il risultato, il tutto in un'ottica di medicina di precisione (Yavari et al., 2017).

1.8.4 Panoramica delle stimolazioni transcraniche

Negli ultimi due decenni, le tecniche non invasive di neuromodulazione (*Non-invasive Brain Stimulation, o NiBS*) della corteccia vestibolare, hanno aperto il campo ad un crescente quando variegato mondo applicativo in ambito sperimentale, fornendo strumenti nuovi capaci di modificare transitoriamente le performance cognitive, oppure fornire nuovi strumenti per il monitoraggio, la cura e la prevenzione di numerosi disturbi neurologici e psichiatrici (Grover et al., 2023). Tra queste sicuramente la stimolazione

magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione a corrente continua (tDCS) hanno dimostrato risultati di efficacia incoraggianti, anche se più recentemente la tACS è riuscita a guadagnarsi una maggiore attenzione in ambito scientifico, per la sua capacità di influenzare l'attività oscillatoria con una modalità frequenza-specifica e quindi idonea per mettere in campo un vasto campo di frequenze utilizzabili (figura 4) in ambito sperimentale (Reed & Cohen Kadosh, 2018).

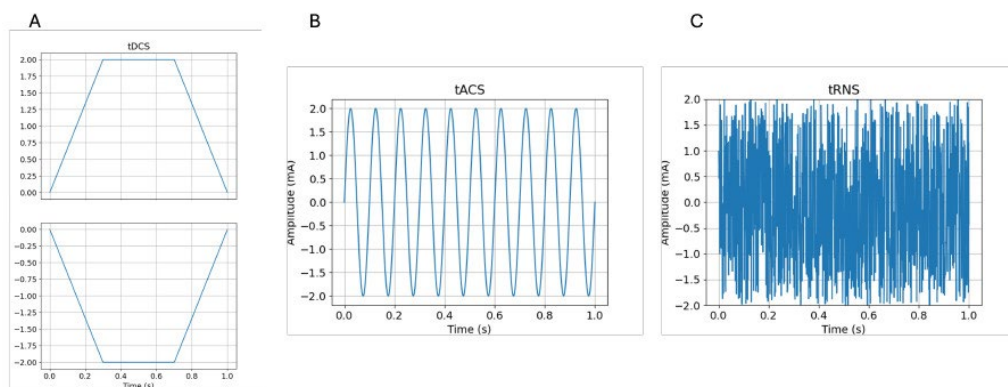


Fig. 4 – Esempi di stimolazione transcranica – **Grafico A:** tDCS anodica in alto, catodica in basso. **Grafico B:** tACS A 10Hz. **Grafico C:** tRNS con intervallo di frequenza compreso tra 0 e 640 Hz.

Nella letteratura neurofisiologica è stato osservato che differenti bande di frequenza registrate con EEG, corrispondono a diversi stati di attivazione e organizzazione cerebrale. Questo ha fornito il razionale per l'utilizzo della tACS che mira a modulare in maniera casuale le oscillazioni corticali sfruttando frequenze specifiche associate a determinati stati funzionali. (Engel et al., 2001). I neuroni umani infatti, hanno la proprietà fondamentale di oscillare all'interno di un intervallo di frequenza molto ampio, che parte da 0,05, fino a raggiungere i 600Hz (Buzsáki & Draguhn, 2004) e questo ci ha permesso di notare che l'induzione di oscillazioni più ritmiche che mimano il sonno (*low frequency*) o la veglia (*high frequency*) tendono a riflettere questi stati fisiologici di attivazione (Llinás & Steriade, 2006). Non sono numerosi ad oggi gli studi che hanno esplorato l'utilizzo delle tecniche NiBS al fine di attenuare i sintomi vestibolari legati alla cinetosi o al mal d'auto e ancora meno quelli che hanno investigato la

possibilità di esplorare la neuro-modulazione di sintomi legati alla vertigine o alle fobie da altezza, come invece si è cercato di fare in questo studio. Qualche esempio è possibile trovarlo nell'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) sulla corteccia prefrontale nei pazienti con sindrome del "*mal de débarquement*" (Buard et al., 2020; Cha et al., 2019) e nei casi di stimolazione transcranica anodica a corrente diretta (tDCS) della giunzione temporo-parietale destra, somministrata prima di un compito (giro sulle montagne russe) eseguito in realtà virtuale (VR) (Takeuchi et al., 2018). In quest'ultimo studio si è notato un miglioramento del sub-core oculomotorio, anche se non si è notato un miglioramento per quanto riguarda le sensazioni di nausea riportate dopo l'esperienza VR. Uno studio successivo (Rossi et al., 2023) ha indagato l'effetto della stimolazione transcranica con particolare attenzione alla modulazione della *motion sickness*, tramite l'esposizione a correnti alternate a 1, 2 e 10 Hz e sham, valutando sia gli effetti soggettivi tramite il *Simulator Sickness Questionnaire* (SSQ) che le modifiche posturali attraverso misure di *sway path* su pedana stabilometrica. I risultati hanno evidenziato che le frequenze sperimentali più basse 1 e 2 Hz inducevano la *motion sickness* in modo significativamente maggiore rispetto alle condizioni controllo (10 Hz e sham) con punteggi SSQ più elevati e incremento dell'oscillazione posturale. In particolare la stimolazione a 1 Hz mostrava una correlazione positiva con i sottoscore di disturbo oculomotorio suggerendo che la tACS interagisca in modo frequenza-dipendente con l'attività oscillatoria corticale endogena, ipotizzando un meccanismo di risonanza fra oscillazioni indotte in banda delta e i ritmi corticali implicati nell'elaborazione vestibolare, lasciando aperte le possibilità a future applicazioni in ambito clinico, come ad esempio la neuromodulazione delle vertigini.

1.8.5 Le frequenze di stimolazione nel sistema vestibolare centrale

Prendendo in analisi gli studi di neuroimaging funzionale che hanno analizzato la corteccia vestibolare dal punto di vista anatomico-funzionale, si è notato che la CVS (Caloric Vestibular Stimulation) è una delle tecniche

storicamente più utilizzate in quanto capace di stimolare i recettori del canale semicircolare laterale (Fasold et al., 2002). Un'altra tecnica molto consolidata è la stimolazione galvanica vestibolare (galvanic vestibular stimulation GVS) che può essere somministrata sia mediante corrente continua (DC-GVS) (Bense et al., 2001; Bucher et al., 1998) che tramite corrente alternata (AC-GVS) (Lobel et al., 1998). A differenza della CVS, la GSV agisce a livello del nervo vestibolare, generando una modulazione simultanea delle fibre afferenti provenienti dagli otoliti e dai canali semicircolari bypassando così la stimolazione periferica degli organi vestibolari.

Utilizzando la DC-GVS sui macachi (Bense et al., 2001), si è riusciti ad identificare la sezione anatomica dell'insula posteriore e le regioni retro-insulari, come l'omologo umano della corteccia vestibolare parieto-insulare (PIVC), descritta nei primati. Differentemente, gli studi condotti mediante AC-GVS (Lobel et al., 1998) hanno individuato la PIVC a livello della giunzione temporo-parietale, 20 mm sopra al piano commissurale. Tale differenza di targetizzazione anatomica, potrebbe dipendere da frequenze di stimolazione non ottimali. La scelta della frequenza di stimolazione rappresenta il parametro più critico di queste analisi, poiché è noto che differenti frequenze di provocazione possono modulare la percezione del movimento del corpo e l'intensità di coinvolgimento della sensazione vestibolare stessa.

Analogamente, la letteratura neurofisiologica documenta una organizzazione spaziale delle cellule nervose, in base alla frequenza degli stimoli che queste cellule sono chiamate ad elaborare (segregazione tonotopica), e ciò è dimostrato sia per il sistema uditivo animale di gatto (Clopton et al., 1974) sia per quello della scimmia (Kaas & Hackett, 1998) che anche per quello dell'uomo (Bilecen et al., 1998). Sulla base di queste osservazioni è stato condotto uno studio sistematico per spiegare gli effetti della AC-GVS a differenti frequenze sui pattern di attivazione cerebrale mediante fMRI su soggetti sani (Kleine et al., 1999). Gli obiettivi principali dello studio erano:

- 1) identificare le aree della corteccia vestibolare sensibili alla variazione di frequenza;
- 2) individuare le frequenze migliori in grado di evocare una percezione vestibolare adeguata;
- 3) valutare se le frequenze di stimolazione potessero essere elaborate in regioni corticali differenti.

Nel protocollo è stata indotta una AC-GVS con correnti sinusoidali di ampiezza $\pm 2.5\text{mA}$ e sono state testate frequenze di 0.1, 0.3, 0.8, 1, 2 e 5 Hz. I risultati hanno individuato le sensazioni vestibolari più intense durante le stimolazioni a 1 e 2 Hz, mentre non è emersa una chiara mappatura relativa alla frequenza indotta, utile alla specifica delle aree corticali più coinvolte. Le analisi di correlazione tra la variazione del segnale BOLD e la frequenza di stimolazione scelta, ha svelato un pattern in alcune regioni chiave del network vestibolare, che includono il giro sopramarginale, il talamo posterolaterale, il verme cerebellare, l'insula posteriore e la regione ippocampale (Figura 5).

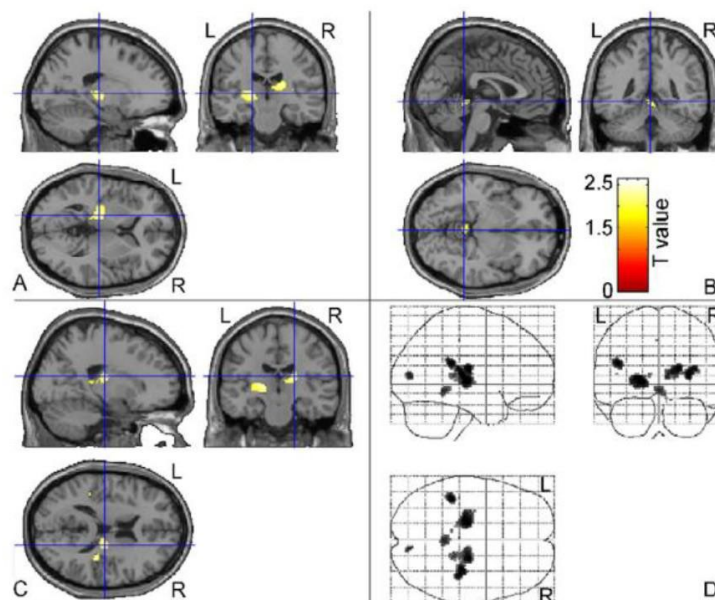


Fig. 5 – Aree cerebrali che mostrano una relazione lineare significativa tra il segnale BOLD e l'inverso negativo della frequenza del GVS (aree cerebrali ottenute per correlazione con un fattore proporzionale alla variazione di posizione percepita), ottenute mediante analisi di gruppo e proiettate su un modello cerebrale standard. Sezioni ortogonali che mostrano (A) un cluster che

copre parti del talamo posterolaterale sinistro, del putamen e della regione retro-insulare, (B) il lobulo IV/V del verme cerebellare, (C) il talamo posterolaterale destro e giro insulare V/giro temporale trasverso e (D) vista del glass-brain che mostra i cluster aggiuntivi nel giro sopramarginale sinistro e nel solco calcarino destro.

1.9 La tACS (stimolazione transcranica a corrente alternata)

Negli ultimi dieci anni la stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS) si è ritagliata un grande spazio nel panorama delle metodiche di neuromodulazione cerebrale, affermandosi come una tecnica tra le più accessibili e praticabili nel panorama scientifico (Guerra et al., 2016; Helfrich et al., 2014), in grado di indurre il fenomeno dell'*entrainment*, ossia il processo mediante il quale le oscillazioni indotte dalla stimolazione, si sincronizzano con quelle spontanee del cervello (Thut & Miniussi, 2009). Un fenomeno simile è stato osservato anche nella stimolazione magnetica ripetitiva (rTMS) (Thut et al., 2011b), sebbene mediato da dinamiche neurofisiologiche differenti. Infatti, mentre la rTMS è in grado di provocare una diretta attivazione neuronale, la tACS sembra agire principalmente modulando la probabilità di scarica dei neuroni senza generare potenziali di azione. Le ipotesi di *entrainment* dipendenti dalla frequenza sono state inizialmente postulate per spiegare le modifiche comportamentali neurofisiologiche registrate durante compiti percettivi, cognitivi e motori in seguito all'applicazione di tACS (Kanai et al., 2008; Santarnecchi et al., 2016) con registrazione simultanea dell'attività elettrica cerebrale mediante un monitoraggio EEG. Queste sperimentazioni hanno dimostrato che la stimolazione a 10Hz, incrementa la potenza delle onde alfa nella corteccia parieto-occipitale, sincronizzando le oscillazioni fisiologiche e producendo alterazioni comportamentali (Helfrich et al., 2014). Il concetto di *entrainment* implica che la frequenza di stimolazione riesca ad armonizzare le oscillazioni neuronali fisiologiche e che una stimolazione vicina al picco individuale di una data banda di frequenza riesca a produrre un aumento significativo della potenza EEG in quel medesimo intervallo. Questo comporterebbe una maggiore precisione delle prestazioni cognitive o comportamentali, sostenute da quello specifico ritmo, grazie al potenziale

effetto di risonanza legato alla frequenza naturale del circuito stimolato (Battleday et al., 2014; Fresnoza et al., 2018) (Figura 6).

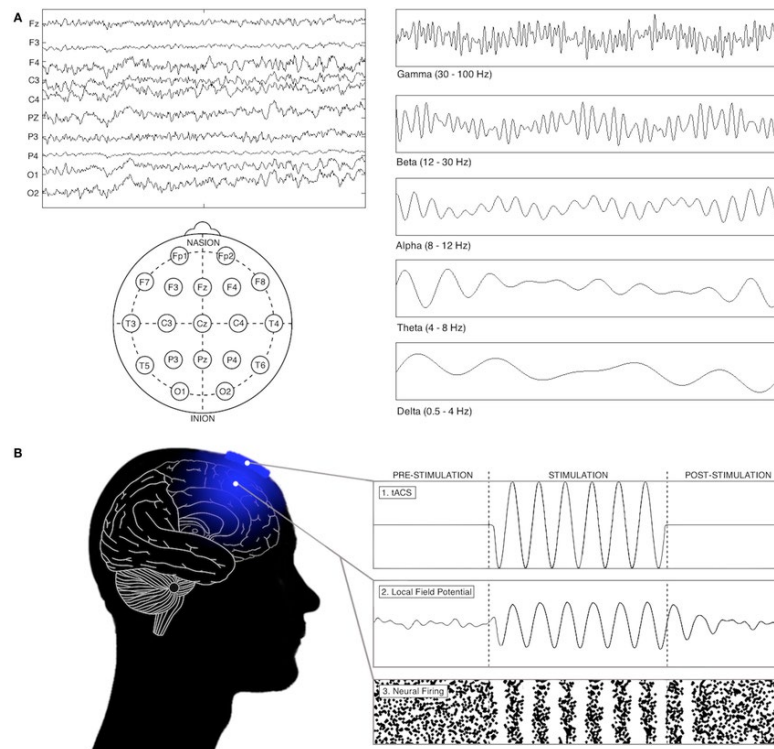


Fig. 6 – Oscillazioni nelle registrazioni elettrofisiologiche e gli effetti della tACS sull'attività delle reti. (A) Le registrazioni elettrofisiologiche possono rivelare informazioni importanti sul cervello, sia in stati di riposo che orientati al compito. A sinistra: l'elettroencefalogramma, che mostra i segnali elettrici provenienti da una serie di elettrodi posizionati sul cuoio capelluto. A destra: quando le registrazioni elettrofisiologiche vengono filtrate, emergono modelli oscillatori in modo dipendente dal compito, dall'area e dallo stato, tipicamente suddivisi in bande di frequenza delta (0,5–4 Hz), theta (4–7 Hz), alfa (7–12 Hz), beta (12–30 Hz) e gamma (30–100+ Hz). (B) L'interazione tra tACS e il fuoco neuronale (mostrato sia attraverso le fluttuazioni del potenziale di campo locale che i cambiamenti nei modelli di attivazione neuronale). Negli animali, nel lavoro teorico e negli esseri umani, è stato riscontrato che la tACS aumenta la potenza delle oscillazioni e le fa sincronizzare le loro fluttuazioni con la stimolazione in ingresso.

Uno studio del 2019 (Krause et al., 2019) ha ipotizzato che la tACS possa indurre effetti funzionali su reti cerebrali distanti, oltre che effetti locali già noti e documentati sulla corteccia. A sostegno di questa ipotesi, uno studio condotto sulle scimmie, tramite l'applicazione di tACS sul cuoio capelluto, ha determinato il trascinarsi delle frequenze neuronali più vicine alla frequenza di stimolazione, suggerendo anche in questo caso la capacità della tACS di raggiungere strutture cerebrali profonde (Grossman et al.,

2017). Nonostante quanto riportato però, persiste un dibattito ancora aperto nella comunità scientifica riguardo alla reale capacità delle normali intensità comunemente utilizzate nell'uomo, di indurre un effettivo trascinarsi neuronale (A. Liu et al., 2018). Alcuni autori ipotizzano che il fenomeno osservato possa essere attribuibile alla stimolazione transcutanea dei nervi periferici e cranici, invece che ad un vero e proprio effetto corticale, anche se studi condotti su scimmie vigili (Johnson et al., 2020; Vieira et al., 2020), hanno dimostrato al contrario, una chiara relazione tra l'intensità della tACS e il grado di *entrainment* dei neuroni corticali, escludendo in questi studi, di fatto, il coinvolgimento dei nervi periferici. A rafforzare questa ipotesi vi è la mancata osservazione di effetti di eccitabilità della corteccia motoria, quando la tACS viene applicata in regione parietale ipsilaterale, nonostante si presentino attivazioni di afferenze cutanee (Feurra et al., 2011).

1.9.1 tACS: Il meccanismo d'azione

I pattern ritmici che oscillano ad una determinata frequenza, vengono definiti oscillazioni cerebrali; a queste oscillazioni cerebrali sono state associate molteplici funzioni e stati del cervello (Herrmann et al., 2013), inoltre è stato dimostrato che la connettività tra le aree corticali più distanti è in qualche maniera collegata a questa attività di sincronizzazione delle oscillazioni cerebrali (Bonfond et al., 2017; Fries, 2005). In questo contesto la tACS può essere utilizzata per accoppiare e disaccoppiare nodi o interi network neuronali, agendo sulla sincronizzazione o desincronizzazione delle oscillazioni delle aree cerebrali, ed è per questo motivo che questa tecnica rappresenta oggi un potenziale strumento terapeutico in quanto in grado di andare a modificare le oscillazioni cerebrali e i pattern di connettività alterati, identificabili in diversi disturbi psichiatrici e neurologici (Elyamany et al., 2021). Il fenomeno per il quale un sistema oscillatorio tende a sincronizzarsi con un altro quando si esercita una stimolazione ritmica è definito "*entrainment*" e nel contesto tACS si verifica quando la corrente alternata esterna esercita una leva sulle oscillazioni

cerebrali endogene costringendole a sincronizzarsi sia in frequenza che in fase con la corrente applicata (Opitz, 2025). Se la frequenza di stimolazione è vicina a quella del ritmo cerebrale naturale, quest'ultimo tende ad "agganciarsi" al ritmo indotto, tentando una oscillazione unisona. È come se avessimo due metronomi che ticchettano sul tavolo, ciascuno ad un ritmo leggermente diverso. All'inizio la desincronizzazione sarebbe evidente e udibile, ma dopo qualche minuto i due metronomi comincerebbero a sincronizzarsi spontaneamente per via delle vibrazioni indotte da entrambi sul mezzo comune di appoggio (il tavolo) che concorrerebbe alla loro ritmica messa in fase.

La cosa che differenzia molto la tACS dagli altri strumenti terapeutici è relativa alla sua ampia configurabilità, infatti i parametri della corrente alternata possono essere personalizzati andando ad agire sulla frequenza, l'ampiezza, la forma e il tempo di fase, la durata e il numero delle stimolazioni (Lee et al., 2023). La frequenza di stimolazione è tipicamente impostata sulle frequenze EEG, in modo da permettere la modulazione dei processi cerebrali associati. Gli effetti della stimolazione tACS possono essere divisi in due categorie di effetti principali: effetti *online*, coincidenti con quelli presenti durante la sessione di stimolazione e *offline*, che perdurano oltre il tempo di stimolazione (anche se non vi sono ancora prove certe riguardo a questi ultimi) (Pozdniakov et al., 2021).

1.9.2 La tACS: contesto teorico di applicazione

I metodi a corrente alternata (AC) a bassa intensità, di stimolazione della corteccia vestibolare, utilizzano diversi montaggi specifici e utilizzo di correnti ad intensità diversa, a seconda dei risultati attesi. La tACS è una corrente elettrica di tipo alternato che viene somministrata direttamente sul cuoio capelluto e raggiungendo i neuroni corticali, utilizzando in genere dei macchinari in grado sia di erogare corrente elettrica che di leggere le attività cerebrali come un normalissimo elettroencefalografo (EEG) (Merlet et al., 2013). Questa corrente di tipo sinusoidale, genera una tensione variabile gradualmente da positiva a negativa ogni mezzo ciclo, sperimentando la

simulazione di pattern ritmici naturali dell'elettrofisiologia cerebrale umana e animale (Vöröslakos et al., 2018) – (figura 7).

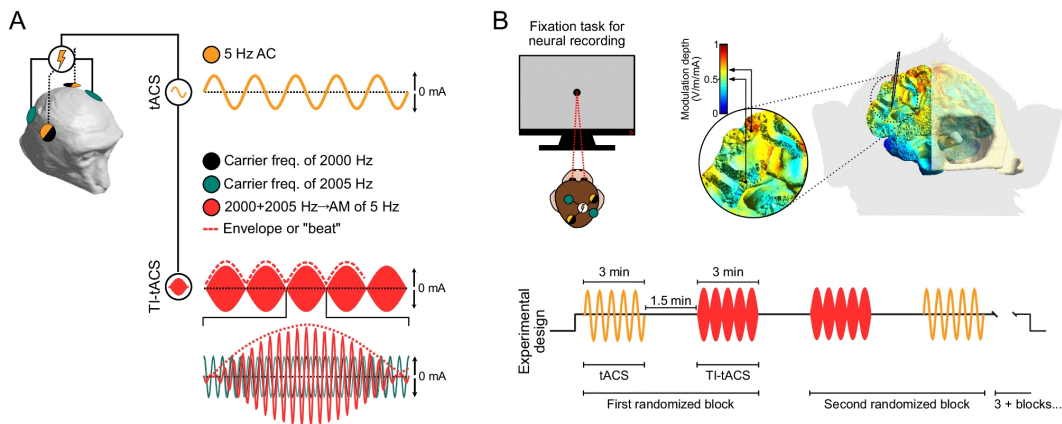


Fig. 7 – Rappresentazione schematica delle condizioni di stimolazione durante tACS (giallo), dove la forma d'onda di stimolazione consiste in una onda sinusoidale, mentre una frequenza TI-tACS somministra una corrente ad alta frequenza leggermente differente (nero: 2000Hz; verde: 2005Hz), generando una AM a bassa frequenza di interferenza (rosso: 5Hz). Questa componente (linea tratteggiata) può essere considerata come un meccanismo di demodulazione a dimostrazione di come una corrente di poco desincronizzata possa generare una forte perturbazione (Vieira et al., 2024).

La tACS in particolare si è vista capace di consentire una ritmica modulazione di popolazioni neuronali specifiche e questo l'ha resa una delle tecniche più ideali, al fine di perturbare, influenzando e manipolando, l'attività oscillatoria della PIVC (Zarubin et al., 2020). Indurre frequenze transcraniche come 10 Hz, ad esempio, corrispondenti alla banda alfa, ha dimostrato di interferire con il processamento intermodale sensoriale, risultando particolarmente adatte per stati di *mismatch* sensoriale causato da cybersickness (Rossi et al., 2023) e aprendo la possibilità di esplorazione relativamente alle dinamiche della vertigine da altezza (figura 8) - (Fruscoloni et al., 2025). Lo studio presentato in questa tesi infatti, si propone un atteggiamento esplorativo di medicina di precisione, tramite l'utilizzo di sistemi di virtualizzazione della realtà, capaci di testare l'effetto della stimolazione sui soggetti esposti ad altezza, riproducendo contesti realistici, ma controllati e garantendo sicurezza e replicabilità degli studi. Il fine è quello di stabilire il ruolo della tACS nella valutazione della

vulnerabilità individuale alla vertigine da altezza, proponendo nuove prospettive per la selezione, monitoraggio e cura per i soggetti a rischio.



Fig. 8 – 1: Visore VR Oculus Meta Quest; 2: induttore tACS, rilevatore EEG e Hr; 3: GSR Monitor; 4: simulazione di plank appesa nel vuoto.

2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio che segue nasce dall'integrazione delle più recenti evidenze nel campo della neuromodulazione cerebrale gestita attraverso tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (NiBS), con particolare riferimento all'utilizzo della *transcranial alternating current stimulation* (tACS). In letteratura, come si è visto nei capitoli precedenti, è noto come le stimolazioni elettriche periferiche e in particolare quelle galvaniche o a corrente alternata a bassa frequenza (es. 1 Hz), siano in grado di attivare il sistema vestibolare in modo esteso, richiamando sensazioni soggettive di disorientamento o instabilità (Giannotta et al., 2023). Tuttavia l'interazione con la corteccia vestibolare e la tACS figura un approccio ancora poco esplorato, anche se potenzialmente più specifico e in alcuni casi anche fisiologicamente più rilevante. Alla luce di questi presupposti lo scopo dello studio può essere riconosciuto come duplice; da un lato verificare l'ipotesi che la stimolazione tACS a bassa frequenza (1 Hz), applicata in modo bilaterale in corrispondenza della PIVC, possa indurre una perturbazione alla sincronizzazione oscillatoria nella corteccia vestibolare, andando, di fatto, ad esacerbare i sintomi vertiginosi nei soggetti esposti ad un ambiente virtuale di alta quota (Nakazono et al., 2022); dall'altro l'esplorazione della possibilità che una stimolazione ad una frequenza in banda alfa (10 Hz), possa essere in grado di trascinare l'attività endogena verso pattern oscillatori più stabili, andando a procurare un impatto protettivo sulla percezione della vertigine, riducendo il disagio e le relative risposte fisiologiche da stress (Benelli et al., 2023).

In questo studio la tACS è stata preferita rispetto ad altre tecniche NiBS per via della sua capacità di interagire con le oscillazioni neuronali spontanee frequenza-dipendenti, sfruttando il fenomeno già presentato dell'*entrainment* (Vossen et al., 2015). In assenza di precedenti studi sistematici sull'utilizzo della tACS per modulare la corteccia vestibolare in condizioni di esposizione all'altezza simulata, il presente lavoro si configura


come un *proof of concept*, cioè come un primo tentativo sperimentale per la validazione di questo approccio.

Come obiettivo finale, questo studio si propone di comprendere se l'uso della tACS possa considerarsi un valido strumento di valutazione per la suscettibilità personale, oltre che una possibile base per i futuri interventi terapeutici in contesti clinici e professionali.

3 MATERIALI E METODI

3.1 Partecipanti

Il campione dei partecipanti presentato nello studio di questa tesi è composto da 39 soggetti sani di cui 15 maschi con età media (MA) 41,1 anni con deviazione standard (SD)≈10,61 anni e 24 femmine MA 33,8; SD≈7,24. Da un pre-test con *Visual Height Intolerance Severity Scale* (vHISS) (Huppert et al., 2017), eseguito in fase di ingaggio, sono stati valutati 26 individui che hanno risposto al test mostrando elementi di positività all'esposizione definibili come "vertiginosi" (H-vHI) di cui 10 maschi MA= 40,06; SD≈10,18 e 16 femmine MA=34,8; SD≈6,8; inoltre sono emersi 13 individui che non hanno mostrato elementi di positività in fase di pre-test che sono stati definiti "vertiginosi lievi" (L-vHI) di cui 5 maschi MA=41,2; SD≈12,6 e 8 femmine MA=31,9; SD≈8,1. I soggetti sono stati reclutati tra gli studenti iscritti al corso di laurea in Medicina e Chirurgia e al dottorato di ricerca in Medicina traslazionale e di precisione XXXVIII ciclo dell'Università degli studi di Siena, oltre che tra i dipendenti medici e infermieri dell'Azienda ospedaliero-universitaria Senese. Sono stati esclusi soggetti patologici con storia di epilessia, emicrania o disturbi psichiatrici o neurologici di qualsiasi tipo. Ogni soggetto ha dichiarato la propria disponibilità a partecipare allo studio firmando un consenso informato in fase di esecuzione del pre-test vHISS (Huppert et al., 2017) - (figura 9) di ammissione allo studio.



UNIVERSITÀ DI SIENA 1240

Visual Height Intolerance Severity Scale (vHISS)

Il questionario che segue serve a valutare la gravità dell'intolleranza visiva all'altezza (vHI) e dell'acrofobia.

g.frusco@gmail.com [Cambia account](#)

* Indica una domanda obbligatoria

Email *

Il tuo indirizzo email

Hai già sperimentato un senso di intolleranza o impossibilità di guardare dall'alto? (angosciante instabilità stando in piedi o mentre sei in movimento) *

Sì (il test continua alla domanda 1)
 No (il test si chiude)

1. A causa del tuo vHI quanta difficoltà hai avuto di recente a fare sport? *

Nessuna difficoltà
 Un qualsiasi grado di difficoltà (da poca a moltissima)

2. A causa del tuo vHI quanta difficoltà hai avuto di recente a svolgere le tue attività quotidiane? *

Nessuna difficoltà
 Un po' di difficoltà
 Moderata/abbastanza/molta difficoltà

3. A causa del tuo vHI quanto è influenzata la tua qualità di vita? *

In nessun modo
 Un po'
 Moderata/abbastanza/molta influenzata

4. Ho vHI quando mi espongo da altezze? *

Occasionalmente
 Spesso/semprè

5. Col passare del tempo la mia vHI è... *

...meno forte di quanto era in passato
 ...forte esattamente come era in passato
 ...più forte di come era in passato

6. Ho la vHI da più di sei mesi? *

Sì
 No

Avanti
Pagina 1 di 3
Cancella modulo

Sezione aggiuntiva sintomi LISTA A e B

Rispondi alla successive due domande con risposta multipla (puoi fornire anche più di una risposta)

LISTA A - Quali sintomi fisici percepisci quando sei esposto all'altezza? *
(possibile fornire più di una risposta)

Tremito
 Palpitazioni
 Agitazione interiore
 Mani sudate/umide
 Stordimento
 Vertigini posturali (avanti e indietro)
 Debolezza delle ginocchia
 Instabilità della posizione e dell'andatura
 Malessere o sensazione di nausea
 Oppressione
 Paura
 Immagine mentale della caduta
 Disturbo dell'andatura
 Nessuna delle precedenti
 Altro: _____

LISTA B - Il mio vHI può essere indotto da... (possibile fornire più di una risposta) *

...stare in piedi o salire su una torre
 ...stare in piedi o camminare su un ponte
 ...stare in piedi o salire degli scalini
 ...stare in piedi o salire su una scala
 ...stare in piedi o camminare su un balcone
 ...guardare fuori dalla finestra
 ...stare in piedi o camminare su una impalcatura
 ...stare in piedi o camminare sul tetto
 ...stare a cavallo di una giostra o su una ruota panoramica
 ...utilizzare uno skilift o stare su una gondola
 ...scalare una roccia
 Altro: _____

Domande aggiuntive per la diagnosi di Acrofobia

Rispondi alle ultime due domande solo con un sì o con un no.

Provi una paura molto intensa o estrema quando ti esponi dalle altezze? *

Sì
 No

Cerco in anticipo di evitare l'esposizione dalle altezze. *

Sì
 No

Fig. 9 – vHISS (Huppert et al., 2017) tradotto in italiano. Il form è stato somministrato in formato Google Moduli e si componeva di 3 sezioni; il questionario

La ricerca è stata approvata dal Comitato etico locale con codice Brainsight 21-24 e successivo emendamento allo studio con codice Brainsight 25-28. Lo studio è stato condotto rispettando i principi etici della Dichiarazione di Helsinki.

3.2 Procedura sperimentale

I partecipanti sono stati sottoposti allo studio tramite un protocollo sperimentale in singolo cieco. Tutti gli esperimenti sono stati condotti in un luogo sicuro, spazioso e silenzioso, al fine di ridurre al minimo l'influenza dei fattori ambientali circostanti durante le immersioni virtuali.

Il protocollo ha previsto l'esecuzione di quattro sessioni di 5 minuti ciascuna, mentre il soggetto indossava un visore per la simulazione della realtà (VR) di tipo Meta Oculus Quest 2.

La parte propedeutica alla partecipazione dello studio ha previsto la somministrazione di un pre-test vHISS che ha permesso agli sperimentatori di valutare la presenza o meno delle vertigini nei partecipanti allo studio. Le sessioni sono state così strutturate (figura 10):

1. PRE - Sessione baseline VR (5 minuti): veniva montata la cuffia NIBS per la somministrazione della tACS ed il monitoraggio EEG, insieme al visore VR nel quale veniva presentato uno scenario cittadino virtuale a terra e durante il quale venivano monitorati il GSR (Galvanic Skin Response), la HR (Heart Rate), l'EEG (Electroencefalography) e la VAS (Visual Analogue Scale) per valutare il livello di vertigine percepito da 1 a 10. Questo schema veniva mantenuto per tutte e quattro le sessioni (Yang et al., 2024).
2. STIM - Sessione di stimolazione tACS "a terra" (5 minuti): i soggetti venivano stimolati con tACS a 1Hz, 10Hz, oppure sham (stimolazione placebo), a seconda della condizione sperimentale, mentre venivano eseguiti i medesimi monitoraggi del punto 1 (GSR, HR, EEG, VAS).
3. DURING STIM - Sessione di stimolazione tACS "plank" con simulazione VR di altezza (5 minuti): il visore VR faceva vivere al soggetto in analisi, esperienze di esposizione all'altezza mediante il

gioco "Richie's Plank" (Oculus), dove i partecipanti si vedono virtualmente posizionati su una piattaforma sospesa nel vuoto dopo aver preso un ascensore virtuale. Durante questa sessione i soggetti non sono a conoscenza né dell'esperienza proposta, né della condizione di stimolazione scelta dagli sperimentatori (attiva o sham), per garantire che l'esperimento sia in cieco. Anche in questa fase venivano monitorati GSR, HR, EEG e VAS.

4. POST - Sessione baseline VR post-stimolazione (5 minuti): senza stimolazione, anche in questa sessione veniva chiesto ai soggetti esposti ad un scenario di VR "a terra", di comunicare le loro sensazioni relative alla vertigine provata con valore VAS espresso da 1 a 10, mentre si continuava a monitorare GSR, HR e EEG.

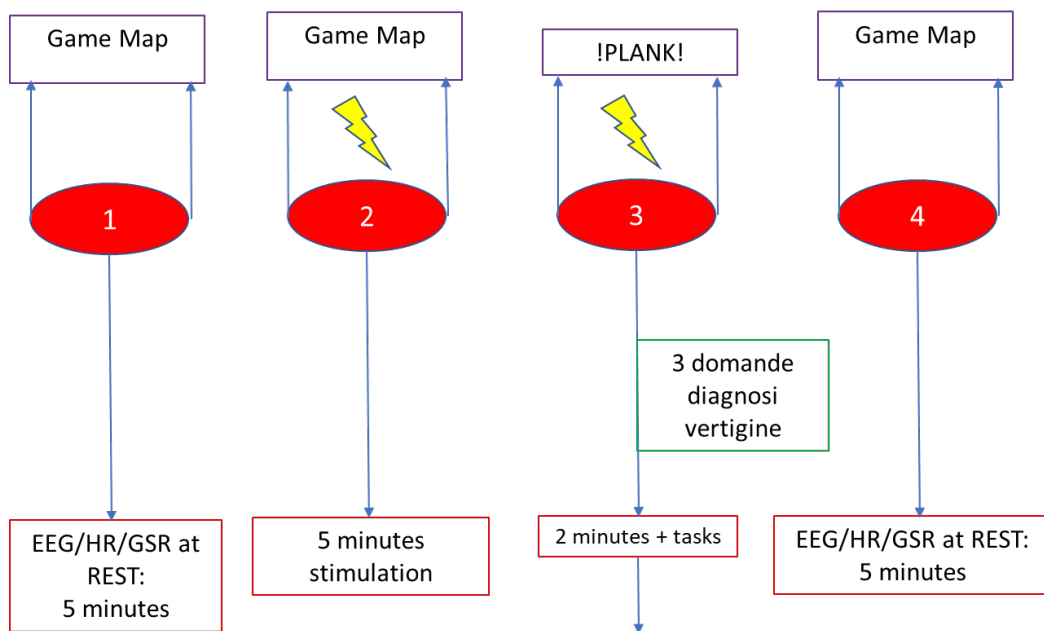


Fig. 10 – Protocollo di studio. 4 step; 1 – Basale pre-stimolazione (pre-stim), 5 minuti, EEG, HR, GSR; 2 stimolazione 1Hz, 10Hz, sham (stim), 5 minuti, EEG, HR, GSR; 3 stimolazione con task Plank 1Hz, 10Hz, sham (stim-plank), 5 minuti, EEG, HR, GSR – 3 valutazioni VAS vertigine; 4 recupero (rest), 5 minuti, EEG, HR, GSR.

Durante tutte le sessioni la stimolazione tACS veniva erogata in maniera continua durante le fasi 2 e 3 (ove previsto dal protocollo) con un *ramp-up* di 10 secondi all'inizio e un *ramp-down* di 10 secondi a fine sessione. L'osservazione ha previsto la registrazione EEG a 32 canali tramite una cuffia

Neuroelectrics®, mentre l'erogazione della corrente elettrica alternata è stata eseguita tramite i canali C5, CP5, C6 e CP6 identificanti l'area della PIVC (figura 11), con una corrente di stimolazione di 2,5 mA totali, come indicato nel modello di stimolazione SimNIBS per la corteccia vestibolare parieto-insulare (PIVC) (Heise et al., 2016; Sadeghihassanabadi et al., 2022). L'ordine delle frequenze di stimolazione scelta tra i partecipanti (1Hz, 10Hz, sham) è stato random, anche se restava invariata per ciascun soggetto durante tutte e quattro le sessioni (Rossi et al., 2023).

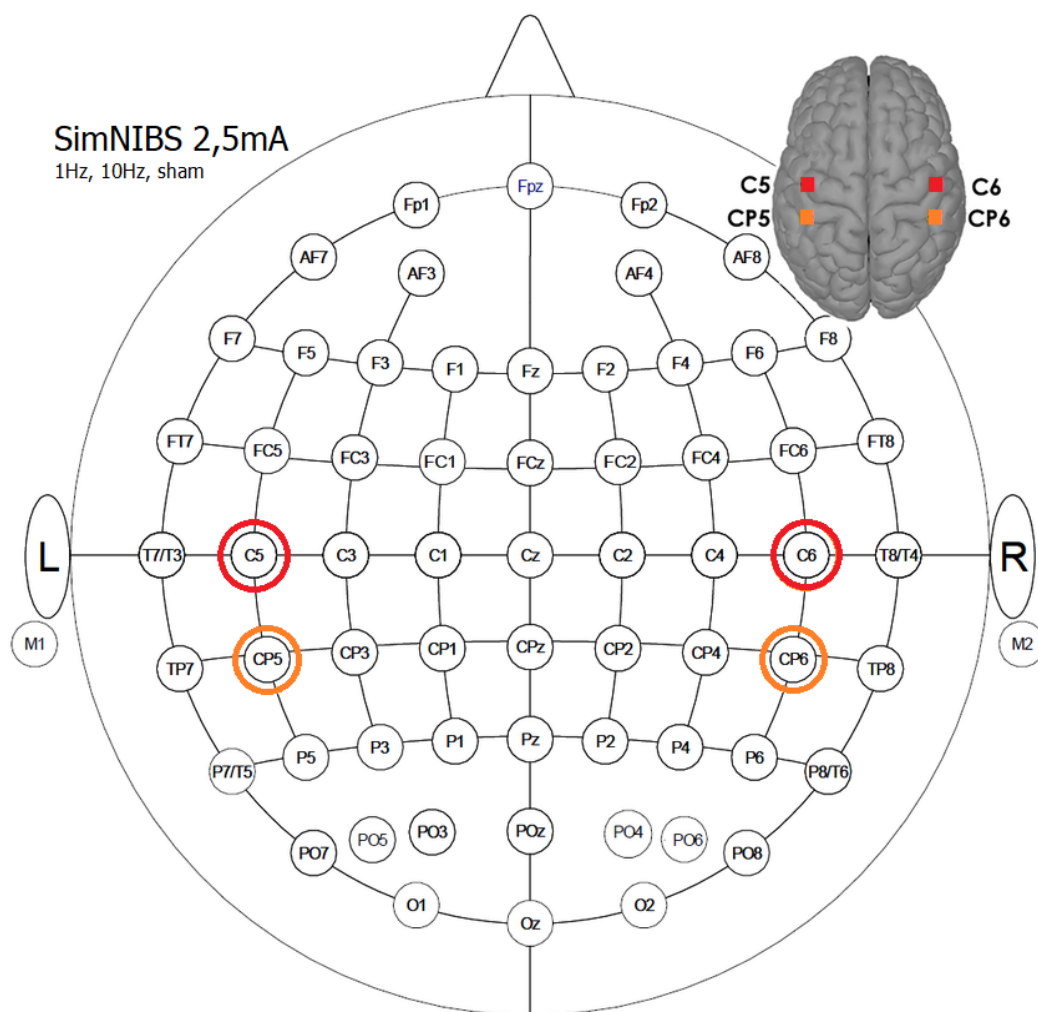


Fig. 11 – Rappresentazione schematica del posizionamento degli elettrodi su cuffia tACS con canali induttori C5, C6, CP5, CP6 e monitoraggio EEG su 32 canali.

L'intera procedura sperimentale ha previsto una durata di circa un'ora a soggetto tra preparazione, monitoraggio e svestizione. Lo studio è stato

condotto su 39 soggetti sani, sotto la continua supervisione degli sperimentatori che si sono preoccupati di garantire la sicurezza ed il comfort dei partecipanti allo studio per tutta la sua durata.

3.3 Modalità di intervento

3.3.1 Stimolazione elettrica transcranica a corrente alternata

La stimolazione elettrica transcranica a corrente alternata tACS è stata erogata tramite un apparato di neurostimolazione ibrido EEG/tES di tipo Starstim®, Neuroelectrics®, con connessione via Bluetooth ad un computer destinato al controllo e alla raccolta di questi dati biometrici. Sono stati impiegati elettrodi ibridi di tipo NG Pistim, costituiti da un nucleo sintetizzato di Ag/AgCl e diametro di 12mm, avvitabili su una base di contatto circolare di circa 3,14cm². Gli elettrodi sono stati poi collocati sulla testa dei soggetti tramite una cuffia da EEG in neoprene da 32 canali, predisposta secondo il sistema internazionale 10-20.

La cute dei soggetti è stata preparata tramite delle leggere operazioni di scrub dello scalpo ed in seguito effettuando applicazioni di soluzione fisiologica sterile (NaCl 0,9%) e gel conduttore, nell'area sottostante a ciascun elettrodo, in modo da ridurre le resistenze da contatto ed evitare sensazioni cutanee spiacevoli. Le impedenze sono state mantenute costantemente al di sotto dei 20 kΩ durante l'intera procedura.

3.3.2 Monitoraggio EEG durante la stimolazione tACS

Nel corso di questo studio, oltre alle misure soggettive (VAS) e fisiologiche (GSR, HRV), sono state eseguite anche delle registrazioni elettroencefalografiche (EEG) per ciascuno dei soggetti in concomitanza con la stimolazione tACS. L'idea è che l'EEG possa essere in grado di fornire un ulteriore indice diretto dell'attività cerebrale oscillatoria, permettendo di osservare, seppur indirettamente, in che modo la stimolazione a differenti frequenze sia in grado di influenzare i ritmi neuronali, il *brain entrainment*, e la modulazione dell'attività corticale, riducendo il rischio che i risultati possano essere distorti da aspettative soggettive o bias cognitivi.

3.3.3 Stabilità del segnale EEG e gestione degli artefatti durante la tACS

Registrare l'EEG durante l'erogazione della tACS non è banale, perché la corrente alternata applicata introduce artefatti di ampiezza molto robusti, rispetto ai segnali EEG cerebrali che stiamo tentando di captare. Tuttavia la letteratura ha dimostrato che è possibile configurare esperimenti di tACS e EEG simultanei, a patto di adottare precauzioni tecniche specifiche come l'utilizzo di elettrodi adeguati (vedi cap.3.3), un campionamento ad alta frequenza e un riferimento stabile (Fehér & Morishima, 2016). Il sistema di stimolazione utilizzato nello studio, ha permesso di eseguire le rilevazioni tramite dei metodi proprietari per la rimozione/attenuazione degli artefatti indotti dalla tACS, come ad esempio l'uso di trasformate empiriche d'onda (*Empirical Wavelet Transform, EWT*) in combinazione con metodi di separazione di sorgenti (*Blind Source Separation, BSS*) come l'analisi delle componenti principali (*Principal Component Analysis, PCA*), l'analisi vettoriale indipendente (*Independent Vector Analysis, IVA*) e l'analisi canonica di correlazione multiset (*Multiset Canonical Correlation Analysis, MCCA*), utili ad isolare il segnale cerebrale da quello artefattuale (Yan et al., 2020). Infine tramite tecniche di sottrazione del segnale stimolatorio (*Signal-Space Projection, SSP*), scalato e spostato di fase, oltre all'utilizzo di filtri spaziali integrati progettati appositamente è stato possibile sopprimere gli artefatti più grossolani mantenendo intatto il segnale cerebrale reale (Voskuhl et al., 2020).

3.3.4 Modellizzazione biofisica

Per la configurazione degli elettrodi è stato utilizzato un software di simulazione SimNIBS che utilizza un modello tridimensionale dettagliato del cervello adulto per stimare la distribuzione della corrente elettrica e calcolare in maniera realistica il campo elettrico indotto dalle tecniche NiBS, in accordo con le raccomandazioni metodologiche (Lefaucheur et al., 2017). Le regioni bersaglio sono state identificate nella corteccia parieto insulare vestibolare (PIVC) con le seguenti coordinate MNI: $x=-43$, $y=-14$, $z=17$

(sinistra); $x=-40$, $y=-14$, $z=18$ (destra) e nella corteccia insulare posteriore (PIC) con le seguenti coordinate MNI: $x=-43$, $y=-36$, $z=23$ (sinistra); $x=58$, $y=-34$, $z=17$ (destra).

In base ai risultati della stimolazione, quattro elettrodi sono stati posizionati nelle sedi C5, CP5, C6 e CP6 (sistema 10-20, figura 12). L'intensità delle correnti e le fasi di stimolazione sono state impostate come segue:

CP5: 1,35 mA, fase 0°

CP6: 1,35 mA, fase 180°

C5: 1,15 mA, fase 0°

C6: 1,15 mA, fase 180°

L'intensità complessiva della corrente erogata è stata di 2,5 mA.

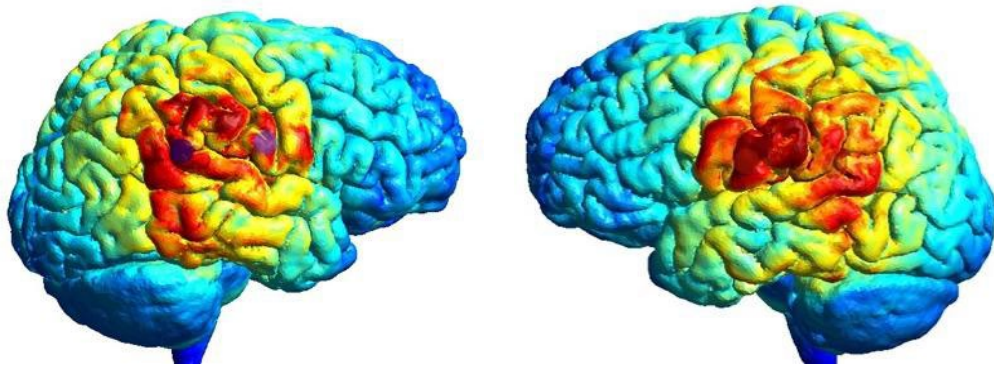


Fig. 12 – Rappresentazione delle regioni bersaglio: Corteccia parieto-insulare-vestibolare (PIVC) e corteccia insulare posteriore (PIC).

3.3.5 Sensazioni soggettive durante la stimolazione

Durante ognuna delle 4 task di attività già descritte nel capitolo 3.2, sono stati invitati i soggetti ad esprimere una personale valutazione di vertigine rilevata, tramite una scala visuale analogica (VAS) con un punteggio da 0 a 10, dove il valore di 0 esprimeva nessuna vertigine e 10, la più forte sensazione di vertigine rilevata.

Veniva inoltre invitato il soggetto ad esprimere in ogni fase dell'esperimento, sensazioni di ogni genere, come ad esempio ansia, perdita di equilibrio, perdita di coscienza, euforia, alterazioni visive o altro.

3.4 Criteri di valutazione

3.4.1 vHISS

La valutazione della presenza o della relativa gravità dei sintomi vertiginosi nei soggetti studiati è stata effettuata mediante il vHISS, un test clinico validato per la misurazione soggettiva dell'impatto della vertigine sulla vita quotidiana e sulle funzioni senso-motorie correlate (Kapfhammer et al., 2015a). Il vHISS è concepito per distinguere tra sintomi di vertigini episodiche o croniche, fornendo una valutazione quantitativa dei sintomi percepiti dal soggetto in diversi contesti.

Il questionario comprende 10 sezioni con oltre 30 item (figura 9), in grado di indagare eventuali sintomi che vanno dall'instabilità posturale, al disorientamento spaziale, includendo la nausea e la difficoltà di percezione del vuoto o di stimoli visivi complessi. Ogni item viene valutato su una scala likert a 5 punti dove il risultato di 0 fornisce un esito senza sintomi, fino a 4 che identifica un sintomo grave, permettendo di ottenere un punteggio globale che riflette l'impatto della vertigine sul approccio al quotidiano e suddividere i soggetti analizzati applicando dei pesi valutativi diversi in fase di stimolazione.

3.4.2 Scelta del vHISS come pre-test:

Le motivazioni che ci hanno spinto a scegliere di pre-valutare i soggetti studio tramite il vHISS sono sostanzialmente 3:

- Sensibilità clinica (Kapfhammer et al., 2015b): il vHISS consente di rilevare sia vertigini subcliniche che manifestazioni di vertiginosità grave, garantendo l'esclusione di soggetti con assenza di sintomatologia cronica, riducendo il rischio di contaminazione dei dati dovuta a condizioni precedenti.
- Completezza multidimensionale: il questionario indaga sia aspetti fisiologici (instabilità posturale, nausea, ecc.) che aspetti cognitivi e psicologici (ansia, evitamento, ecc.), fornendo una panoramica completa dello stato vestibolare del soggetto in analisi (Yardley, 2025).

- Compatibilità con studi di neuromodulazione (Bulteau et al., 2022): la misura soggettiva dei sintomi mediante questionari validati, rappresenta un requisito determinante per correlare gli effetti della stimolazione tACS, con differenze sulla valutazione della percezione del rischio e della paura dell'altezza, come verificato anche in studi precedenti di (Krause et al., 2019).

3.4.3 Struttura del test e somministrazione

Il vHISS è uno strumento validato per la quotazione della severità dell'intolleranza visiva alle altezze, condizione causata da instabilità posturale e marcato disagio all'esposizione agli stimoli visivi in quota, in assenza di acrofobia (Huppert et al., 2017). Il test è stato somministrato in modalità *pre*, ossia prima di ogni esposizione VR o stimolazione tACS. Con questo approccio è stato possibile ottenere un quadro basale dello stato vestibolare dei soggetti, aiutando gli sperimentatori a decidere anche il tipo di stimolazione da attribuire. La stimolazione è avvenuta in ambiente tranquillo e controllato dagli sperimentatori, con assegnazione di istruzioni chiare e standardizzate ai soggetti, al fine di garantire una comprensione uniforme dei *task* assegnati a tutti i partecipanti. Ciascun soggetto ha compilato il questionario autonomamente, mentre un ricercatore era sempre disponibile a chiarire dubbi o interpretazioni ambigue, minimizzando gli errori e i bias di compilazione. La redazione del pre-test ha richiesto una media che è variata dai 10 ai 15 minuti per soggetto.

3.4.4 Dettaglio del questionario

Il questionario inizia con una domanda filtro dicotomica ("*Have you already experienced vHI while looking from a height?*") che funge da criterio di prosecuzione al test, ma non di inclusione/esclusione all'ingaggio del soggetto.


- Sezione di valutazione dell'impatto: i primi sei item quantificano l'impatto della vHI su alcune dimensioni della vita quotidiana. Questa sezione consente di identificare la persistenza ed il decorso del

disturbo, elementi fondamentali per differenziare un disturbo transitorio da una condizione stabile o significativa dal punto vista clinico (fig. 13).

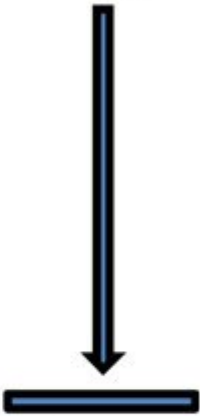
Visual Height Intolerance Severity Scale (vHISS)

Question
 Have you already experienced vHI while looking from a height? (distressing instability when standing or moving)

Yes No



Continue



Finished

Continue to fill out the rest of the questionnaire only if you answered "yes."

1. Because of your vHI, how much difficulty did you recently have doing sports?	0 <input type="checkbox"/>	No difficulty
	1 <input type="checkbox"/>	Any difficulty (a little/moderately/quite a lot/very much)
<hr/>		
2. Because of your vHI, how much difficulty did you recently have in your daily activities?	0 <input type="checkbox"/>	No difficulty
	1 <input type="checkbox"/>	A little
	2 <input type="checkbox"/>	Moderately/quite a lot/very much
<hr/>		
3. Because of your vHI, how much is your quality of life affected?	0 <input type="checkbox"/>	Not at all
	1 <input type="checkbox"/>	A little
	2 <input type="checkbox"/>	Moderately/quite a lot/very much
<hr/>		
4. I have vHI when exposed to heights	0 <input type="checkbox"/>	... occasionally
	1 <input type="checkbox"/>	... often/frequently/always
<hr/>		
5. Now I have vHI that is ...	0 <input type="checkbox"/>	... less strong than before
	1 <input type="checkbox"/>	... just as strong as before
	2 <input type="checkbox"/>	... stronger than before
<hr/>		
6. I have/had vHI for longer than 6 months	0 <input type="checkbox"/>	No
	1 <input type="checkbox"/>	Yes

Fig. 13 – L'immagine mostra la prima sezione del pre-test somministrato ai soggetti in analisi. Attività sportiva (item 1), attività quotidiane (item 2), qualità di vita (item 3), frequenza dei sintomi in presenza di altezze (item 4), andamento temporale dei sintomi (item 5), crucialità della cronicità >6 mesi (item 6).

- Sezione sintomi e Acrofobia: nelle due liste che seguono (lista A e B), viene richiesto al soggetto di indicare sintomi corporei percepiti in altezza (agitazione, instabilità, nausea, paura, sudorazione) e questo risulta cruciale al fine di esplorare la componente vegetativa tipica dell'attivazione del sistema nervoso autonomo e permette di distinguere i casi di semplice instabilità posturale da quelli caratterizzati da risposte fobiche generalizzate (lista A). La lista B invece ci permette di includere i contesti ambientali che inducono il vHI (scale, balconi, tetti, ski-lift, arrampicata, ecc.). Il test in questa sezione ci permette di reperire informazioni sul grado di generalizzazione del disturbo e la valutazione della progressione da pochi stimoli scatenanti, a una molteplicità di contesti, indicatori di un disturbo più complesso e profondo. Infine la seconda parte si conclude con due domande relative all'acrofobia (item 9 e 10) che esplorano la presenza di paura estrema e le condotte di evitamento (fig.14). L'eventuale positività ad entrambi gli item, in combinazione con sintomi vegetativi, soddisfa i criteri del DSM-V per l'acrofobia (American Psychiatric Association, 2001).

List A

7. What *bodily* symptoms do you feel when exposed to heights? (multiple answers possible)

- a. Trembling
 - b. Palpitations
 - c. Inner agitation
 - d. Sweating/moist hands
 - e. Light-headedness
 - f. Postural (to-and-fro) dizziness
 - g. Weakness in the knees
 - h. Instability of stance and gait
 - i. Malaise/queasy feeling in the stomach
 - j. Oppression
 - k. Fearfulness
 - l. Mental image of falling
 - m. Gait disorder
 - n. Others
 - None of the above
-

List B

8. vHI is induced by my ... (multiple answers possible)

- Standing on or climbing up a tower
 - Standing on or walking over a bridge
 - Standing on or walking up steps
 - Standing on or climbing up a ladder
 - Standing on or walking on a balcony
 - Looking out of a window
 - Standing or walking on a scaffolding
 - Standing or walking on a roof
 - Riding on a carousel or a Ferris wheel
 - Riding in a ski lift or gondola
 - Hiking/mountain climbing
 - Rock climbing
 - Other situations. If yes, please name
 -
 -
-

Additional questions for the diagnosis of acrophobia

9. Do you feel very intense fear or extremely strong fear when exposed to heights? Yes No

10. I try in advance to avoid exposure to heights No Yes

Fig. 14 – L'immagine mostra la seconda sezione del pre-test somministrato ai soggetti in analisi. I trigger esposti in questa sezione forniscono informazioni riguardo al grado di generalizzazione del disturbo.

3.4.5 Modalità di scoring e rationale scientifico

La modalità di attribuzione del punteggio della vHISS non si limita alla semplice somma dei punteggi ottenuti dai sei item principali, ma integra le due dimensioni complementari di cui la lista A e B. In questo modo il punteggio riflette l'intensità soggettiva del disagio, insieme alla espressività corporea e al contesto. La struttura del punteggio non risponde solo alla logica di misurazione standardizzata, ma si propone come strumento in grado di rappresentare in modo organico il fenomeno analizzato e in grado di restituire rappresentazioni capaci di valutare le manifestazioni corporee, all'interno dello specifico ambiente di insorgenza. La scala di punteggi potenzialmente ottenibili può variare da 1 a 13, permettendo analisi statistiche e confronti sperimentali tra gruppi.

3.4.6 Criteri di valutazione e categorizzazione dei soggetti

I punteggi ottenuti dalla redazione del vHISS sono stati utilizzati per classificare i soggetti sani senza vertigine ed escludere gli *outlier* adottando una classificazione secondo quanto segue:

- Assenza di vertigine: punteggio vHISS ≤ 5 , indicativo di soggetti senza sintomi significativi
- Vertigine lieve: punteggio vHISS tra 6 e 15, soggetti con sintomi percepiti in modo occasionale
- Vertigine significativa: vHISS > 15 , soggetti esclusi dallo studio in quanto sintomatici

Questa categorizzazione ha permesso agli sperimentatori di standardizzare la popolazione sperimentale, garantendo che gli effetti della tACS osservati in fase di stimolazione ed esposizione VR, fossero attribuibili quanto più possibile alla modulazione corticale. Inoltre ha definito una classificazione chiara per una diagnosi di acrofobia (vHISS > 15) su 2 soggetti, di cui un uomo e una donna, che ha consentito di definirne l'esclusione dal protocollo.

3.4.7 Integrazione con le sessioni sperimentali

Il pre-test vHISS è stato integrato con le successive sessioni di tACS in realtà virtuale, permettendo agli sperimentatori di acquisire una *baseline* soggettiva da poter confrontare nelle rilevazioni di paura dell'altezza e sintomi vestibolari; le misure soggettive come la VAS o fisiologiche come la risposta galvanica (GSR) o la frequenza cardiaca (HR), sono state infatti successivamente interpretate alla luce dei punteggi vHISS individuali, permettendo una analisi di correlazione tra stato vestibolare basale e la risposta alla neuromodulazione (Krause et al., 2019).

3.4.8 Considerazioni e limiti metodologici

L'utilizzo del vHISS come pre-test ha rappresentato però anche un elemento critico per la validità interna dello studio, perché per quanto abbia permesso di escludere potenziali elementi confondenti, come l'inclusione di soggetti acrofobici o con vertigine cronica (che avrebbero potuto alterare la risposta tACS), fornito un criterio quantitativo per tracciare una *baseline* utile alla stratificazione e modellizzazione dei risultati finali e facilitato la riproducibilità e la standardizzazione del protocollo, ha evidenziato un limite molto rilevante riguardo alla mancanza di approfondimento dell'aspetto psicologico legato all'esposizione all'altezza. Infatti sebbene il vHISS includa alcuni item correlati all'ansia e alla percezione del rischio, tuttavia fornisce una valutazione parziale e non esaustiva delle componenti emotive e cognitive associate alla paura dell'altezza (Balaban & Jacob, 2001; C. M. Coelho & Wallis, 2010; Jacob et al., 1992).

In alcuni soggetti inclusi nello studio, i sintomi psicologici sono risultati più elevati rispetto a quanto previsto sulla base dei punteggi vHISS, suggerendo che l'impatto emotivo rappresentato dall'esposizione VR o dall'attesa della stimolazione elettrica, potrebbe essere stato catturato in modo sovrastimato o comunque non sintonizzato tramite un test psicologico più specifico di normalizzazione. Questo ha rappresentato forse il limite più importante, poiché la modulazione corticale tramite tACS può interagire non solo con i

circuiti vestibolari, ma anche con quelli limbici e corticali, coinvolti nell'ansia e nella paura contestuale (Wuehr et al., 2019).

La letteratura corrente sottolinea come la valutazione integrata tra sintomi vestibolari e psicologici, attraverso strumenti specifici come *l'Acrophobia Questionnaire* o il *Heights Interpretation Questionnaire*, possano fornire un quadro predittivo più puntuale riguardo alla risposta individuale ad esposizioni all'altezza in VR o alla somministrazione di correnti elettriche (Cohen, 1977; Steinman & Teachman, 2011). In futuro l'integrazione di tali strumenti potrebbe consentire di distinguere in maniera più specifica l'effetto diretto della tACS sui circuiti vestibolari, rispetto ad eventuali modificazioni legate a fattori psicologici, andando a migliorare l'interpretazione e la precisione dei risultati sperimentali in questo campo.

4 RISULTATI

4.1 Introduzione ai risultati

L'obiettivo principale di questa ricerca è stato quello di indagare se la tACS, applicata alla corteccia vestibolare, possa neuro-modulare la risposta fisiologica e comportamentale alla paura delle altezze, valutando le risposte ottenute in seguito ad un compito immersivo di simulazione del vuoto in un ambiente di realtà virtuale.

Per cogliere la complessità di tale fenomeno è stato adottato un duplice approccio operativo: da un lato l'analisi dei punteggi soggettivi riportati dai partecipanti, raccolti tramite una VAS (Wood et al., 2022), dall'altra la registrazione degli indici fisiologici e in particolar modo la GSR (Weiß et al., 2020), come misura dell'attivazione del sistema nervoso autonomo. Questa strategia integrata ha consentito agli sperimentatori di mettere a confronto la dimensione esperienziale, con quella neurofisiologica, riducendo il rischio di interpretazioni parziali.

Un ulteriore elemento di interesse ha riguardato la distinzione tra soggetti con vertigine lieve (L-vHI: Low - visual Height Intolerance) e i soggetti con vertigine marcata (H-vHI: High - visual Height Intolerance). Tale variabile individuale si è configurata come un potenziale moderatore degli effetti della stimolazione; la letteratura ha infatti dimostrato come la suscettibilità alla vertigine rifletta differenze riguardo all'elaborazione multisensoriale vestibolare e visiva che possono andare ad influenzare e in taluni casi potenziare, la risposta degli stimoli ansiogeni durante un compito di esposizione all'altezza, anche se in realtà virtuale (Ribé-Viñes et al., 2025). Alla luce di queste premesse, nelle sezioni che seguono verranno presentati i risultati relativi ai punteggi di vHISS, VAS e GSR.

4.2 Caratteristiche del campione

Il campione incluso nello studio era costituito da soggetti adulti sani reclutati secondo criteri che prevedevano l'assenza di patologie neurologiche o psichiatriche maggiori e la diretta consensualità a sottoporsi a procedure di

esperienza immersiva in realtà virtuale. La distribuzione dei partecipanti è stata bilanciata in modo che si potessero includere sia soggetti con una bassa intolleranza visiva alle altezze (L-vHI) che soggetti che presentavano una intolleranza marcata, non acrofobici (H-vHI), in linea con l'obiettivo di testare il potenziale ruolo moderatore di questa variabile individuale alla tACS. Per ogni soggetto è stato assegnato un ID univoco e anonimo, riconducibile solo dal PI dello studio. La matrice di riconducibilità ai soggetti è elaborata tramite un software certificato, nel quale è stata programmata la distruzione del legame dato/soggetto entro la fine dell'anno di redazione di questa tesi. Nessun dato esposto in questo studio ha caratteristiche tali da renderlo retro riconducibile al soggetto, in assenza della matrice di riconducibilità. Per dati anagrafici e punteggio al questionario vHI vedi tabella 1.

vHIss						
#	età	sexso	Condizione	test VHI	Gravità sintomi: 0-1: nessuna (1); 2-3: lieve (2); 3,5-5: moderata (3); 6-7: grave (4)	H-vHI in base al punteggio della colonna precedente: 1-2 no; 3-4: sì
1	48	M	1 Hz	0	1	L-vHI
2	44	F	1 Hz	5	4	H-vHI
3	59	M	10 Hz	3	2	L-vHI
4	49	M	1 Hz	3	2	L-vHI
5	35	M	sham	0	1	L-vHI
6	47	M	sham	4	3	H-vHI
7	41	M	10 Hz	3	2	L-vHI
8	38	M	10 Hz	0	1	L-vHI
9	41	F	sham	0	1	L-vHI
10	42	F	10 Hz	3,5	3	H-vHI
11	32	F	1 Hz	3	2	L-vHI
12	39	F	1 Hz	0	1	L-vHI
13	42	F	10 Hz	4,5	4	H-vHI
14	44	F	1 Hz	0	1	L-vHI
15	27	M	1 Hz	2,5	2	L-vHI
16	43	F	sham	4	4	H-vHI
17	27	F	10 Hz	4,5	4	H-vHI
18	27	F	1 Hz	0	1	L-vHI
19	27	F	1 Hz	0	1	L-vHI
20	28	F	10 Hz	3	2	L-vHI
21	22	F	sham	0	1	L-vHI
22	37	F	10 Hz	4	3	H-vHI
23	31	M	10 Hz	2	2	L-vHI
24	33	M	1 Hz	2,5	3	H-vHI
25	40	M	1 Hz	3,5	3	H-vHI
26	27	F	1 Hz	0	1	L-vHI
27	33	F	sham	2	2	L-vHI
28	33	F	1 Hz	5	4	H-vHI
29	31	M	10 Hz	1,5	3	H-vHI
30	27	F	1 Hz	2	2	L-vHI
31	43	F	10 Hz	3	2	L-vHI
32	40	F	1 Hz	2,5	2	L-vHI
33	35	F	10 Hz	4	3	H-vHI
34	28	F	sham	0	1	L-vHI
35	25	F	1 Hz	3	2	L-vHI
36	26	M	sham	0	1	L-vHI
37	27	F	10 Hz	2	3	H-vHI
38	48	M	sham	3	2	L-vHI
39	59	M	sham	0	1	L-vHI

Condizione 1 Hz (n = 16)

Età media = 35.1 anni (DS = 8.3; range 25–49)

VHI medio = 2.0 (DS = 1.79; range 0–5)

Gravità media = 2.0 (DS = 1.03; range 1–4)

Condizione 10 Hz (n = 13)

Età media = 37.0 anni (DS = 8.9; range 27–59)

VHI medio = 2.92 (DS = 1.29; range 0–4.5)

Gravità media = 2.62 (DS = 0.87; range 1–4)

Condizione sham (n = 10)

Età media = 38.2 anni (DS = 11.5; range 22–59)

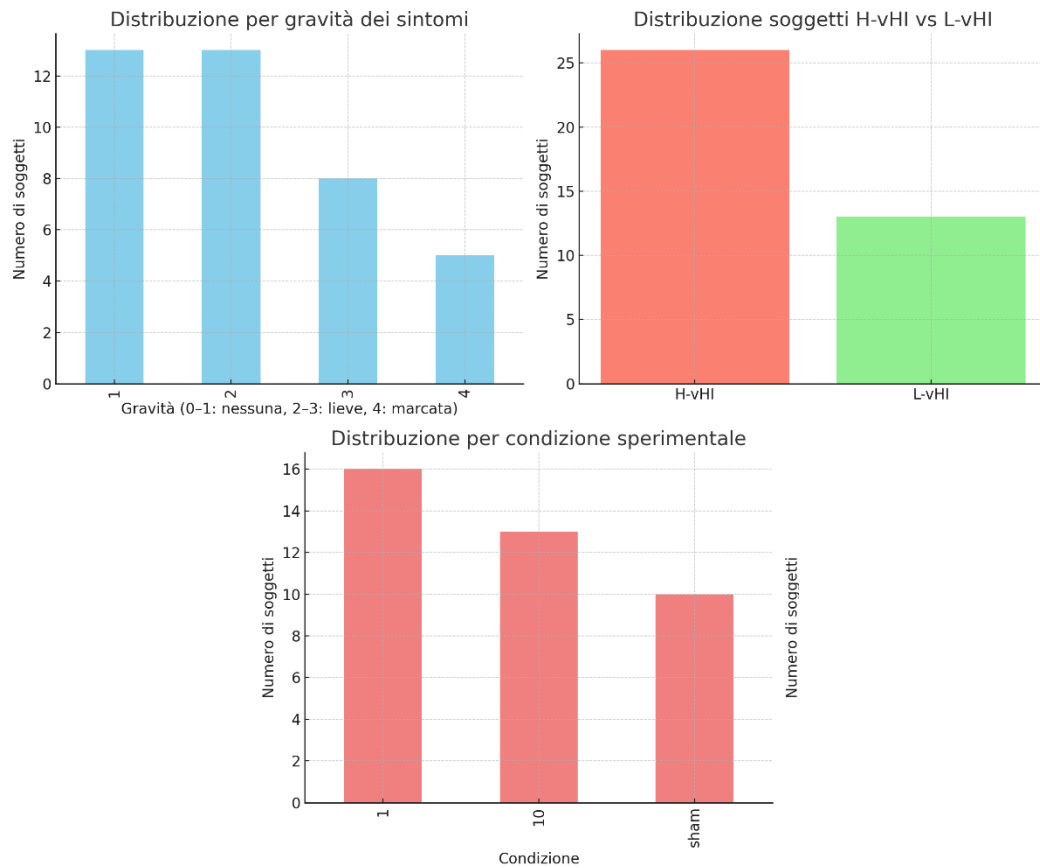
VHI medio = 1.3 (DS = 1.77; range 0–4)

Gravità media = 1.7 (DS = 1.06; range 1–4)

Tab. 1 – La tabella mostra il set di raccolta dei dati per ciascun soggetto, indicando condizione sperimentale, punteggio vHI e categorizzazione (L-vHI, H-vHI). Da una prima analisi è possibile osservare che il gruppo 10Hz è leggermente più anziano e la variabilità è più alta nel gruppo sham. Nel gruppo 1Hz la deviazione standard risulta più elevata per i punteggi vHI.

Analizzando i punteggi ottenuti dal questionario vHISS, in relazione alle condizioni di stimolazione e al punteggio composto e totale della valutazione della vertigine è stato possibile classificare i partecipanti in fasce

di gravità sintomatologica (grafico 1): nessuna, lieve (associati all'etichetta comune L-vHI) e marcata (associati all'etichetta comune H-vHI).



Graf. 1 – I grafici mostrano la distribuzione del campione analizzato in questo capitolo

Questa categorizzazione ha permesso di descrivere in modo più accurato l'eterogeneità del campione ed esplorare come l'esperienza in realtà virtuale e/o la stimolazione possa avere effetti differenziati a seconda del livello di vulnerabilità individuale.

Di seguito (tabella 2) vengono mostrati i risultati riferiti ai soggetti che hanno partecipato alle diverse condizioni sperimentali, distinti in base alla frequenza di stimolazione e al sottogruppo di appartenenza. Come atteso in tutte le condizioni si osserva un incremento dei punteggi di vertigine durante la stimolazione immersiva rispetto al pre-test. Tuttavia le differenze tra condizioni e sottogruppi rivelano pattern interessanti.

	PRE - NO STIM			DURING		
	Vertigine	Sensazione	Valore Sensazione	Vertigine	Sensazione	Valore Sensazione
1 Hz	0,12		0,35	6,47		2,29
	0,33		1,00	2,18		1,05
	0,05		0,15	0,33		0,16
10 Hz	0,14		0,64	5,86		2,43
	0,53		1,28	3,55		1,16
	0,08		0,19	0,53		0,17
Sham	0,25		0,00	5,50		2,17
	0,62		0,00	3,34		1,27
	0,09		0,00	0,50		0,19
	PRE - NO STIM			DURING		
	Vertigine	Sensazione	Valore Sensazione	Vertigine	Sensazione	Valore Sensazione
1 Hz - L-vHI	0,00		0,00	6,00		2,23
	0,00		0,00	2,04		1,09
	0,00		0,00	0,31		0,16
1 Hz - H-vHI	0,50		1,50	8,00		2,50
	0,58		1,50	2,16		1,00
	0,09		0,23	0,33		0,15
10 Hz - L-Vhi	0,00		0,43	3,86		2,29
	0,00		1,13	3,13		1,25
	0,00		0,17	0,47		0,19
10 Hz - H-vHI	0,29		0,86	7,86		2,57
	0,76		1,46	2,85		1,13
	0,11		0,22	0,43		0,17
Sham - L-vHI	0,00		0,00	5,13		2,00
	0,00		0,00	3,52		1,41
	0,00		0,00	0,53		0,21
Sham - H-vHI	0,75		0,00	6,25		2,50
	0,96		0,00	3,30		1,00
	0,14		0,00	0,50		0,15

Tab. 2 – La tabella mostra una prima elaborazione dei dati raccolti in tabella 1, con un confronto tra gli step PRE e POST, discussi nel capitolo 3.2 Procedura sperimentale

Il punteggio di vertigine aumenta in modo consistente (da 0.12 a 6.47) nelle condizioni di stimolo a 1 Hz e la distinzione nei sottogruppi evidenzia un incremento particolarmente marcato negli H-vHI (da 0.50 a 8.00), confermando l'effetto disturbante, mentre nei L-vHI l'aumento è meno estremo (da 0.00 a 6.00). Nella condizione a 10 Hz si evidenziano valori iniziali bassi (0.14) e un incremento durante la stimolazione (5.86), ma meno pronunciato rispetto a 1Hz. Nei sottogruppi si osserva che i L-vHI partono da valori pari a zero per arrivare a 3.86, mentre i H-vHI partono da valori di 0.29 fino a raggiungere 7.86. questo andamento suggerisce un effetto modulante, soprattutto nei soggetti meno vulnerabili. La condizione sham invece mostra un incremento intermedio (da 0.25 a 5.50), mentre nei sottogruppi i L-vHI vanno da 0.00 a 5.13, mentre i H-vHI da 0.75 a 6.25. i valori risultano quindi più alti della 10 Hz nei L-vHI a conferma del potenziale effetto protettivo di stimolazione. Analogamente anche i valori riferiti alla sensazione mostrano pattern sovrapponibili con punteggi più elevati per le condizioni a 1 Hz, intermedi per la sham e una risposta più contenuta per i soggetti stimolati a 10 Hz.

4.3 Analisi dei punteggi soggettivi (VAS)

I dati raccolti sono stati analizzati distinguendo tre fasi temporali su 4, presentate nel capitolo 3.2:

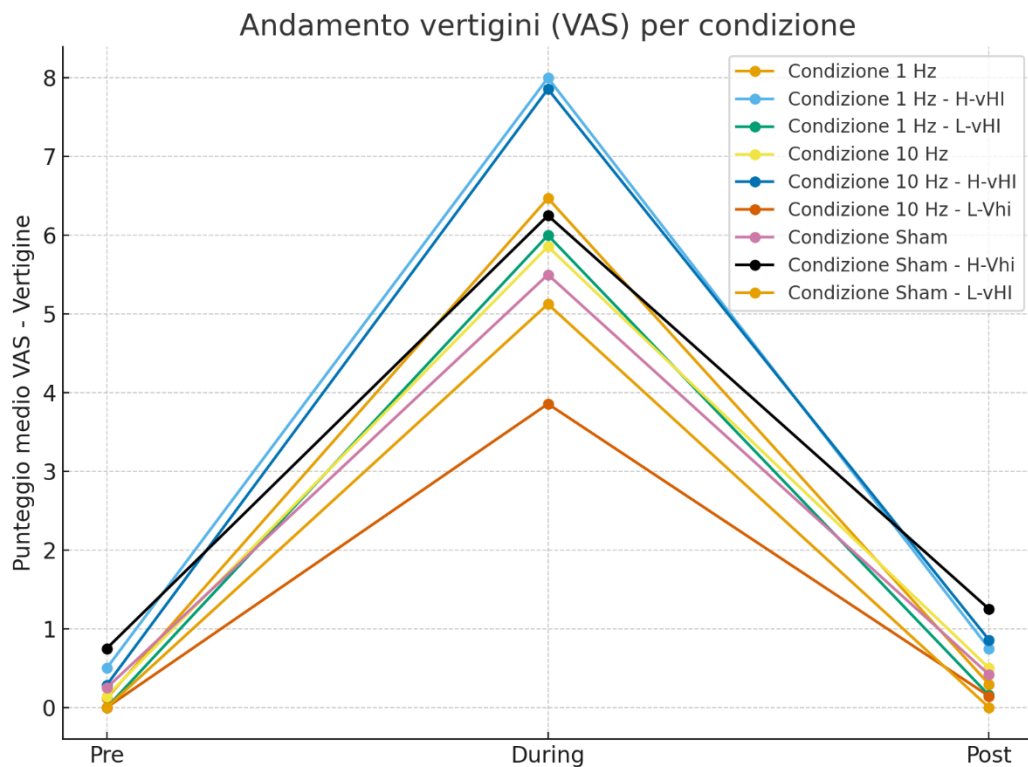
1. PRE o REST: fase pre-stimolazione (basale)
5. STIMPLANK: fase di stimolazione (1, 10 Hz o sham) più esecuzione del compito
6. POST o REST: fase di valutazione finale senza stimolazione

Le variabili considerate hanno incluso il monitoraggio dei punteggi di vertigine in valori da 1 a 10 e varie, aggiuntive sensazioni ansiose o propriocettive rilevate durante il compito (tabella 3).

VAS Plank							
#	età	sexo	Condizione	REST - 5min	STIMPLANK - 5min	REST - 5min	H-vHI: 1-2: no; 3-4: sì
1	48	M	1 Hz	0	4	0	L-vHI
2	44	F	1 Hz	1	5	0	H-vHI
3	59	M	10 Hz	0	5	0	L-vHI
4	49	M	1 Hz	0	6	1	L-vHI
5	35	M	sham	0	4	0	L-vHI
6	47	M	sham	1	4	1	H-vHI
7	41	M	10 Hz	0	0	0	L-vHI
8	38	M	10 Hz	0	4	0	L-vHI
9	41	F	sham	0	0	0	L-vHI
10	42	F	10 Hz	0	10	0	H-vHI
11	32	F	1 Hz	0	5	0	L-vHI
12	39	F	1 Hz	0	6	0	L-vHI
13	42	F	10 Hz	0	10	2	H-vHI
14	44	F	1 Hz	0	6	0	L-vHI
15	27	M	1 Hz	0	3	0	L-vHI
16	43	F	sham	0	10	0	H-vHI
17	27	F	10 Hz	0	8	0	H-vHI
18	27	F	1 Hz	0	5	0	L-vHI
19	27	F	1 Hz	0	10	1	L-vHI
20	28	F	10 Hz	0	3	0	L-vHI
21	22	F	sham	0	2	0	L-vHI
22	37	F	10 Hz	2	7	2	H-vHI
23	31	M	10 Hz	0	3	1	L-vHI
24	33	M	1 Hz	0	4	0	H-vHI
25	40	M	1 Hz	1	10	0	H-vHI
26	27	F	1 Hz	0	7	0	L-vHI
27	33	F	sham	0	6	0	L-vHI
28	33	F	1 Hz	0	9	0	H-vHI
29	31	M	10 Hz	0	8	0	H-vHI
30	27	F	1 Hz	0	5	0	L-vHI
31	43	F	10 Hz	0	3	0	L-vHI
32	40	F	1 Hz	0	8	0	L-vHI
33	35	F	10 Hz	0	2	0	H-vHI
34	28	F	sham	0	5	0	L-vHI
35	25	F	1 Hz	0	8	0	L-vHI
36	26	M	sham	0	8	0	L-vHI
37	27	F	10 Hz	0	6	1	H-vHI
38	48	M	sham	0	10	0	L-vHI
39	59	M	sham	0	8	0	L-vHI

Tab. 3 – Rilevazione dati VAS nelle fasi del protocollo, per condizione.

Nel grafico 2 viene indicato l'andamento medio dei punteggi della VAS nelle 3 fasi temporali principali, per condizione di stimolazione. Come atteso, in tutte le condizioni si osserva un chiaro incremento del punteggio VAS, specialmente nella fase 2, indice di una maggiore percezione soggettiva della vertigine in concomitanza con l'esposizione all'altezza virtuale (grafico 2).



Graf. 2 – Il grafico mostra come i soggetti L-vHI riportino punteggi significativamente più bassi in condizione 10Hz rispetto sia alla 1Hz ($p=0.023$) sia agli H-vHI a 10Hz ($p=0.006$), con un trend migliorativo anche rispetto alla sham. Negli H-vHI invece i punteggi restano elevati e non si osservano differenze significative tra le condizioni di stimolazione. Barre di errore = \pm SE.

Questo innalzamento rappresenta una fisiologica quanto attesa risposta al compito, confermando la validità ecologica del paradigma sperimentale. Di seguito vengono riportate le analisi effettuate nel punteggio della VAS nella fase "During".

Abbiamo analizzato il punteggio della VAS nel time point During tramite un'analisi della varianza ad una via (one-way ANOVA) comparando la risposta VAS tra le varie stimolazioni (fattore within "Stim": 1 Hz, 10 Hz, sham) tra i due gruppi (fattore between "vHI": L-vHI e H-vHI). L'analisi ha

evidenziato un effetto principale significativo del fattore vHI sui punteggi VAS ($F(1,33)=5.46$, $p= 0.026$) – (Tabella 4). Non sono state rilevate interazioni tra fattore Stim e vHI ($F(2,33)=1.41$, $p= 0.258$).

ANOVA - VAS

	Somma dei Quadrati	gdl	Media Quadratica	F	p
vHI	36.8	1	36.77	5.460	0.026
Stim	12.9	2	6.44	0.956	0.395
vHI * Stim	19.0	2	9.51	1.413	0.258
Residui	222.2	33	6.73		

Tab. 4 – L’analisi mostra un effetto principale significativo del fattore vHI ($p=0.026$), con punteggi più elevati negli H-vHI rispetto ai L-vHI. Non emergono effetti significativi per la stimolazione né per l’interazione vHI x Stim.

Le analisi post-hoc effettuate sul tipo di stimolazione indicano che i soggetti H-vHI riportavano valori più elevati rispetto ai L-vHI ($p=.026$) – (tabella 5).

Confronti Post Hoc - vHI

Confronto						
vHI	vHI	Differenza Media	SE	gdl	t	p
H-vHI	- L-vHI	-2.28	0.974	33.0	-2.34	0.026

Nota. I confronti sono basati sulle medie marginali stimate

Tab. 5 – I soggetti H-vHI hanno riportato punteggi VAS significativamente superiori rispetto ai L-vHI ($p=0.026$), confermando la differenza tra i due gruppi.

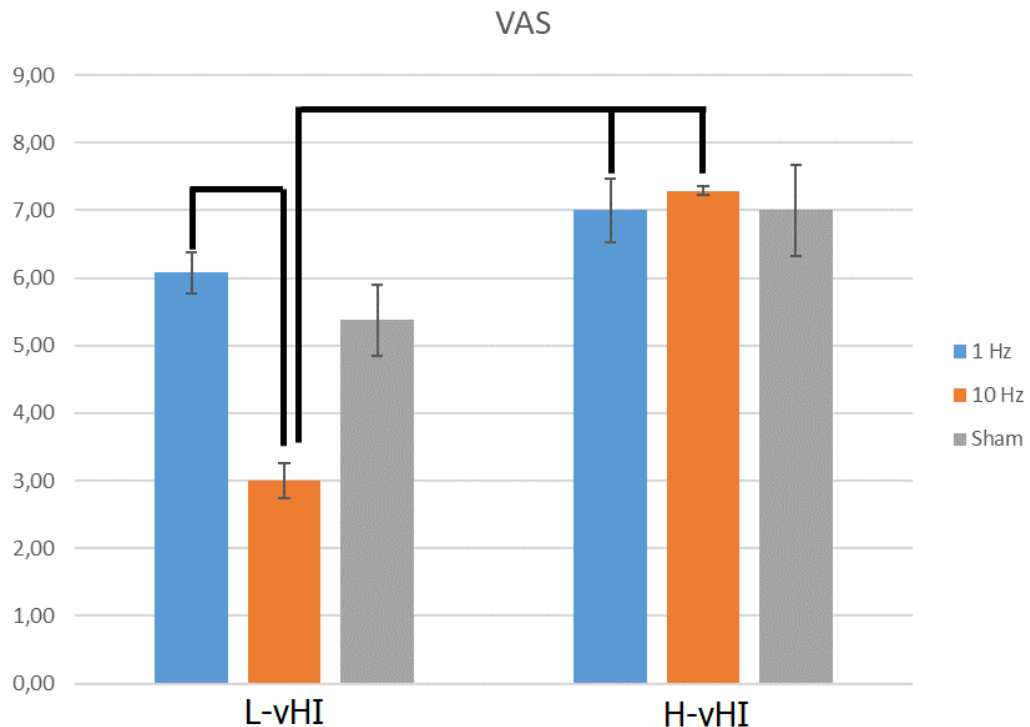
Nonostante l’assenza di un’interazione tra i fattori vHI e Stim abbiamo condotto i post-hoc dell’interazione per verificare l’andamento della VAS tra le varie stimolazioni mantenendo separati i gruppi L-vHI e H-vHI.

In effetti, dai post-hoc abbiamo rilevato una differenza significativa della VAS con una stimolazione a 10 Hz, rispetto alla stimolazione ad 1 Hz nel solo gruppo L-vHI, con sintomatologia vertiginosa riferita come minore con la stimolazione a 10 Hz ($p = .023$). Inoltre, nel gruppo L-vHI, la stimolazione a 10 Hz dà un tipo di sintomatologia vertiginosa più lieve rispetto al gruppo H-vHI se i soggetti vengono stimolati sia ad 1 Hz, sia a 10 Hz ($p = .023$; $p = .006$) ed un trend verso la significatività quando vengono stimolati con un protocollo sham ($p = .068$) – (tabella 6, grafico 3).

		Confronto		Differenza Media	SE	gdl	t	p
vHI	Stim	vHI	Stim					
L-vHI	10	- L-vHI	1	-3.083	1.30	33.0	-2.376	0.023
		- L-vHI	sham	-2.375	1.40	33.0	-1.695	0.100
		- H-vHI	10	-4.286	1.44	33.0	-2.969	0.006
		- H-vHI	1	-4.000	1.68	33.0	-2.388	0.023
		- H-vHI	sham	-4.000	2.12	33.0	-1.888	0.068
		- H-vHI	sham	0.708	1.18	33.0	0.598	0.554
	1	- H-vHI	10	-1.202	1.23	33.0	-0.974	0.337
		- H-vHI	1	-0.917	1.50	33.0	-0.612	0.545
		- H-vHI	sham	-0.917	1.98	33.0	-0.463	0.647
		- H-vHI	10	-1.911	1.34	33.0	-1.423	0.164
		- H-vHI	1	-1.625	1.59	33.0	-1.023	0.314
		- H-vHI	sham	-1.625	2.05	33.0	-0.792	0.434
H-vHI	10	- H-vHI	1	0.286	1.63	33.0	0.176	0.862
		- H-vHI	sham	0.286	2.08	33.0	0.137	0.892
	1	- H-vHI	sham	9.99e-16	2.25	33.0	4.45e-16	1.000

Nota. I confronti sono basati sulle medie marginali stimate

Tab. 6 – I soggetti L-vHI con stimolazione a 10Hz hanno prodotto punteggi significativamente inferiori rispetto ai soggetti stimolati con 1Hz ($p=0.023$) e agli H-vHI a 10Hz ($p=0.006$), con un trend migliorativo anche rispetto alla sham. Negli H-vHI non sono emerse differenze significative tra le condizioni.



Graf.3 – Il grafico mostra i Punteggi VAS (0–10) durante la fase di esposizione in VR (StimPlank), suddivisi per condizione di stimolazione (1 Hz, 10 Hz e sham) e gruppo (H-vHI vs L-vHI). Nei soggetti L-vHI la stimolazione ha prodotto punteggi significativamente più bassi rispetto alla 1Hz ($P=0.023$) e agli H-vHI in 10 Hz ($p=0.006$), con un trend migliorativo rispetto alla condizione sham.

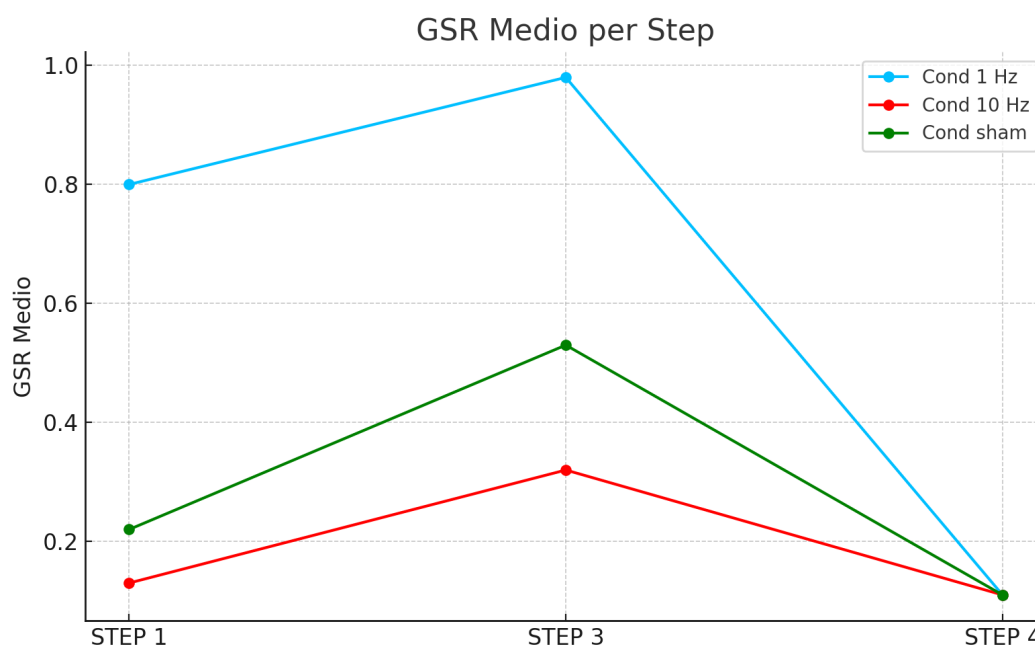
4.4 Analisi della risposta elettrodermica (GSR)

Nella tabella 7 che segue sono contenuti i risultati della GSR sono stati i suddivisi per condizioni sperimentali (1 Hz, 10 Hz, sham) e per ciascun soggetto vengono riportati i valori di GSR misurati nei tre diversi step descritti in precedenza. Nella tabella 4 vengono mostrati i risultati delle della GSR (media e deviazione standard), in funzione della stimolazione, nei vari step.

GSR						
#	età	sexo	Condizione	REST - 5min	STIMPLANK - 5min	REST - 5min
1	48	M	1 Hz	0,00	0,28	0,22
2	44	F	1 Hz	0,00	3,39	2,12
3	59	M	10 Hz	0,00	1,19	1,11
4	49	M	1 Hz	0,00	0,45	0,25
5	35	M	sham	0,00	0,80	0,36
6	47	M	sham	0,00	1,07	0,70
7	41	M	10 Hz	0,00	0,65	0,42
8	38	M	10 Hz	0,00	0,69	-0,93
9	41	F	sham	0,00	0,44	0,28
10	42	F	10 Hz	0,00	0,14	0,31
11	32	F	1 Hz	0,00	0,27	0,06
12	39	F	1 Hz	0,00	0,80	0,77
13	42	F	10 Hz	0,00	0,39	0,10
14	44	F	1 Hz	0,00	1,63	1,65
15	27	M	1 Hz	0,00	0,29	0,16
16	43	F	sham	0,00	-0,12	-0,03
17	27	F	10 Hz	0,00	0,23	0,14
18	27	F	1 Hz	0,00	0,40	0,21
19	27	F	1 Hz	0,00	0,76	0,48
20	28	F	10 Hz	0,00	0,32	0,14
21	22	F	sham	0,00	0,88	0,76
22	37	F	10 Hz	0,00	0,56	0,62
23	31	M	10 Hz	0,00	0,04	-0,01
24	33	M	1 Hz	0,00	0,73	0,08
25	40	M	1 Hz	0,00	0,43	0,42
26	27	F	1 Hz	0,00	0,07	0,53
27	33	F	sham	0,00	0,64	0,52
28	33	F	1 Hz	0,00	0,99	0,76
29	31	M	10 Hz	0,00	0,23	0,03
30	27	F	1 Hz	0,00	2,40	0,02
31	43	F	10 Hz	0,00	0,21	-0,04
32	40	F	1 Hz	0,00	0,31	0,34
33	35	F	10 Hz	0,00	0,31	0,27
34	28	F	sham	0,00	0,42	0,49
35	25	F	1 Hz	0,00	0,49	0,60
36	26	M	sham	0,00	0,34	0,44
37	27	F	10 Hz	0,00	1,34	1,74
38	48	M	sham	0,00	0,57	0,55
39	59	M	sham	0,00	2,44	0,91

Tab. 7 – Rilevazione dati GSR nelle fasi del protocollo, per condizione.

Nel grafico che segue (grafico 4), viene mostrata la risposta GSR divisa nei vari step (pre, pre-stim, stim, post) per condizione. La linea relativa al gruppo stimolato con correnti a 10 Hz si mantiene generalmente più bassa, confermando l'andamento più contenuto dell'attivazione autonoma rispetto alle altre condizioni, in particolare per la condizione a 1 Hz.



Graf.4 – Il grafico mostra che la stimolazione a 1Hz è associata a valori di GSR più elevati, con un picco atteso nello step 3 (esposizione all'altezza) e un successivo ritorno ai livelli basali per tutte e tre le condizioni. La condizione a 10Hz presenta invece un profilo contenuto con valori sistematicamente inferiori rispetto alle condizioni. La sham si colloca in posizione intermedia, con un incremento fisiologico allo step 3, ma meno accentuato rispetto alla 1Hz. Questo andamento rafforza l'effetto disturbante della 1Hz e quello modulante della 10Hz, già emersi nelle altre analisi.

Di nuovo, siccome il nostro interesse principale era come variasse la risposta nel time point *During*, abbiamo effettuato un'analisi per verificare la risposta della GSR tramite una one-way ANOVA comparando la risposta VAS tra le varie stimolazioni (fattore within "Stim": 1 Hz, 10 Hz, sham) tra i due gruppi (fattore between "vHI": L-vHI e H-vHI). L'analisi non ha mostrato un effetto principale, né interazioni tra le variabili, ma solo un trend verso la significatività del fattore "Stim" ($F(2,33)=1.45$, $p=0.163$). L'analisi con post hoc ha mostrato un trend verso una differenza statisticamente significativa

tra la stimolazione a 10 Hz e quella a 1 Hz ($p = .147$) a prescindere dal gruppo.

Confronti Post Hoc - Stim

Confronto						
Stim	Stim	Differenza Media	SE	gdl	t	Ptukey
10	1	-0.545	0.283	33.0	-1.929	0.147
	sham	-0.159	0.341	33.0	-0.466	0.888
1	sham	0.386	0.345	33.0	1.120	0.509

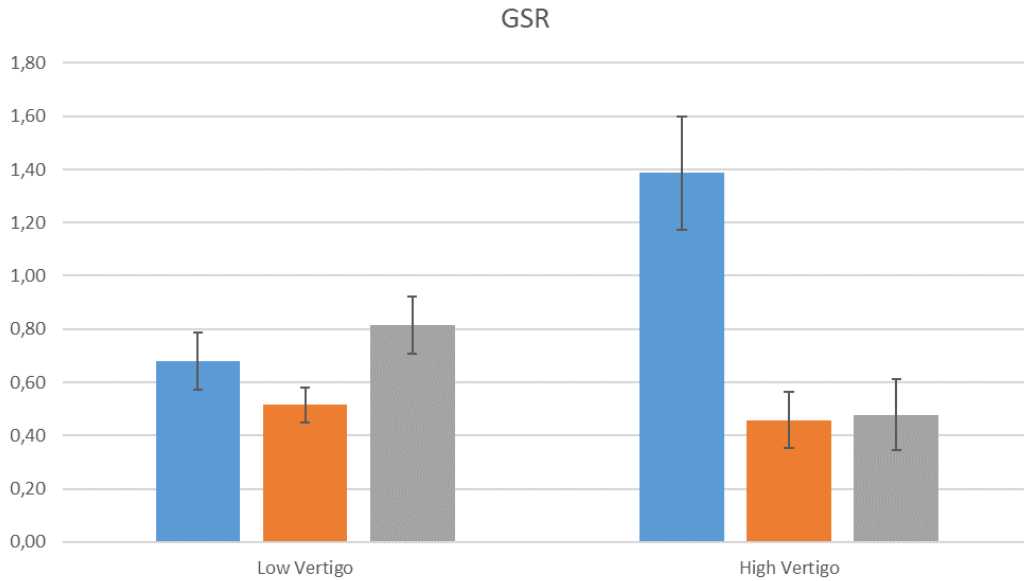
Nota. I confronti sono basati sulle medie marginali stimate

Tab. 8 – I confronti multipli tra le condizioni di stimolazione hanno mostrato un trend verso la significatività tra la stimolazione a 10Hz e quella a 1Hz (differenza media = -0.545; $t(33) = -1.93$; $p = 0.147$), indicando una tendenza a valori di GSR inferiori nei 10Hz, rispetto alla condizione 1Hz, indipendentemente dal gruppo di appartenenza (L-vHI vs H-vHI).

A livello descrittivo, e come si può osservare dal grafico 5 e 6, ciò che emerge è che la stimolazione a 10 Hz tende a generare una risposta GSR più attenuata, soprattutto rispetto a quella a 1 Hz.



Graf. 5 – Il grafico mostra la media delle risposte GSR nel secondo step (STIM), suddiviso per condizione sperimentale. Dal grafico emerge un pattern di GSR minore in entrambi i gruppi 10Hz presenta valori medi inferiori rispetto agli altri gruppi.



Graf. 6 – Il grafico mostra che nei soggetti H-vHI la stimolazione a 1Hz è associata a valori di GSR più elevati rispetto alle altre condizioni, mentre la 10Hz mostra risposte più contenute, simili o inferiori alla sham. Nei L-vHI invece i valori sono globalmente più bassi e meno differenziati, con una tendenza alla riduzione della risposta nei 10Hz. Le barre di errore rappresentano l'errore standard della media ($\pm SE$).

4.5 Analisi della risposta del ritmo cardiaco (HR)

Dopo aver analizzato i punteggi soggettivi di VAS e la risposta galvanica della GSR che rappresentava un indice di studio fisiologico e quindi più oggettivo, si è ritenuto opportuno includere una terza misura, anch'essa fisiologica che fosse svincolata dalle interpretazioni soggettive: la variabilità della frequenza cardiaca (HRV). Questa scelta metodologica ha aiutato i ricercatori a rispondere ad una duplice esigenza: da un lato consentire una triangolazione dei dati che integrasse dimensioni esperienziali e fisiologiche; dall'altro ridurre il rischio che le analisi dei risultati fossero influenzate da un eventuale bias cognitivo connesso all'utilizzo della VAS. È infatti emerso che in alcuni casi la valutazione soggettiva poteva risultare contaminata dalla componente psicologica o dalle aspettative individuali di esecuzione del compito. L'HRV al contrario, rappresenta un marcatore consolidato dell'attività del sistema nervoso autonomo, in grado di restituire informazioni sul bilanciamento simpato-vagale con maggiore oggettività. La valutazione di questo terzo parametro vitale quindi ha permesso di arricchire

e rafforzare il quadro interpretativo, fornendo una prospettiva complementare e meno suscettibile a distorsioni cognitive o psicologiche. Tra gli indici considerati per la valutazione della variabilità della frequenza cardiaca (HRV), abbiamo esaminato l'indice di attivazione vagale (RMSSD) e l'indice di equilibrio simpato-vagale (LF/HF) che sono risultati particolarmente informativi in rapporto agli stati *pre* e *post* il compito di esposizione all'altezza (tabella 9).

HRV	#	Condizione	PRE							POST							
			'mean_RR'	'mean_HRV'	'RMSSD'	'pNN50'	'LF'	'HF'	'LF/HF'	'SampEn'	'mean_RR'	'mean_HRV'	'RMSSD'	'pNN50'	'LF'	'HF'	'LF/HF'
1	1	0,71683221	83,8991802	0,024599	1,9277108	0,000967	0,000187	5,174796	1,17947891	0,719854567	83,7998927	0,0246696	3,6144578	0,001494	0,000184	7,999266	1,271053
2	1	0,709946682	85,03893215	0,0195178	2,3752989	0,001897	6,59E-05	28,80116	0,9280995	0,71779512	83,9250637	0,0174006	1,1990408	0,001092	4,21E-05	25,9327	1,07045164
3	10	0,78556942	78,88512281	0,0610125	11,764706	0,000561	0,000658	0,456592	0,9250008	0,64948416	93,9946768	0,045003	9,020391	0,000519	0,000409	1,287746	0,531515839
4	1	0,704540382	87,16520389	0,0465735	21,446981	0,002226	0,001368	1,693122	0,86261989	0,66936494	90,2003591	0,0399817	13,964035	0,001289	0,000689	1,878464	0,7626576
5	sham	0,789397459	77,78137811	0,0812303	33,066667	0,004076	0,002162	1,884853	1,08094122	0,760895217	79,5493071	0,0513661	18,111285	0,000294	0,000386	3,520384	1,28201315
6	sham	0,761567602	78,94263438	0,0165043	1,0203179	0,000664	9,58E-05	6,92875	1,20226414	0,750157885	80,2849493	0,0172203	0,5025126	0,0007	7,84E-05	8,30659	1,24171103
7	10	0,80018731	75,53251636	0,0539262	28,378878	0,0038119	0,001715	1,81908	1,78861689	0,738873964	82,41176202	0,041902	15,9601	0,000293	0,000829	3,514528	1,124139
8	10	0,989126168	64,63675709	0,040141	17,5	0,002261	0,000457	4,350189	1,41538491	0,898902229	67,2156175	0,0453033	24,773414	0,000286	0,000617	4,598917	1,42329474
9	sham	0,777621094	78,2659997	0,0252425	5,2219321	0,000891	0,000281	3,179766	0,87750968	0,770030928	78,28503978	0,0250772	5,6847545	0,00144	0,000222	6,487384	1,31002989
10	10	0,80018731	75,53251636	0,0539262	28,378878	0,0038119	0,001715	1,81908	1,78861689	0,738873964	82,41176202	0,041902	15,9601	0,000293	0,000829	3,514528	1,124139
11	1	0,52257881	116,6291136	0,019436	19,037945	0,000391	0,000241	1,792402	0,45943874	0,527841446	118,1817444	0,0238887	12,720918	0,00122	0,002212	2,767858	0,3254587
12	1	0,81668317	103,939103	0,0130003	0,858006	0,000784	8,47E-05	9,284961	0,83888015	0,577817968	108,6720083	0,0385783	5,2477184	0,000385	0,000179	5,53576	0,78629129
13	10	0,76097949	79,7857114	0,034523	7,8283887	0,000294	0,000265	1,493644	0,87252675	0,788227882	76,6257363	0,0384443	6,5936061	0,000328	0,00036	1,466038	1,34363017
14	1	0,692523894	92,92518082	0,0644886	21,192056	0,001266	0,001209	1,447855	1,65898285	0,615277066	96,6646685	0,0289559	1,322399	0,000394	0,000214	1,888884	1,51813663
15	1	0,70401639	86,2464285	0,0946209	10,328638	0,001984	0,00062	3,116686	1,3863565	0,67601887	89,18691751	0,0261889	4,9886621	0,001266	0,000269	4,70057	1,55282511
16	sham	0,80158311	75,26158496	0,0367735	15,053763	0,001674	0,00056	2,98897	1,1484487	0,782319372	77,09988596	0,0302729	9,7112861	0,001473	0,000411	3,826649	1,11483059
17	10	0,679324126	90,51053867	0,0513026	22,121896	0,001475	0,001035	1,424279	1,1327898	0,68871862	87,75948256	0,0415242	13,689395	0,00036	0,000217	1,05621	0,9403006
18	1	0,689228394	91,89418082	0,0644886	21,192056	0,001266	0,001209	1,047656	1,46996285	0,615288066	97,7704665	0,0198259	1,443299	0,000394	0,000214	1,888884	1,51813663
19	1	0,541542572	111,3739917	0,0176101	1,638938	0,000531	0,000148	3,5888	0,98799119	0,539193141	111,742457	0,024204	2,516665	0,00036	0,000146	2,402721	0,94376976
20	10	0,61861138	98,08433209	0,0388671	9,7308488	0,002402	0,000288	8,349974	0,8375996	0,626120293	96,9300029	0,0181372	2,3000797	0,000397	0,000107	3,306752	0,90734598
21	sham	0,566382576	107,2757885	0,030516	6,8811185	0,002297	0,000662	3,469631	0,95123783	0,597346	101,7830084	0,032259	3,6192385	0,000682	0,000527	4,397086	1,06888277
22	10	0,701243415	85,85506762	0,0282979	3,286385	0,00064	0,000203	3,146778	1,34013831	0,704964662	85,81071273	0,0199755	2,6004728	0,000264	0,000182	3,293274	1,3999962
23	10	0,588815449	102,9133012	0,0312611	11,546892	0,001612	0,000468	3,442722	1,06868147	0,600236658	103,3273111	0,0266889	4,086781	0,00079	0,000301	3,024754	1,20883579
24	1	0,70401639	86,2464285	0,0946209	10,328638	0,001984	0,00062	3,116686	1,3863565	0,67601887	89,18691751	0,0261889	4,9886621	0,001266	0,000269	4,70057	1,55282511
25	1	0,8003912	75,79923888	0,0715008	20,105882	0,001119	0,001224	0,913614	1,00022985	0,816661644	73,7901688	0,0278525	6,043956	0,000766	0,00135	3,928259	1,42262588
26	1	0,826893182	79,100029	0,0737826	26,502792	0,000394	0,000191	2,322325	1,47139488	0,755175217	81,3193038	0,0303897	15,389818	0,001707	0,000613	2,785005	0,94594712
27	sham	0,78131345	77,32578007	0,065139	12,800891	0,001549	0,000557	2,771237	1,1395795	0,841004397	71,89129126	0,047487	13,9150412	0,00059	0,00078	4,869204	1,1842884
28	1	0,817319432	73,2529239	0,0794314	30,042735	0,003288	0,002022	1,618128	0,89252585	0,92562946	61,70184776	0,1011219	49,65643	0,008204	0,002741	2,378203	0,76588925
29	10	0,777516156	77,47176201	0,0295462	7,571016	0,000391	0,000274	1,210389	1,41632761	0,792949681	76,0776788	0,0394287	15,2	0,000866	0,000512	1,691389	1,51549788
30	1	0,681595328	95,34398208	0,0493979	13,698884	0,001575	0,000778	2,024556	1,00681004	0,650943049	96,06288837	0,0431897	17,155556	0,000397	0,000841	4,514519	0,8188225
31	10	0,582953623	107,1818994	0,025569	7,3308271	0,001006	0,000587	1,713077	0,70552962	0,601717028	103,2872451	0,0400796	6,2880025	0,000694	0,000994	1,962186	0,88941818
32	1	0,688	87,9623052	0,0222629	9,0797327	0,001091	9,47E-05	11,52943	0,87392731	0,631250325	85,8871748	0,0392636	10	0,001094	0,00019	5,454832	0,73788168
33	10	0,584439966	103,3253068	0,0470026	9,951181	0,000271	0,000296	0,918185	1,00772328	0,578088887	104,2939747	0,0131256	6,8893204	0,000221	0,000131	1,691126	1,06030288
34	sham	0,68720531	93,69833884	0,0457223	19,898401	0,001403	0,000629	1,693184	1,4293824	0,636728456	94,30614507	0,0397006	13,888308	0,000387	0,00035	1,486887	1,05451717
35	1	0,688878934	83,8582259	0,0208111	1,7977528	0,000561	0,000145	3,39703	1,61142839	0,610741991	93,54738533	0,0280373	15,228808	0,00037	0,000174	4,919688	0,97038856
36	sham	0,686145055	92,51393691	0,0414606	14,757029	0,001429	0,000913	1,564383	1,36216435	0,72363657	83,9496919	0,0447041	18,985817	0,00216	0,000842	2,751756	1,01083931
37	10	0,740493988	79,07010492	0,0364794	5,1150835	0,001129	0,000211	5,358708	1,46227687	0,762305384	79,3109753	0,0253005	6,5961654	0,000217	0,000582	5,882816	0,86687943
38	sham	0,74097949	79,7857114	0,034523	7,8283887	0,000294	0,000265	1,493644	0,87252675	0,788227882	76,6257363	0,0384443	6,5936061	0,000328	0,00036	1,466038	1,34363017
39	sham	0,727062344	83,40812711	0,0444872	21,192056	0,001673	0,00167	4,039555	0,66099111	0,752413683	80,14103598	0,0169955	0,5063291	0,000389	0,000145	14,00443	0,96228412

Tab. 9 – La tabella mostra i valori grezzi degli indici HRV raccolti per ciascun soggetto: RMSSD rappresentativo dell'attività vagale parasimpatica e LF/HF, indice dell'equilibrio simpato-vagale. I dati consentono di osservare l'andamento delle variazioni individuali in funzione della condizione sperimentale e del timepoint, costituendo la base per le successive statistiche.

- RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences): nella condizione a 1Hz si osserva un andamento disorganizzato, con valori post-stimolazione più elevati e variabili, indicativi di una risposta disturbata. Al contrario nella condizione 10Hz i valori rimangono più stabili e in linea con il basale, suggerendo una modulazione più equilibrata della componente parasimpatica. Lo sham mostra una riduzione dell'RMSSD post che si colloca a metà strada fra le due condizioni.

- LF/HF (*Low Frequency power/High Frequency power ratio*): la stimolazione a 1 Hz evidenzia un profilo alterato con rapporti squilibrati e un crollo post-stimolazione che riflette una deregolazione dell'omeostasi autonoma. La condizione a 10 Hz invece, mostra valori più contenuti e coerenti, suggerendo una migliore stabilità del bilanciamento simpato-vagale. Lo sham presenta anche in questo caso un andamento intermedio, ma meno favorevole della condizione a 10 Hz che anche in questo caso si dimostra facilitatore in termini di compliance (tabella 10)

HRV	#	Condizione	DELTA							
			'mean_RR'	'mean_HRV'	'RMSSD'	'pNN50'	'LF'	'HF'	'LF/HF'	'SampEn'
	1	1	0,001216346	-0,045419743	0,004004255	1,686746988	0,000467707	-2,65571E-06	2,614839745	0,094574093
	2	1	0,00784483	-1,11082878	-0,002377236	-1,176256145	-0,000805186	-2,37623E-05	-2,868453459	0,14235229
	3	10	-0,115872182	15,10934477	-0,015112148	-2,673796791	-4,26197E-05	-0,000252559	0,431153622	-0,390741696
	4	1	-0,035182588	3,095102022	-0,006588785	-8,08232874	-0,000951275	-0,000685124	0,24534194	-0,119934133
	5	sham	-0,024098242	1,76770899	-0,029874881	-14,95442177	-0,002011636	-0,001576053	1,635481264	0,199071928
	6	sham	-0,011409707	1,281710558	0,000716066	-0,52050534	3,68069E-05	-1,7349E-05	2,001809858	0,039446896
	7	10	-0,066313394	6,879245961	-0,012024251	-12,41827863	-0,000206214	-0,000885803	1,695447942	-0,664477899
	8	10	-0,034193939	2,578860415	0,005162322	7,273413897	0,000574928	0,000159903	-0,351272952	0,007239833
	9	sham	-0,007590166	0,019060081	-0,000165219	0,462822407	0,000549623	-5,86446E-05	3,313588297	0,432714215
	10	10	-0,066313394	6,879245961	-0,012024251	-12,41827863	-0,000206214	-0,000885803	1,695447942	-0,664477899
	11	1	0,004983565	-0,447369152	0,0104431	-0,376497076	0,002412048	7,03836E-05	1,035455408	-0,107892871
	12	1	0,02718445	-4,862507008	0,020442919	4,689212912	0,000200133	9,41607E-05	-3,759200984	-0,072296917
	13	10	0,025253142	-3,162997512	0,000791985	-1,332042678	-5,70233E-06	4,27266E-06	-0,033605999	0,470076417
	14	1	-0,043935828	5,833385677	-0,044662648	-18,74875401	-0,000872044	-0,000994249	0,89094895	0,048475776
	15	1	-0,024385802	2,942374666	-0,008432037	-5,339976366	-0,000667269	-0,000351012	1,583871016	0,166468163
	16	sham	-0,019263738	1,838300994	-0,006506662	-5,342477352	-0,000201137	-0,000148955	0,593692402	-0,30364411
	17	10	0,015394494	-2,751053103	-0,009778455	-8,432801035	-0,000939074	-0,000518183	-0,388657675	-0,192486746
	18	1	-0,043935828	5,836285677	-0,044662694	-19,74875401	-0,000872044	-0,000994249	0,79094895	0,048475778
	19	1	-0,002349432	0,368353936	0,006620313	0,89825174	-0,000171405	-1,79324E-06	-1,128079649	-0,044221434
	20	10	0,007489095	-1,694329189	-0,020729841	-7,424769197	-0,001404519	-0,000180484	0,956782622	0,069785968
	21	sham	0,030963424	-5,486781109	0,001743072	2,788118932	0,000334285	-0,000135504	1,527467224	0,118344945
	22	10	0,003747048	-0,544894884	-0,003322438	-0,685912163	1,43882E-05	-2,17685E-05	0,456495903	-0,000802115
	23	10	0,011421009	-2,585990035	-0,009621114	-7,489596621	-0,000821146	-0,000158234	-0,891976995	0,139704322
	24	1	-0,024385802	2,942374666	-0,008432037	-5,339976366	-0,000667269	-0,000351012	1,583871016	0,166468163
	25	1	0,016470443	-2,006217593	-0,043948298	-14,06186406	-0,000353074	-0,001029568	3,014914977	0,422601827
	26	1	-0,051693865	6,217237489	-0,022942878	-10,51288452	-0,000686813	-0,000417866	0,462719554	-0,625977761
	27	sham	0,059702893	-5,41452979	-0,009032325	-2,945878224	0,000946999	1,58252E-05	1,576964164	-0,061155912
	28	1	0,148274314	-11,55114317	0,021690506	14,62169449	0,003236363	0,000719657	0,756275501	0,386365598
	29	10	0,014959525	-1,393994122	0,009883437	7,628198433	0,00053477	0,000238394	0,481000175	0,099170264
	30	1	0,015787722	0,718718798	0,002241781	3,519392571	0,002221782	6,31738E-05	2,489763053	-0,389793283
	31	10	0,032163405	-6,894648289	0,010516554	-1,042794613	-0,000332064	-0,000243812	0,249108926	0,180888567
	32	1	-0,054549675	7,924874273	0,019000709	7,926267281	-5,75505E-05	9,48586E-05	-6,074602222	-0,135945636
	33	10	-0,006340529	0,968167935	-0,022818051	-5,365797722	-5,0308E-05	-0,000164888	0,773022441	0,052309599
	34	sham	0,028001925	-4,71219377	-0,006021733	-5,947511929	-0,000416373	-0,000233789	-0,034497223	0,135833936
	35	1	-0,058136933	9,592162744	0,005956224	3,325198011	0,000296711	9,22959E-06	1,522608652	-0,638395443
	36	sham	0,070220902	-8,963967714	0,003243442	4,20780799	0,000887135	-7,17725E-05	1,187424802	0,050474962
	37	10	0,000880996	0,240870376	-0,001156953	0,269525871	0,000143837	6,58109E-06	0,499833585	-0,406402445
	38	sham	0,025253142	-3,162997512	0,000791985	-1,332082678	-5,70233E-06	4,27266E-06	-0,033605999	0,470076417
	39	sham	0,025351639	-3,26703113	-0,027511719	-1,688792837	0,000165966	-0,000106736	9,96527433	0,266175013

Tab. 10 – La tabella riporta i valori delta (Δ) calcolati per ciascun soggetto, ottenuti come differenza tra i valori post e pre esposizione. Gli indici considerati includono RMSSD (attività vagale parasimpatica) e LF/HF (bilanciamento simpato-vagale). Questi dati consentono di qualificare l'entità e la direzione delle modifiche fisiologiche indotte dal compito e rappresentano la base per l'interpretazione dei trend differenziali tra le condizioni di stimolazione.

4.6 Stato attuale e aspettative

Al momento i dati EEG raccolti sui 39 soggetti dello studio sono in fase di analisi e non sono inclusi nei risultati presentati in questa tesi, tuttavia ci si aspetta che i risultati degli EEG confermino e rafforzino i pattern già discussi nei capitoli precedenti con le altre misure e in particolare che la stimolazione a 1 Hz mostri effetti più perturbanti sull'attività cerebrale (oscillazioni, coerenza delle bande di frequenza, modulazione degli indici spettrali), mentre la stimolazione a 10 Hz tenda a indurre modulazioni più equilibrate e armonizzanti.

5 DISCUSSIONE

5.1 Sintesi dei risultati principali

I dati raccolti in questo studio hanno evidenziato un pattern coerente tra le misure soggettive (VAS) e fisiologiche (GSR, HRV), suggerendo che la stimolazione transcranica a corrente alternata applicata alla corteccia vestibolare sia in grado di modulare in modo significativo la risposta della paura delle altezze. L'elemento più consistente che emerge dalle diverse analisi è la netta distinzione tra le condizioni di stimolazione; la frequenza a 1 Hz appare disturbante, mentre la frequenza a 10 Hz si conferma modulante e potenzialmente terapeutica, mostrando un vantaggio anche rispetto alla condizione sham.

In particolare si è avuto modo di notare che la frequenza di stimolazione a 1 Hz si associava ad un incremento della sintomatologia soggettiva e ad indici fisiologici di attivazione più marcati, con un ritorno parziale e rallentato ai livelli basali. Al contrario la stimolazione a 10 Hz ha mostrato una riduzione più rapida e consistente della risposta ansiogena, accompagnata anche da valori di GSR e HRV più contenuti e stabili. Ciò suggerisce che la frequenza a 10 Hz non solo si limiti a neutralizzare in parte l'effetto delle vertigini provate durante il compito immersivo di esposizione all'altezza, ma che possa esercitare anche un'azione protettiva e regolatoria rispetto all'assenza di stimolazione.

L'analisi stratificata per sottogruppi (L-vHI vs H-vHI) ha ulteriormente rafforzato questa interpretazione. Nei soggetti con bassa intolleranza visiva all'altezza (L-vHI) l'effetto positivo della 10 Hz è risultato più nitido e statisticamente significativo, mentre nei soggetti H-vHI si è osservata una tendenza coerente ma meno marcata, verosimilmente legata alla vulnerabilità di fondo e alla numerosità campionaria limitata.

5.2 Confronto con la letteratura

I risultati sono in linea con quanto riportato da studi precedenti che hanno indagato gli effetti della tACS a differenti frequenze sulla modulazione delle

oscillazioni corticali. In particolare la stimolazione nell'intervallo alfa (≈ 10 Hz) è stata più volte associata a fenomeni di entrainment neuronale e a un miglioramento della regolazione emotiva e attentiva (Merlet et al., 2013; Vöröslakos et al., 2018). Tali evidenze trovano riscontro nella presente ricerca, dove la frequenza a 10 Hz sembra facilitare un ritorno più rapido verso livelli basali e una stabilizzazione delle risposte fisiologiche di compenso.

Al contrario la stimolazione a 1 Hz è stata descritta in letteratura come potenzialmente disorganizzante, in quanto in grado di interferire con la sincronizzazione spontanea delle reti corticali (Fehér & Morishima, 2016). Anche in questo studio la stimolazione a 1 Hz si è associata a una amplificazione della risposta vestibolare, confermando l'ipotesi che le basse frequenze possano avere un effetto disturbante.

Il vantaggio della frequenza a 10 Hz rispetto alla condizione sham rappresenta però il dato più rilevante, infatti il confronto in questo caso non tratta un mero paragone tra due condizioni attive, ma descrive un guadagno fisiologico rispetto all'assenza di stimolazione. Questo aspetto colloca la 10 Hz come una potenziale opzione terapeutica per la vertigine da altezza, coerente con quanto recentemente proposto in altri studi clinici sull'uso della tACS (Voskuhl et al., 2020; Yan et al., 2020).

5.3 Significato neuroscientifico e clinico

Dal punto di vista neuroscientifico, i dati raccolti supportano l'ipotesi che la stimolazione a 10 Hz faciliti un processo di entrainment delle oscillazioni corticali alfa, noto per il suo ruolo nella regolazione attentiva, nella riduzione dell'iperattività limbica e nella modulazione delle reti multisensoriali coinvolte nell'elaborazione vestibolare. In questo senso la stimolazione tACS a 10 Hz si pone come una condizione attivamente regolatoria. La possibilità di modulare la risposta ansiogena all'esposizione all'altezza attraverso protocolli tACS vestibolari, clinicamente apre prospettive innovative e sebbene ancora i risultati siano preliminari, l'evidenza che la stimolazione a 10 Hz sia in grado di ridurre la risposta fisiologica anche rispetto all'assenza

di stimolazione, suggerisce un potenziale applicativo concreto, da validare in studi futuri su campioni più ampi.

5.4 Limiti dello studio

Nonostante la coerenza generale dei risultati presentati in questo studio è necessario sottolineare alcuni limiti. La numerosità campionaria ridotta a 39 soggetti (ognuno dei quali esplorati in una sola condizione, in modo da eliminare il bias di aspettativa sul compito), potrebbe aver limitato la potenza statistica, soprattutto nelle analisi stratificate per sottogruppi. Inoltre la valutazione soggettiva tramite VAS, seppur utile, rimane fortemente suscettibile a bias cognitivi e aspettative individuali, come hanno confermato in fase di analisi, alcune discrepanze tra i valori di VAS e la rilevazione dei dati fisiologici. Infine lo studio non ha previsto un follow-up longitudinale, per cui non è possibile stabilire se gli effetti osservati abbiano una durata nel tempo o siano limitati alla fase immediatamente successiva alla stimolazione.

5.5 Prospettive future

Sulla base di questi risultati gli sviluppi futuri più rilevanti riguardano senz'altro l'analisi approfondita dei dati EEG, con particolare attenzione agli indici di potenza spettrale e coerenza e connettività funzionale, al fine di comprendere meglio i meccanismi neurofisiologici sottostanti. È necessario provvedere anche all'ampliamento del campione e la replicazione in contesti multicentrici, in modo da aumentare la significatività statistica e la generalizzabilità dei dati.

In futuro lo sviluppo di protocolli clinici mirati per soggetti con disturbi vestibolari, di ansia o fobie provocati dall'esposizione alle altezze, con l'utilizzo di profili individuali basati sulla gravità (L-vHI / H-vHI), potrebbero beneficiare di un trattamento non invasivo e ben tollerato tramite stimolazioni tACS a 10Hz.

6 CONCLUSIONI

Il presente lavoro ha esplorato il potenziale della stimolazione tACS come strumento in grado di modulare la risposta alla paura delle altezze, valutata con approccio multidimensionale e tramite un compito immersivo in realtà virtuale. Per raggiungere tale obiettivo sono stati monitorati valori soggettivi (VAS) e fisiologici più oggettivi (GSR, HRV), integrati al monitoraggio EEG, attraverso i quali è stato possibile delineare un quadro coerente del fenomeno, riducendo al minimo il rischio di interpretazioni parziali.

In sintesi i risultati emersi mostrano che la stimolazione a 1 Hz tende ad amplificare la risposta ansiogena e il senso di vertigine, addirittura in assenza di esposizione (virtuale) all'altezza, mentre la stimolazione a 10 Hz evidenzia un effetto regolatorio, risultando in alcuni casi persino più efficace delle condizioni *sham* in assenza di stimolazione (compensazione fisiologica). Questo rafforza l'ipotesi di un ruolo terapeutico della 10 Hz nella neuromodulazione delle reti vestibolo- limbiche coinvolte nella risposta della vertigine.

La numerosità del campione e l'analisi EEG ancora in corso invitano alla cautela nell'interpretazione, ma il contributo principale di questo studio è aver fornito una prova preliminare della possibilità di modulare in modo non invasivo la risposta alla paura delle altezze attraverso un protocollo mirato di tACS.

Questa evidenza apre nuove prospettive sia in ambito clinico che per il trattamento dei disturbi vertiginosi e fobico-ansiosi a componente vestibolare in ambito neuroscientifico per la comprensione dei meccanismi di interazione tra stimolazione elettrica e oscillazioni corticali.

In conclusione lo studio suggerisce che una frequenza a 10 Hz somministrata per via transcranica, possa rappresentare una promettente via di intervento non invasivo per la modulazione della vertigine, aprendo a futuri protocolli personalizzati e a nuove applicazioni terapeutiche di neuromodulazione vestibolare.

7 BIBLIOGRAFIA

- Aihua. (s.d.). Evidence for a Causal Contribution of Macaque Vestibular, But Not Intraparietal, Cortex to Heading Perception | Journal of Neuroscience. Recuperato 12 settembre 2025, da <https://www.jneurosci.org/content/36/13/3789.short>
- Angelaki, D. E., & Cullen, K. E. (2008). Vestibular System: The Many Facets of a Multimodal Sense. *Annual Review of Neuroscience*, 31(Volume 31, 2008), 125–150. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125555>
- Archer, C., Wiles, N., Kessler, D., Turner, K., & Caldwell, D. M. (2025). Beta-blockers for the treatment of anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 368, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.09.068>
- Balaban, C. D., & Jacob, R. G. (2001). Background and history of the interface between anxiety and vertigo. *Journal of Anxiety Disorders*, 15(1), 27–51. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(00\)00041-4](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(00)00041-4)
- Başar, E., Başar-Eroğlu, C., Karakaş, S., & Schürmann, M. (1999). Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in the EEG? *Neuroscience Letters*, 259(3), 165–168. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00934-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00934-3)
- Battleday, R. M., Muller, T., Clayton, M. S., & Cohen Kadosh, R. (2014). Mapping the Mechanisms of Transcranial Alternating Current Stimulation: A Pathway from Network Effects to Cognition. *Frontiers in Psychiatry*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00162>
- Benelli, A., Neri, F., Cinti, A., Romanella, S. M., Giannotta, A., Monte, D. D., Mandalà, M., Smeralda, C., Prattichizzo, D., Rossi, S., & Santarnecchi, E. (2023). Frequency dependent reduction of cyber-sickness nausea in Virtual Reality by transcranial oscillatory stimulation of the vestibular cortex. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 16(1), 260. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.01.427>
- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T., & Dieterich, M. (2001). Multisensory Cortical Signal Increases and Decreases During Vestibular Galvanic Stimulation (fMRI). *Journal of Neurophysiology*, 85(2), 886–899. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.2.886>
- Bhattacharya, A., Mrudula, K., Sreepada, S. S., Sathyaprabha, T. N., Pal, P. K., Chen, R., & Udupa, K. (2022). An Overview of Noninvasive Brain Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 49(4), 479–492. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.158>
- Bilecen, D., Scheffler, K., Schmid, N., Tschopp, K., & Seelig, J. (1998). Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-fMRI. *Hearing Research*, 126(1), 19–27. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(98\)00139-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(98)00139-7)
- Bonnefond, M., Kastner, S., & Jensen, O. (2017). Communication between Brain Areas Based on Nested Oscillations. *Eneuro*, 4(2), ENEURO.0153-16.2017. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0153-16.2017>

- Brandt, T. (2003). Psychiatric disorders and vertigo. In T. Brandt (A c. Di), *Vertigo: Its Multisensory Syndromes* (pp. 455–468). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-3801-8_31
- Brandt, T., & Dieterich, M. (1999). The Vestibular Cortex: Its Locations, Functions, and Disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 871(1), 293–312. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09193.x>
- Brandt, T., & Dieterich, M. (2015). Does the vestibular system determine the lateralization of brain functions? *Journal of Neurology*, 262(1), 214–215. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7548-8>
- Buard, I., Lopez-Esquivel, N., Schoeneberger, S., Berliner, J. M., & Kluger, B. M. (2020). Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment for Mal de Debarquement Syndrome: Case Report and Literature Review. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 33(2), 145. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000224>
- Bucher, S. F., Dieterich, M., Wiesmann, M., Weiss, A., Zink, R., Yousry, T. A., & Brandt, T. (1998). Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Annals of Neurology*, 44(1), 120–125. <https://doi.org/10.1002/ana.410440118>
- Bulteau, S., Laurin, A., Bach-Ngohou, K., Péré, M., Vibet, M.-A., Hardouin, J.-B., Sebille, V., Lagalice, L., Faurel-Paul, É., Acier, D., Rabeyron, T., Riche, V.-P., Sauvaget, A., Melki, F., Vigier, T., Pereira Da Silva, M., Charlet, O., & Prié, Y. (2022). Feasibility of Combining Transcranial Direct Current Stimulation and Active Fully Embodied Virtual Reality for Visual Height Intolerance: A Double-Blind Randomized Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(2), 345. <https://doi.org/10.3390/jcm11020345>
- Buzsáki, G. (2010). Neural Syntax: Cell Assemblies, Synapsembles, and Readers. *Neuron*, 68(3), 362–385. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.023>
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, 304(5679), 1926–1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Buzsáki, G., & Silva, F. L. da. (2012). High frequency oscillations in the intact brain. *Progress in Neurobiology*, 98(3), 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.02.004>
- Cha, Y.-H., Gleghorn, D., & Doudican, B. (2019). Occipital and Cerebellar Theta Burst Stimulation for Mal De Debarquement Syndrome. *Otology & Neurotology*, 40(9), e928. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002341>
- Clopton, B. M., Winfield, J. A., & Flammino, F. J. (1974). Tonotopic organization: Review and analysis. *Brain Research*, 76(1), 1–20. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90509-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90509-5)
- Coelho, A. R., do Rego Andre, A. P., Perobelli, J. L. L., Sonobe, L. S., & de Abreu, D. C. C. (2017). Immediate effects of an anchor system on the stability limit of individuals with chronic dizziness of peripheral vestibular origin. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 83(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.12.008>

- Coelho, C. M., & Wallis, G. (2010). Deconstructing acrophobia: Physiological and psychological precursors to developing a fear of heights. *Depression and Anxiety, 27*(9), 864–870. <https://doi.org/10.1002/da.20698>
- Coelho, C. M., Waters, A. M., Hine, T. J., & Wallis, G. (2009). The use of virtual reality in acrophobia research and treatment. *Journal of Anxiety Disorders, 23*(5), 563–574. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.01.014>
- Cohen, D. C. (1977). Comparison of self-report and overt-behavioral procedures for assessing acrophobia. *Behavior Therapy, 8*(1), 17–23. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(77\)80116-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(77)80116-0)
- Cullen, K. E. (2012). The vestibular system: Multimodal integration and encoding of self-motion for motor control. *Trends in Neurosciences, 35*(3), 185–196. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.12.001>
- Desarkar, P., Vicario, C. M., & Soltanlou, M. (2024). Non-invasive brain stimulation in research and therapy. *Scientific Reports, 14*(1), 29334. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79039-1>
- Di Lazzaro, V., Dileone, M., Pilato, F., Capone, F., Musumeci, G., Ranieri, F., Ricci, V., Bria, P., Di Iorio, R., de Waure, C., Pasqualetti, P., & Profice, P. (2011). Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: Comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *Journal of Neurophysiology, 105*(5), 2150–2156. <https://doi.org/10.1152/jn.00781.2010>
- Dieterich, M., & Brandt, T. (2015). The bilateral central vestibular system: Its pathways, functions, and disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1343*(1), 10–26. <https://doi.org/10.1111/nyas.12585>
- Dieterich, M., & Brandt, T. (2018). Chapter 6—The parietal lobe and the vestibular system. In G. Vallar & H. B. Coslett (A c. Di), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 151, pp. 119–140). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00006-1>
- Donker, T., & Heinrichs, M. (2023). Chapter 6—Acrophobia and consumer-based automated virtual reality cognitive behavior therapy. In C. R. Martin, V. B. Patel, & V. R. Preedy (A c. Di), *Handbook of Cognitive Behavioral Therapy by Disorder* (pp. 53–64). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85726-0.00035-1>
- Eickhoff, S. B., Weiss, P. H., Amunts, K., Fink, G. R., & Zilles, K. (2006). Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Human Brain Mapping, 27*(7), 611–621. <https://doi.org/10.1002/hbm.20205>
- Elyamany, O., Leicht, G., Herrmann, C. S., & Mulert, C. (2021). Transcranial alternating current stimulation (tACS): From basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 271*(1), 135–156. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01209-9>
- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews Neuroscience, 2*(10), 704–716. <https://doi.org/10.1038/35094565>
- Fasold, O., von Brevern, M., Kuhberg, M., Ploner, C. J., Villringer, A., Lempert, T., & Wenzel, R. (2002). Human Vestibular Cortex as Identified with Caloric Stimulation in

- Functional Magnetic Resonance Imaging. *NeuroImage*, 17(3), 1384–1393.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1241>
- Fehér, K. D., & Morishima, Y. (2016). Concurrent Electroencephalography Recording During Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS). *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 107, e53527. <https://doi.org/10.3791/53527>
- Feurra, M., Bianco, G., Santarnecchi, E., Testa, M. D., Rossi, A., & Rossi, S. (2011). Frequency-Dependent Tuning of the Human Motor System Induced by Transcranial Oscillatory Potentials. *Journal of Neuroscience*, 31(34), 12165–12170.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0978-11.2011>
- Fresnoza, S., Christova, M., Feil, T., Gallasch, E., Körner, C., Zimmer, U., & Ischebeck, A. (2018). The effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) at individual alpha peak frequency (iAPF) on motor cortex excitability in young and elderly adults. *Experimental Brain Research*, 236(10), 2573–2588. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5314-3>
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(10), 474–480.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011>
- Fries, P. (2009). Neuronal Gamma-Band Synchronization as a Fundamental Process in Cortical Computation. *Annual Review of Neuroscience*, 32(Volume 32, 2009), 209–224.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135603>
- Fruscoloni, G., Neri, F., Benelli, A., Rossi, S., & Mandalà, M. (2025). Transcranial alternating current stimulation of the vestibular cortex: A new treatment for the fear of heights. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 18(1), 553–554. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.12.985>
- Giannotta, A., Rossi, S., Cinti, A., Viberti, F., Benelli, A., Neri, F., De Monte, D., Romanella, S., Smeralda, C., Donniacuo, A., Prattichizzo, D., Santarnecchi, E., & Mandalà, M. (2023). Non-invasive oscillatory neuromodulation of cortical vestibular functions: Method and future implications. *Brain Stimulation*, 16(1), 266–267.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.01.445>
- Gray, C. M., König, P., Engel, A. K., & Singer, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338(6213), 334–337. <https://doi.org/10.1038/338334a0>
- Grossman, N., Bono, D., Dedic, N., Kodandaramaiah, S. B., Rudenko, A., Suk, H.-J., Cassara, A. M., Neufeld, E., Kuster, N., Tsai, L.-H., Pascual-Leone, A., & Boyden, E. S. (2017). Noninvasive Deep Brain Stimulation via Temporally Interfering Electric Fields. *Cell*, 169(6), 1029–1041.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.024>
- Grover, S., Fayzullina, R., Bullard, B. M., Levina, V., & Reinhart, R. M. G. (2023). A meta-analysis suggests that tACS improves cognition in healthy, aging, and psychiatric populations. *Science Translational Medicine*, 15(697), eabo2044.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2044>
- Guerra, A., Pogosyan, A., Nowak, M., Tan, H., Ferreri, F., Di Lazzaro, V., & Brown, P. (2016). Phase Dependency of the Human Primary Motor Cortex and Cholinergic

- Inhibition Cancellation During Beta tACS. *Cerebral Cortex*, 26(10), 3977–3990.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhw245>
- Hari, R., Levänen, S., & Raij, T. (2000). Timing of human cortical functions during cognition: Role of MEG. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(12), 455–462.
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01549-7](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01549-7)
- Heise, K.-F., Kortzorg, N., Saturnino, G. B., Fujiyama, H., Cuypers, K., Thielscher, A., & Swinnen, S. P. (2016). Evaluation of a Modified High-Definition Electrode Montage for Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) of Pre-Central Areas. *Brain Stimulation*, 9(5), 700–704. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.009>
- Helfrich, R. F., Schneider, T. R., Rach, S., Trautmann-Lengsfeld, S. A., Engel, A. K., & Herrmann, C. S. (2014). Entrainment of Brain Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation. *Current Biology*, 24(3), 333–339.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.12.041>
- Helmchen, C., Klinkenstein, J. C., Kruger, A., Gliemroth, J., Mohr, C., & Sander, T. (2011). Structural brain changes following peripheral vestibulo-cochlear lesion may indicate multisensory compensation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(3), 309–316. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.204925>
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Strüber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: A review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00279>
- Hövel, P., Viol, A., Loske, P., Merfort, L., & Vuksanović, V. (2020). Synchronization in Functional Networks of the Human Brain. *Journal of Nonlinear Science*, 30(5), 2259–2282. <https://doi.org/10.1007/s00332-018-9505-7>
- Huppert, D., Grill, E., & Brandt, T. (2013). Down on heights? One in three has visual height intolerance. *Journal of Neurology*, 260(2), 597–604.
<https://doi.org/10.1007/s00415-012-6685-1>
- Huppert, D., Grill, E., & Brandt, T. (2017). A New Questionnaire for Estimating the Severity of Visual Height Intolerance and Acrophobia by a Metric Interval Scale. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00211>
- Huppert, D., Strupp, M., Rettinger, N., Hecht, J., & Brandt, T. (2005). Phobic postural vertigo. *Journal of Neurology*, 252(5), 564–569. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0699-x>
- Huppert, D., Wuehr, M., & Brandt, T. (2020). Acrophobia and visual height intolerance: Advances in epidemiology and mechanisms. *Journal of Neurology*, 267(1), 231–240.
<https://doi.org/10.1007/s00415-020-09805-4>
- Jacob, R. G., Furman, J. M. R., Clark, D. B., & Durrant, J. D. (1992). Vestibular Symptoms, Panic, and Phobia. *Annals of Clinical Psychiatry*, 4(3), 163–174.
<https://doi.org/10.3109/10401239209149567>
- Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: A meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, 216(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1007/s00221-011-2891-9>

- Johnson, L., Alekseichuk, I., Krieg, J., Doyle, A., Yu, Y., Vitek, J., Johnson, M., & Opitz, A. (2020). Dose-dependent effects of transcranial alternating current stimulation on spike timing in awake nonhuman primates. *Science Advances*, 6(36), eaaz2747. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz2747>
- Kaas, J. H., & Hackett, T. A. (1998). Subdivisions of Auditory Cortex and Levels of Processing in Primates. *Audiology and Neurotology*, 3(2–3), 73–85. <https://doi.org/10.1159/000013783>
- Kanai, R., Chaieb, L., Antal, A., Walsh, V., & Paulus, W. (2008). Frequency-Dependent Electrical Stimulation of the Visual Cortex. *Current Biology*, 18(23), 1839–1843. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.10.027>
- Kapfhammer, H.-P., Fitz, W., Huppert, D., Grill, E., & Brandt, T. (2016). Visual height intolerance and acrophobia: Distressing partners for life. *Journal of Neurology*, 263(10), 1946–1953. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8218-9>
- Kapfhammer, H.-P., Huppert, D., Grill, E., Fitz, W., & Brandt, T. (2015a). Visual height intolerance and acrophobia: Clinical characteristics and comorbidity patterns. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(5), 375–385. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0548-y>
- Kapfhammer, H.-P., Huppert, D., Grill, E., Fitz, W., & Brandt, T. (2015b). Visual height intolerance and acrophobia: Clinical characteristics and comorbidity patterns. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(5), 375–385. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0548-y>
- Katon, W. (1984). Panic disorder and somatization: Review of 55 cases. *The American Journal of Medicine*, 77(1), 101–106. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90443-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90443-1)
- Kirsch, V., Keeser, D., Hergenroeder, T., Erat, O., Ertl-Wagner, B., Brandt, T., & Dieterich, M. (2016). Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. *Brain Structure and Function*, 221(3), 1291–1308. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0971-x>
- Kleine, J. F., Guldin, W. O., & Clarke, A. H. (1999). Variable otolith contribution to the galvanically induced vestibulo-ocular reflex. *NeuroReport*, 10(5), 1143.
- Krause, M. R., Vieira, P. G., Csorba, B. A., Pilly, P. K., & Pack, C. C. (2019). Transcranial alternating current stimulation entrains single-neuron activity in the primate brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(12), 5747–5755. <https://doi.org/10.1073/pnas.1815958116>
- Kugler, G., Huppert, D., Eckl, M., Schneider, E., & Brandt, T. (2014). Visual Exploration during Locomotion Limited by Fear of Heights. *PLOS ONE*, 9(8), e105906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105906>
- Kugler, G., Huppert, D., Schneider, E., & Brandt, T. (2014). Fear of heights freezes gaze to the horizon. *Journal of Vestibular Research*, 24(5–6), 433–441. <https://doi.org/10.3233/VES-140529>
- La Paglia, F. (2014). Valutazione delle funzioni esecutive in ambienti di Realtà Virtuale (RV): Uno studio sui pazienti con Disturbo Ossessivo Compulsivo. <https://tesidottorato.depositolegale.it/handle/20.500.14242/80262>

- Lee, T. L., Lee, H., & Kang, N. (2023). A meta-analysis showing improved cognitive performance in healthy young adults with transcranial alternating current stimulation. *Npj Science of Learning*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41539-022-00152-9>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Light, G. A., Hsu, J. L., Hsieh, M. H., Meyer-Gomes, K., Sprock, J., Swerdlow, N. R., & Braff, D. L. (2006). Gamma Band Oscillations Reveal Neural Network Cortical Coherence Dysfunction in Schizophrenia Patients. *Biological Psychiatry*, 60(11), 1231–1240. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.055>
- Liu, A., Vöröslakos, M., Kronberg, G., Henin, S., Krause, M. R., Huang, Y., Opitz, A., Mehta, A., Pack, C. C., Krekelberg, B., Berényi, A., Parra, L. C., Melloni, L., Devinsky, O., & Buzsáki, G. (2018). Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature Communications*, 9(1), 5092. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07233-7>
- Liu, J., Lin, L., & Wang, D. V. (2021). Representation of Fear of Heights by Basolateral Amygdala Neurons. *Journal of Neuroscience*, 41(5), 1080–1091. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0483-20.2020>
- Llinás, R. R., & Steriade, M. (2006). Bursting of Thalamic Neurons and States of Vigilance. *Journal of Neurophysiology*, 95(6), 3297–3308. <https://doi.org/10.1152/jn.00166.2006>
- Lobel, E., Kleine, J. F., Bihan, D. L., Leroy-Willig, A., & Berthoz, A. (1998). Functional MRI of Galvanic Vestibular Stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 80(5), 2699–2709. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.5.2699>
- Lukacova, I., Keshavarz, B., & Golding, J. F. (2023). Measuring the susceptibility to visually induced motion sickness and its relationship with vertigo, dizziness, migraine, syncope and personality traits. *Experimental Brain Research*, 241(5), 1381–1391. <https://doi.org/10.1007/s00221-023-06603-y>
- McVoy, M., Lytle, S., Fulchiero, E., Aebi, M. E., Adeleye, O., & Sajatovic, M. (2019). A systematic review of quantitative EEG as a possible biomarker in child psychiatric disorders. *Psychiatry Research*, 279, 331–344. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.07.004>
- Merlet, I., Birot, G., Salvador, R., Molaee-Ardekani, B., Mekonnen, A., Soria-Frishi, A., Ruffini, G., Miranda, P. C., & Wendling, F. (2013). From Oscillatory Transcranial Current Stimulation to Scalp EEG Changes: A Biophysical and Physiological Modeling Study. *PLOS ONE*, 8(2), e57330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057330>
- Muthuraman, M., Palotai, M., Jávör-Duray, B., Kelemen, A., Koirala, N., Halász, L., Erőss, L., Fekete, G., Bognár, L., Deuschl, G., & Tamás, G. (2021). Frequency-specific network activity predicts bradykinesia severity in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 32, 102857. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102857>

- Nakazono, H., Taniguchi, T., Mitsutake, T., Takeda, A., Yamada, E., & Ogata, K. (2022). Phase-dependent modulation of the vestibular–cerebellar network via combined alternating current stimulation influences human locomotion and posture. *Frontiers in Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1057021>
- Nardone, A., & Prestinari, A. (2010). Sindromi vertiginose. In A. Sghirlanzoni (A c. Di), *Terapia delle malattie neurologiche* (pp. 275–290). Springer Milan. https://doi.org/10.1007/978-88-470-1120-5_18
- Opitz, A. (2025). From desynchronization to entrainment: Rethinking tACS mechanisms. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 18(1), 231. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.12.053>
- Osimo, E. F., Beck, K., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2019). Synaptic loss in schizophrenia: A meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 549–561. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0041-5>
- Piccardi, L., Pizzamiglio, M. R., Bianchini, F., Palermo, L., Riseti, M., Zompanti, L., Guariglia, C., & D’Amico, S. (2011). Orientamento topografico nell’uomo. In L. Piccardi, M. R. Pizzamiglio, F. Bianchini, L. Palermo, M. Riseti, L. Zompanti, C. Guariglia, & S. D’Amico (A c. Di), *Come impariamo a muoverci nell’ambiente? Esercizi per bambini dai 5 ai 10 anni* (pp. 3–15). Springer Milan. https://doi.org/10.1007/978-88-470-1750-4_1
- Pollmann, S., & Zaidel, E. (1998). The role of the corpus callosum in visual orienting: Importance of interhemispheric visual transfer. *Neuropsychologia*, 36(8), 763–774. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00172-3)
- Pozdniakov, I., Vorobiova, A. N., Galli, G., Rossi, S., & Feurra, M. (2021). Online and offline effects of transcranial alternating current stimulation of the primary motor cortex. *Scientific Reports*, 11(1), 3854. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83449-w>
- Prisciandaro, D. (2025). Metodi di valutazione della propriocezione e della postura in analisi del movimento. <https://thesis.unipd.it/handle/20.500.12608/16269>
- Reed, T., & Cohen Kadosh, R. (2018). Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 41(6), 1123–1130. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0181-4>
- Reinhart, R. M. G., & Nguyen, J. A. (2019). Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nature Neuroscience*, 22(5), 820–827. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0371-x>
- Ribé-Viñes, J. M., Gutiérrez-Maldonado, J., Zabolipour, Z., Aguilar-Gil, M., & Ferrer-Garcia, M. (2025). The Impact of Adding Multisensory Stimulation to a Fear of Heights Virtual Reality Experience. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 32(4), e70107. <https://doi.org/10.1002/cpp.70107>
- Rojas, D. C., & Wilson, L. B. (2014). γ -Band Abnormalities as Markers of Autism Spectrum Disorders. *Biomarkers in Medicine*, 8(3), 353–368. <https://doi.org/10.2217/bmm.14.15>
- Rosengren, S. M., Colebatch, J. G., Young, A. S., Govender, S., & Welgampola, M. S. (2019). Vestibular evoked myogenic potentials in practice: Methods, pitfalls and clinical

- applications. *Clinical Neurophysiology Practice*, 4, 47–68.
<https://doi.org/10.1016/j.cnp.2019.01.005>
- Rossi, S., Cinti, A., Viberti, F., Benelli, A., Neri, F., De Monte, D., Giannotta, A., Romanella, S., Smeralda, C., Donniacuo, A., Prattichizzo, D., Pasqualetti, P., Santarnecchi, E., & Mandalà, M. (2023). Frequency-dependent tuning of the human vestibular “sixth sense” by transcranial oscillatory currents. *Clinical Neurophysiology*, 153, 123–132.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.06.013>
- Rossi, S., Santarnecchi, E., & Feurra, M. (2022). Chapter 16—Noninvasive brain stimulation and brain oscillations. In A. Quartarone, M. F. Ghilardi, & F. Boller (A c. Di), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 184, pp. 239–247). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819410-2.00013-8>
- Sadeghihassanabadi, F., Misselhorn, J., Gerloff, C., & Zittel, S. (2022). Optimizing the montage for cerebellar transcranial alternating current stimulation (tACS): A combined computational and experimental study. *Journal of Neural Engineering*, 19(2), 026060.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac676f>
- Santarnecchi, E., Muller, T., Rossi, S., Sarkar, A., Polizzotto, N. R., Rossi, A., & Cohen Kadosh, R. (2016). Individual differences and specificity of prefrontal gamma frequency-tACS on fluid intelligence capabilities. *Cortex*, 75, 33–43.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.11.003>
- Steinman, S. A., & Teachman, B. A. (2011). Cognitive processing and acrophobia: Validating the Heights Interpretation Questionnaire. *Journal of Anxiety Disorders*, 25(7), 896–902. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.05.001>
- Steriade, M. (1981). EEG desynchronization is associated with cellular events that are prerequisites for active behavioral states. *Behavioral and Brain Sciences*, 4(3), 489–492.
<https://doi.org/10.1017/S0140525X00010037>
- Storm, R., Wrobel, V., Frings, A., Sprenger, A., & Helmchen, C. (2025). Functional brain activity in persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) during galvanic vestibular stimulation reveals sensitization in the multisensory vestibular cortical network. *Scientific Reports*, 15(1), 27355. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-11529-2>
- Strupp, M., Brandt, T., & Dieterich, M. (2023). Visual Height Intolerance and Acrophobia. In M. Strupp, T. Brandt, & M. Dieterich (A c. Di), *Vertigo and Dizziness: Common Complaints* (pp. 365–379). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-78260-3_21
- Sun, Y., Wang, F., & Li, S. (2011). Higher Height, Higher Ability: Judgment Confidence as a Function of Spatial Height Perception. *PLOS ONE*, 6(7), e22125.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022125>
- Szirmai, Á. (2011). *Anxiety and Related Disorders*. BoD – Books on Demand.
- Takeuchi, N., Mori, T., Suzukamo, Y., & Izumi, S.-I. (2018). Modulation of Excitability in the Temporoparietal Junction Relieves Virtual Reality Sickness. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 21(6), 381–387.
<https://doi.org/10.1089/cyber.2017.0499>

- Thut, G., & Miniussi, C. (2009). New insights into rhythmic brain activity from TMS–EEG studies. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(4), 182–189.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.004>
- Thut, G., Veniero, D., Romei, V., Miniussi, C., Schyns, P., & Gross, J. (2011a). Rhythmic TMS Causes Local Entrainment of Natural Oscillatory Signatures. *Current Biology*, 21(14), 1176–1185. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.049>
- Thut, G., Veniero, D., Romei, V., Miniussi, C., Schyns, P., & Gross, J. (2011b). Rhythmic TMS Causes Local Entrainment of Natural Oscillatory Signatures. *Current Biology*, 21(14), 1176–1185. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.049>
- Tovote, P., Esposito, M. S., Botta, P., Chaudun, F., Fadok, J. P., Markovic, M., Wolff, S. B. E., Ramakrishnan, C., Fenno, L., Deisseroth, K., Herry, C., Arber, S., & Lüthi, A. (2016). Midbrain circuits for defensive behaviour. *Nature*, 534(7606), 206–212.
<https://doi.org/10.1038/nature17996>
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2012). Neuronal Dynamics and Neuropsychiatric Disorders: Toward a Translational Paradigm for Dysfunctional Large-Scale Networks. *Neuron*, 75(6), 963–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.004>
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4), 229–239. <https://doi.org/10.1038/35067550>
- Vieira, P. G., Krause, M. R., & Pack, C. C. (2020). tACS entrains neural activity while somatosensory input is blocked. *PLOS Biology*, 18(10), e3000834.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000834>
- Vieira, P. G., Krause, M. R., & Pack, C. C. (2024). Temporal interference stimulation disrupts spike timing in the primate brain. *Nature Communications*, 15(1), 4558.
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-48962-2>
- Vöröslakos, M., Takeuchi, Y., Brinyiczki, K., Zombori, T., Oliva, A., Fernández-Ruiz, A., Kozák, G., Kincses, Z. T., Iványi, B., Buzsáki, G., & Berényi, A. (2018). Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nature Communications*, 9(1), 483. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02928-3>
- Vossen, A., Gross, J., & Thut, G. (2015). Alpha Power Increase After Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency (α -tACS) Reflects Plastic Changes Rather Than Entrainment. *Brain Stimulation*, 8(3), 499–508.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.004>
- Voskuhl, J., Mutanen, T. P., Neuling, T., Ilmoniemi, R. J., & Herrmann, C. S. (2020). Signal-Space Projection Suppresses the tACS Artifact in EEG Recordings. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.536070>
- Voskuhl, J., Strüber, D., & Herrmann, C. S. (2018). Non-invasive Brain Stimulation: A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00211>
- Walker, A., Kantaris, X., & Chambers, M. (2018). Understanding therapeutic approaches to anxiety in vestibular rehabilitation: A qualitative study of specialist physiotherapists in

the UK. *Disability and Rehabilitation*, 40(7), 829–835.
<https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1277393>

Weiß, S., Withöft, A., & Heuten, W. (2020). aVRaid of Heights? - Exploring Integrated Non-Invasive Sensors For Stress Testing. 2020 IEEE International Conference on Healthcare Informatics (ICHI), 1–10. <https://doi.org/10.1109/ICHI48887.2020.9374361>

Wischnewski, M., Shirinpour, S., Alekseichuk, I., Lapid, M. I., Nahas, Z., Lim, K. O., Croarkin, P. E., & Opitz, A. (2024). Real-time TMS-EEG for brain state-controlled research and precision treatment: A narrative review and guide. *Journal of Neural Engineering*, 21(6), 061001. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ad8a8e>

Wood, K., Uribe Quevedo, A. J., Penuela, L., Perera, S., & Kapralos, B. (2022). Virtual Reality Assessment and Customization Using Physiological Measures: A Literature Analysis. *Proceedings of the 23rd Symposium on Virtual and Augmented Reality*, 64–73. <https://doi.org/10.1145/3488162.3488228>

Wu, L., Liu, T., & Wang, J. (2021). Improving the Effect of Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS): A Systematic Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.652393>

Wuehr, M., Breitkopf, K., Decker, J., Ibarra, G., Huppert, D., & Brandt, T. (2019). Fear of heights in virtual reality saturates 20 to 40 m above ground. *Journal of Neurology*, 266(1), 80–87. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09370-5>

Yan, X., Boudrias, M.-H., & Mitsis, G. D. (2020). Artifact Removal in tACS-EEG Recordings: A Combined Methodology Based on the Empirical Wavelet Transform. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2020*, 944–947. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9176488>

Yang, M., Li, Z., Pan, F., Wu, S., Jia, X., Wang, R., Ji, L., Li, W., & Li, C. (2024). Alpha tACS on Parieto-Occipital Cortex Mitigates Motion Sickness Based on Multiple Physiological Observation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 32, 2398–2407. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2024.3419753>

Yardley, L. (2025). *Vertigo and Dizziness*. Taylor & Francis.

Yavari, F., Nitsche, M. A., & Ekhtiari, H. (2017). Transcranial Electric Stimulation for Precision Medicine: A Spatiomechanistic Framework. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00159>

Zampogna, A., Suppa, A., Bove, F., Cavallieri, F., Castrioto, A., Meoni, S., Pelissier, P., Schmitt, E., Chabardes, S., Fraix, V., & Moro, E. (2024). Disentangling Bradykinesia and Rigidity in Parkinson's Disease: Evidence from Short- and Long-Term Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *Annals of Neurology*, 96(2), 234–246. <https://doi.org/10.1002/ana.26961>

Zarubin, G., Gundlach, C., Nikulin, V., Villringer, A., & Bogdan, M. (2020). Transient Amplitude Modulation of Alpha-Band Oscillations by Short-Time Intermittent Closed-Loop tACS. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00366>

RINGRAZIAMENTI

Dedico questo traguardo a mamma, babbo e Francesca.

Quando mamma ha cominciato a perdere il primo dei suoi boccoli biondi, sapevo che mi stava lasciando a vivere un futuro di successi che non avrebbe previsto il suo tifo.

Ma soprattutto mi stava lasciando capace di sopportarlo.

C'è un regalo più grande che può fare un genitore? Secondo me no.

Ciò che mi rende felice comunque è che la vedo tutte le mattine, quando mi guardo allo specchio e questo mi fa sorridere ogni volta.

Babbo invece viveva in un mondo dove io sapevo tutto, sapevo fare tutto, avevo una soluzione per tutto. Non ho mai avuto, né forse verrà mai più, una persona che ha creduto in me quanto lui.

Mi innervosiva a volte.

Se fosse qui oggi tutto orgoglioso mi metterebbe una mano sulla spalla e mi direbbe: "ma insomma che saresti diventato te ora?" E ovviamente mi arrabbierei nel doverglielo spiegare ancora.

Quando ha chiuso gli occhi l'ultima volta, con un tubo in bocca, sorrideva. Giuro. Avrò pensato, mi riposo un attimo, tanto Guido ora risolve anche questa.

E invece no.

Oggi mi piacerebbe spiegarti almeno un'altra volta "che sarei diventato ora".

E poi Francesca.

Se ti metto in tutti i ringraziamenti, dentro ai libri e nelle foto, c'è sicuramente un motivo che non ha nulla a che fare con le parole.