

ducción de este evento isquémico cerebral. Desarrollo. Se ha realizado una revisión crítica de la literatura, que describe el papel del alcohol como factor de riesgo de ictus isquémico en la actualidad, y añade el análisis de los posibles factores de confusión presentes en el diseño de los estudios realizados hasta la fecha. Conclusiones. Una creciente evidencia epidemiológica parece indicar que el consumo regular de cantidades ligeras a moderadas de alcohol es un factor de protección para padecer un ictus isquémico. Sin embargo, cuando la ingesta es de grandes cantidades en un breve período (lo que comúnmente se conoce como 'borrachera'), el riesgo de padecer un ictus cardioembólico podría aumentar de forma considerable en aquellas personas que, por distintos motivos, presentan una cierta predisposición. Esta posibilidad debe ser siempre tenida en cuenta, especialmente cuando se evalúa a pacientes jóvenes sin aparentes factores de riesgo cardiovascular. [REV NEUROL 2001; 33: 576-82]

Palabras clave. Alcohol. Factor de confusión. Factor de riesgo. Ictus cardioembólico. Ictus de causa desconocida. Ictus isquémico. Ictus juvenil.

produção deste acidente isquémico cerebral. Desenvolvimento. Realizou-se uma revisão crítica da literatura, que descreve o papel do álcool como factor de risco de ictus isquémico na actualidade, e inclui a análise dos possíveis factores de confusão presentes no desenho dos estudos realizados até à data. Conclusões. A crescente evidência epidemiológica parece indicar que o consumo regular de quantidades ligeiras a moderadas de álcool é um factor de protecção contra o ictus isquémico. No entanto, quando a ingestão é de grandes quantidades num breve período de tempo (aquilo que vulgarmente se chama 'bebedeira'), o risco de sofrer um ictus cardioembólico poderia aumentar de forma considerável naqueles indivíduos que, por diversos motivos, apresentam uma certa predisposição. Esta possibilidade deve ser sempre tida em conta, especialmente quando se avaliam doentes jovens sem factores aparentes de risco cardiovascular. [REV NEUROL 2001; 33:]

Palavras chave. Álcool. Factor de confusão. Factor de risco. Ictus de causa desconhecida. Ictus cardiomebólico. Ictus isquémico. Ictus juvenil.

Relación del cerebelo con las funciones cognitivas: evidencias neuroanatómicas, clínicas y de neuroimagen

M. Barrios, J. Guàrdia

RELATION OF THE CEREBELLUM WITH COGNITIVE FUNCTION: NEUROANATOMICAL, CLINICAL AND NEUROIMAGING EVIDENCE

Summary. Introduction. Published studies in the last decades, employing a variety of methodologies, suggest that the cerebellum function is not only limited to motor control but also has an important role in cognition and emotion. Development. In the present paper we review the main neuroanatomical and functional neuroimaging studies supporting the idea that the cerebellum has a role in non-motor behavior. On the other hand, we expound the results of the neuropsychological studies of patients with cerebellar lesions. The deficits showed after cerebellar lesions include disturbances in executive functions, learning, memory, attention, visuo-spatial functions, language and personality change. Some studies propose that the cerebellum, through its afferent and efferent circuits with the cerebrum, perform a global function capable of influencing motor behavior, in cognitive functions and in emotion. A fault in this function would cause the behavioral deficits shown in patients with cerebellar lesions.

Conclusion. The evidence available in the anatomical, functional and clinical studies support the conclusion that the cerebellum participates not only in motor functions, but also in cognitive functions and in emotion. [REV NEUROL 2001; 33: 582-91]

Key words. Cerebellar cognitive affective syndrome. Cerebellum. Cognition. Cognitive dysmetria. Emotion. Neuroimaging.

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, el cerebelo se ha considerado como una estructura que participa esencialmente en la coordinación y el control motor. Sin embargo, los estudios publicados a partir de la década de los ochenta sugieren que el cerebelo tiene funciones más amplias que las puramente motoras. Los estudios anatómicos y experimentales con animales [1-11], los estudios con pacientes con daño cerebeloso [12-25] y los estudios de neuroimagen [26-35] han dado paso a la idea de que el cerebelo se implica en diversos procesos cognitivos.

En general, el daño cerebeloso se ha asociado con disfunciones en: funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria procedimen-

tal y declarativa, procesamiento del lenguaje y funciones visuoespaciales [12,13,16-20,23-25,36-48].

Aunque en esta última década se ha multiplicado el número de trabajos que estudian el cerebelo en relación con los procesos cognitivos, ya en el siglo XIX y principios del XX aparecieron algunos estudios que apuntaban la idea de que el cerebelo tenía alguna función en la cognición y en la emoción [49]. Sin embargo, estos trabajos se olvidaron totalmente o simplemente se consideraron como un resultado anecdótico, dado que no poseían una evidencia anatómica en que sustentarse. La mayoría de estos estudios describían casos únicos en los que se apreciaba atrofia o agenesia cerebelosa, y apuntaban que la afectación del

Recibido: 14.05.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 16.06.01. Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Maite Barrios Cerrejón. Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología.

© 2001, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Universidad de Barcelona. Passeig de la Vall d'Hebron, 171. E-08035 Barcelona. E-mail: mbarrios@psi.ub.es

Agradecimientos. Este trabajo se ha podido realizar gracias a la concesión de una beca de Formación de Personal Investigador del Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya (1999 FI00255) a Maite Barrios.

cerebelo producía síntomas de disfunción en la personalidad, en el afecto, así como en la cognición.

El objetivo del presente trabajo es revisar los principales estudios que han abordado el tema del cerebelo en relación con la cognición y la emoción. En primer lugar, se consideran las aportaciones neuroanatómicas y de neuroimagen estructural y funcional que han dado soporte a la literatura lesional en humanos. Posteriormente, se pasa a comentar los principales déficit que se observan tras la afectación del cerebelo. Por último, se revisan las principales hipótesis que apoyan la idea de que el cerebelo participa no solo en las funciones motoras, sino también en la cognición y la emoción.

APORTACIONES DE LOS ESTUDIOS ANATÓMICOS A LAS FUNCIONES COGNITIVAS

El cerebelo, como se conoce, presenta extensas conexiones bidireccionales con los hemisferios cerebrales, que no sólo se dirigen hacia las áreas responsables del funcionamiento motor, sino también hacia aquellas que se relacionan ampliamente con la cognición y la emoción.

Los estudios anatómicos y fisiológicos en animales indican que las conexiones cerebrocerebelosas consisten en *inputs* aferentes corticopontocerebelosos y en circuitos de realimentación a través del cerebelo-tálamo-córtex cerebral [6-7,50-52]. Hasta la fecha, se conoce que las proyecciones que llegan a la protuberancia proceden del córtex prefrontal dorsomedial y dorsolateral [7,10], región parietal posterior [1-3,53] córtex temporal superior [51], región parahipocámpica superior [5] y giro cingulado [4]. Igualmente, el circuito de realimentación parece dirigirse a las mismas áreas asociativas que el circuito aferente [6,9,54-58], y forman conexiones bidireccionales que estarían implicadas en distintos aspectos cognitivos [58] (Figura).

Es importante resaltar que la mayoría de las conexiones que se establecen entre el cerebelo y las regiones cerebrales atraviesan contralateralmente el pedúnculo cerebeloso, y conectan de forma contralateral los hemisferios cerebrales y cerebelosos.

La hipótesis que se deriva del modelo anatómico es que la disrupción del circuito neural que conecta el cerebelo con las áreas asociativas y paralímbicas impide la modulación cerebelosa de las funciones cognitivas relacionadas, provocan una alteración de los subsistemas y producen los déficit conductuales observados [25,32,43,59].

Al igual que existe un esquema general que divide el cerebelo en zonas que dependen de la función motora que realizan, se ha propuesto un esquema de los diferentes tipos de actividades no motoras, que podrían modularse por diferentes regiones cerebelosas. Para las funciones motoras se apunta que por una parte el arquicerebelo, junto con el vermis y el núcleo fastigial, se encargarían del control del equilibrio y la postura, las regiones paravérmicas serían las responsables de la coordinación de la postura del tronco y el caminar y las regiones neocorticales y el núcleo dentado regularían los movimientos rápidos de las extremidades. En el caso de la cognición y la emoción se pro-

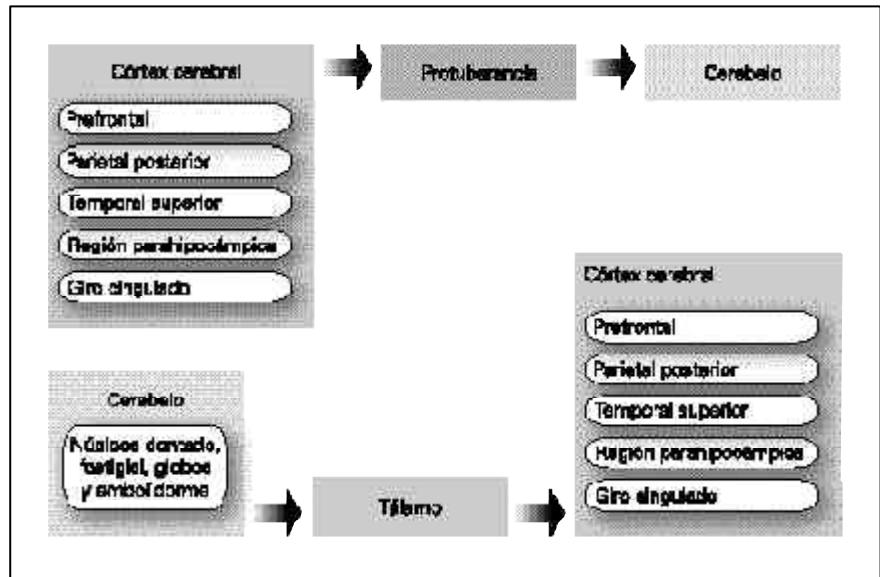


Figura. Circuito aferente córtico-ponto-cerebeloso y circuito eferente cerebelo-tálamo-córtex cerebral.

pone, por un lado, que las regiones cerebelosas más antiguas, el lóbulo floculonodular, el vermis, el núcleo fastigial y, en menor medida, el núcleo globoso, podrían considerarse equivalentes de un cerebelo límbico y serían responsables de los primitivos mecanismos de defensa, entre los que cabe mencionar las manifestaciones de lucha, la emoción, el afecto, la sexualidad y, posiblemente, la memoria emocional. Esto podría explicar parcialmente las anomalías que se encuentran en el vermis y en los núcleos profundos cerebelosos en patologías como el autismo [60-62] y la esquizofrenia [63-65]. Por otro lado, se ha hipotetizado que los hemisferios laterales cerebelosos y los núcleos dentado y emboliforme pueden ser responsables de la modulación del pensamiento, la planificación, la formulación de estrategias, el aprendizaje, la memoria y el lenguaje [59].

De hecho, dentro de la escala evolutiva, los homínidos son los que presentan un mayor desarrollo del córtex y de estructuras subcorticales de los hemisferios laterales; además, en el ser humano pueden distinguirse dos partes diferenciadas del núcleo dentado: un área más evolucionada, el área ventrolateral o neodentado, y otra más antigua, el área dorsomedial [66]. Estas dos partes se diferencian tanto en la función que desempeñan como en su morfología, histología, embriología e histoquímica. Leiner et al [67,68] sugieren que esta expansión del núcleo dentado, que es la principal vía de *outputs* hacia la corteza cerebral, es paralela al crecimiento de las áreas asociativas corticales a las cuales proyecta y recibe *inputs*. Dichos autores proponen que estas proyecciones entre el núcleo neodentado y las áreas asociativas se implicarían en la función mental [67,69].

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

Las técnicas de neuroimagen proporcionan una excelente herramienta para explorar y entender el substrato anatómico de los procesos cognitivos. Los estudios de neuroimagen estructural, los más recientes con resonancia magnética (RM), han mostrado alteraciones en el cerebelo en diversas patologías que cursan con deterioro cognitivo.

En el caso de pacientes esquizofrénicos, a pesar de que algunos trabajos encuentran resultados negativos [70,71], la mayoría de estudios hallan anomalías en el vermis. Se ha observado que estas anomalías pueden dirigirse tanto hacia un mayor volumen como a una reducción del vermis.

En sujetos esquizofrénicos varones se ha encontrado disminución del lóbulo anterior del vermis (lóbulos I-V) respecto a controles [72,73], y este hallazgo se refuerza con los resultados obtenidos por Weinberger et al [63] en un estudio *postmortem*. Sin embargo, este resultado parece contradecirse con otros estudios que han hallado un mayor volumen del vermis [65,74]. En el caso del trabajo de Levitt et al [65], los resultados mostraron que el volumen del vermis era mayor respecto a los controles y que el mayor volumen de la sustancia blanca del vermis se correlacionaba con la intensidad de los síntomas positivos y con el rendimiento en memoria lógica inmediata, subtest de la escala de memoria de Wechsler revisada (WMS-R). Wassink et al [75] también encuentra que el tamaño cerebeloso correlaciona negativamente con la presencia de síntomas negativos agudos y el deterioro psicosocial.

De forma análoga, en el autismo se ha observado que existen dos tipos de patología cerebelosa, hipoplasia e hiperplasia de los lóbulos VI-VII del vermis, aunque la mayoría de los pacientes presentan el subtipo de hipoplasia [61]. En este mismo estudio, se demuestra que los pacientes autistas que presentaban un cociente intelectual (CI) más bajo mostraban una hipoplasia del vermis más intensa, mientras que los pacientes con una deficiencia intelectual ligera o ausencia de deficiencia no presentaban ningún tipo de anomalía en el vermis.

En el síndrome de X frágil se ha hallado una reducción en el tamaño del lóbulo posterior del vermis [76-78], y esta reducción es más acentuada en varones que en hembras. Además, los resultados del estudio de Mostofsky et al [78] muestran que el tamaño del lóbulo posterior del vermis en las hembras predice la ejecución de pruebas cognitivas.

En la misma línea, Allin et al [79], en un estudio reciente, apuntan que en adolescentes nacidos pretérmino—anterior a las 33 semanas—se observa una reducción del volumen cerebeloso en relación con adolescentes nacidos a término, y que esta reducción correlaciona con diferentes medidas cognitivas. Según los autores, esta reducción puede deberse a la pérdida neuronal o a un desarrollo estructural anormal.

Por otra parte, la hipótesis de que el cerebelo puede formar parte del circuito frontoestriatal se apoya por estudios sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en el que se ha observado una reducción del lóbulo posterior inferior del vermis (lóbulos VIII-X) [80,81].

En general, estos estudios sugieren que la pérdida neuronal en el cerebelo o las malformaciones observadas en las diferentes patologías pueden ser las responsables de las anomalías conductuales o los déficits cognitivos que se observan.

Otro de los hallazgos observados con la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotones simples (SPECT), es que después de lesiones cerebelosas unilaterales se observa una reducción de la actividad metabólica en el córtex cerebral contralateral, frecuentemente en regiones frontales y parietales [40,82,83]. Esta reducción en el metabolismo cerebral refleja que estas regiones se encuentran en un estado de menor funcionalidad, a pesar que no hay evidencia de ningún daño estructural en ellas.

Similarmente, cuando se produce una lesión en el córtex ce-

rebral también se observa una reducción metabólica en el hemisferio cerebeloso contralateral—una diasquisis cerebelosa cruzada— [84-86], que posiblemente refleje la pérdida de *inputs* aferentes excitatorios que se dirigen hacia el cerebelo [85].

Un número de estudios de neuroimagen funcional, con utilización de PET, SPECT o resonancia magnética funcional (RMf), han encontrado activación cerebelosa durante la realización de diversas tareas cognitivas y disfuncionalidad de la activación del circuito cerebrocerebeloso en determinadas patologías. Tanto en sujetos normales como en pacientes con daño cerebeloso, los estudios de neuroimagen funcional han aportado evidencia de que el cerebelo contribuye en distintas funciones cognitivas como el lenguaje, la memoria, la atención y la resolución de problemas.

En cuanto al procesamiento del lenguaje, Petersen et al [26], mediante PET, observaron sorprendentemente que el lóbulo frontal izquierdo y el cerebelo lateral derecho se activaban cuando los sujetos tenían que generar verbos relacionados con un nombre que se les presentaba, pero no cuando simplemente leían los nombres.

El hecho que los hemisferios cerebelosos reciban *inputs* contralaterales corticales y la falta de activación cerebelosa durante la lectura de los nombres, llevaron a los autores a descartar la idea de que la activación cerebelosa fuera puramente motora e interpretar que esta activación la causaba el mayor esfuerzo semántico que el sujeto tenía que realizar al generar una palabra relacionada. Variantes de esta misma tarea, diseñada por Petersen et al [26], las han utilizado otros autores, con los mismos resultados [30,87,88].

De forma similar, en los estudios de Buckner et al [89] y Desmond et al [90], en los que los sujetos tenían que completar unas cadenas de letras para formar palabras, también se obtuvo un aumento del flujo sanguíneo en las regiones frontales izquierdas y el cerebelo lateral derecho. Además, el estudio de Desmond et al [90] reveló que las regiones frontales izquierdas estaban más activas cuando las posibilidades de formar una palabra con la cadena dada eran muchas, mientras que se observaba un mayor aumento del flujo sanguíneo en el cerebelo cuando las opciones para completar la cadena eran pocas. Los autores interpretaron estos resultados como una prueba de que las activaciones del lóbulo frontal izquierdo reflejaban la selección de una respuesta en el conjunto de muchas posibles, mientras que la activación cerebelosa indicaba la búsqueda de una respuesta posible.

Aunque parece haber suficiente evidencia para creer que el cerebelo lateral derecho se implica en la generación y selección de palabras, la localización de esta activación varía en los distintos estudios; por ello, no queda claro si estas diferencias en la localización se deben a factores metodológicos o a que las diferentes versiones utilizadas de la prueba activen subregiones específicas dentro del cerebelo [91].

En referencia a la atención, estudios de RMf hallaron activación en el cerebelo posterior en tareas de atención selectiva y atención de desplazamiento [34,92]. Esta activación parece ser independiente de la activación motora, tal como lo expone Allen et al [34] en su estudio de RMf. Mientras que el hemisferio cerebeloso anterior derecho mostró una clara activación durante la realización de una tarea puramente motora, la región posterior superior del cerebelo se activó cuando la tarea a realizar era atender a un estímulo visual; en este caso, el hemisferio cerebeloso anterior derecho no mostró ninguna activación. Al realizar

Tabla 1. Principales estudios y funciones cognitivas en las que se encuentra activación cerebelosa.

Función	Estudios de neuroimagen
Generar palabras	Petersen et al [26], Klein et al [30], Raichle et al [87], Martin et al [88]
Completar cadenas de letras para formar palabras	Buckner et al [89], Desmond et al [90]
Atención	Allen et al [34], Le et al [92]
Razonamiento conceptual	Kim et al [28], Berman et al [95], Nagahama et al [96], Rao et al [97]
Percepción temporal	Jueptner et al [111], Penhune et al [112], Kawashima et al [113], Schubotz et al [114]
Memoria	
Memoria de trabajo	Desmond et al [35], Paulesu et al [99], Grasby et al [100], Fiez et al [101], Schumacher et al [102]
Memoria a corto plazo	Andreasen et al [31]
Memoria a largo plazo	Andreasen et al [31], Okuda et al [105]
Memoria de reconocimiento	Nyberg et al [104]
Memoria autobiográfica	Andreasen et al [106]
Memoria procedimental	Jenkins et al [29], Friston et al [107], Seitz et al [108], Doyon et al [109], Poldrack y Gabrieli [110]

una tarea que requeriría atención visual y una respuesta motora se activaron ambas zonas. Este resultado hizo concluir a los autores que el cerebelo se implica en la atención selectiva y que la activación que se puede observar en el cerebelo durante estas tareas se diferencia anatómicamente de la activación puramente motora.

Las tareas que requieren razonamiento conceptual o solución de problemas, tradicionalmente se han considerado como pruebas sensitivas en lesiones del lóbulo prefrontal. Sin embargo, dada la complejidad de estas pruebas, reflejada por los diversos procesos cognitivos que requieren, algunos trabajos de neuroimagen funcional se han centrado en el estudio de diferentes regiones que son esenciales para solucionar este tipo de tareas. Así, el estudio de Kim et al [28] se focaliza en el estudio de la activación que se produce en los núcleos profundos del cerebelo cuando un grupo de sujetos sanos realiza una tarea que requiere la solución de problemas. Para ello, proponen una tarea control en la que únicamente se requiere una ejecución motora y una tarea experimental comparable, en el ámbito motor, con la tarea control que implicaba un componente cognitivo. Se observa que durante la tarea experimental, la extensión de la activación en el núcleo dentado es tres o cuatro veces mayor en relación con el número de píxeles activados que durante la eje-

cución de la tarea control; por ello, los autores concluyen que el incremento de activación en el núcleo dentado se asocia con el procesamiento cognitivo.

Sin embargo, algunos estudios [93,94] han descubierto activación cerebelosa cuando el sujeto imagina mentalmente los movimientos que ha de ejecutar; así, la mayor activación que se produce en el núcleo dentado, en el citado estudio de Kim et al [28], podría deberse a que los sujetos imaginaron los movimientos a realizar mientras ejecutaban la tarea experimental.

No obstante, otros estudios han mostrado activación en el cerebelo lateral derecho durante la ejecución del test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST) y otras tareas de razonamiento conceptual [95-97]. Rao et al [97] concluyen que el razonamiento conceptual y, así, las tareas que requieren solución de problemas implicarían, independientemente de la activación motora, un sistema neural que comprende estructuras del córtex cerebral, ganglios basales, tálamo y cerebelo.

Por otra parte, se ha evidenciado activación cerebelosa cuando se han estudiado diferentes aspectos de la memoria. Por ejemplo, en estudios sobre la memoria de trabajo—definida como la habilidad de mantener y manipular la información en mente [98]—se ha hallado activación en diferentes áreas, que formarían un circuito compuesto por regiones prefrontales (áreas 6, 44, 46 y 9 de Brodmann), parietales, temporales, del cíngulo anterior y cerebelosas, [35,99-102].

Desmond et al [35] proponen que la función del cerebelo en la memoria de trabajo sería comparar el *output* de la articulación subvocal con los contenidos del almacén fonológico, con el fin de corregir errores. De esta manera, la función del cerebelo en la memoria de trabajo sería similar a la propuesta por Ito [103] en el movimiento motor. Por otra parte, en el estudio de Andreasen et al [31], en el cual los sujetos realizaban dos tareas que implicaban memoria a corto y a largo plazo, los resultados muestran que ambas tareas activaron un circuito compuesto por el córtex frontal, y las regiones parietales bilaterales y el cerebelo. Otros estudios han observado el mismo circuito de activación en tareas de reconocimiento [104], de memoria a largo plazo [105] y evocación de recuerdos autobiográficos [106].

Los estudios de neuroimagen funcional evidencian fuertemente que el cerebelo desempeña un papel importante en el aprendizaje motor y no motor, aunque los resultados de los diferentes estudios no son del todo coincidentes.

El aprendizaje de una habilidad a través de la práctica repetida, sea esta motora o no motora, presenta varios estadios. En un primer estadio, el sujeto debe prestar atención y realizar un esfuerzo mental para ejecutar la tarea; posteriormente, con la práctica, el número de errores y el tiempo para completar la tarea se reducen, con lo que finalmente el sujeto puede ejecutar la tarea de forma automática; es decir, el esfuerzo mental y la atención que ha de prestar mientras realiza la tarea, se reduce. Esto lleva a pensar que los resultados obtenidos en los estudios de neuroimagen funcional variarían según la fase de aprendizaje en que se encuentre el sujeto en el momento de la captación de la señal. Por otro lado, es probable que si la tarea requiere menor esfuerzo mental, esto se traduzca a un decremento de la activación funcional, aunque lo que podría suceder es que en los diferentes estadios de aprendizaje se produzca un cambio de las estructuras implicadas. Es decir, el paso de una fase de aprendizaje a otra se observa por el decremento de activación de una estructura y por el incremento en otra.

De hecho, algunos estudios encuentran una disminución de la

activación cerebelosa una vez el proceso de aprendizaje se ha automatizado [29,107], y sugieren que la función de esta estructura solo sería importante en los primeros estadios del proceso de aprendizaje. Sin embargo, otros estudios muestran activaciones adicionales en el cerebelo después de un período de práctica [108,109], y sugieren que el cerebelo se implicaría en la fase de automatización.

En el estudio de Seitz et al [108] se observó un aumento significativo del flujo sanguíneo regional cerebral en el córtex motor izquierdo, el núcleo dentado derecho y vermis durante las primeras fases de aprendizaje; en cambio, cuando los sujetos consiguieron una mayor práctica en la tarea, se observó que el neocerebelo derecho lateral y anterior se activaban significativamente. De forma similar, Doyon et al [109] observaron un aumento en la activación en el núcleo dentado derecho durante los ensayos en que se realizaba una secuencia suficientemente aprendida, respecto a los ensayos en que la secuencia era nueva. Recientemente, Poldrack y Gabrieli [110], con una tarea de lectura en espejo invertida, han hallado un aumento en la activación en áreas temporales y prefrontales inferiores izquierdas, y regiones estriales y cerebelosas derechas con un decremento de la activación en el hipocampo y cerebelo izquierdo.

Otro de los aspectos relacionados con el cerebelo es la percepción temporal. Diversos estudios de neuroimagen funcional [111-114] afirman que el córtex lateral cerebeloso y el vermis cerebeloso se implican en la percepción temporal, tanto en tareas motoras como perceptivas, que requieren una precisa representación de la información temporal. Según la teoría de Ivry [115], el cerebelo se implicaría siempre que una tarea requiriera una representación temporal; ello explicaría el fracaso, tanto en humanos como en animales con lesiones cerebelosas, en la adquisición del condicionamiento clásico [116]. La correcta adquisición del condicionamiento clásico requiere tanto el aprendizaje de la asociación entre dos estímulos como una precisa percepción temporal entre estos dos estímulos; así, de acuerdo con la teoría de Ivry [115], el fallo en la adquisición se produciría por un error en la percepción temporal y no por un error en el aprendizaje asociativo (Tabla I).

En referencia a los estudios de neuroimagen funcional en sujetos con patología psiquiátrica, estos parecen indicar que el cerebelo tiene un papel explicativo de la sintomatología que presentan los pacientes.

Concretamente en la esquizofrenia, el grupo de Andreasen et al [32,117] ha encontrado una disminución en la activación del circuito córtex cerebral-tálamo-cerebelo con relación a sujetos controles, en diversas tareas de memoria. En el estudio de Andreasen et al [32] con PET se muestra que los sujetos esquizofrénicos presentan un decremento en el flujo sanguíneo cerebral del circuito córtex prefrontal-tálamo-cerebelo, comparados con sujetos normales, en una tarea de recuerdo de material verbal complejo. La falta de activación de este circuito en pacientes esquizofrénicos no puede explicarse por una peor ejecución, ya que el rendimiento fue similar al del grupo control. Similarmente, en un estudio más reciente, Crespo-Farroco et al [118], con PET, encuentran un decremento del flujo sanguíneo en el cíngulo anterior derecho, el tálamo derecho y, bilateralmente, en el cerebelo, durante una tarea de memoria en un grupo de pacientes esquizofrénicos, comparados con un grupo de controles. Cuando los sujetos esquizofrénicos tenían que recordar ítems previamente aprendidos, los resultados también mostraron un decremento en el flujo sanguíneo en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo,

Tabla II. Principales déficits cognitivos y alteraciones emocionales observados en pacientes con lesiones cerebelosas.

Funciones ejecutivas
Fluencia fonética
Planificación
Razonamiento abstracto
Aprendizaje
Declarativo
Procedimental
Asociativo
Memoria
Memoria de trabajo
Memoria a corto plazo
Memoria a largo plazo
Atención
Funciones visuoespaciales
Lenguaje
Agramatismo
Disprosodia
Anomia
Disartria
Percepción temporal
Labilidad emocional
Cambios de personalidad

en el córtex frontal medial bilateralmente, en el área suplementaria motora izquierda y en el hemisferio cerebeloso izquierdo, el vermis anterior y el cuneus derecho. Wiser et al [119] obtienen resultados similares durante una tarea de memoria de reconocimiento para palabras.

En conclusión, estos resultados sugieren que el circuito córtex-cerebelo es disfuncional en la esquizofrenia y que este circuito participa en diversas tareas cognitivas. Concretamente, se ha propuesto el término de disimetría cognitiva en referencia a la disrupción de la interacción entre las funciones corticales, como la iniciación de la recuperación de memoria y la memoria de trabajo, y las funciones cerebelosas, como la coordinación y la secuenciación, lo que produciría alteraciones cognitivas y una disrupción de la coordinación fluida de la actividad mental.

En la pseudodemencia depresiva se ha observado un decremento del flujo sanguíneo cerebral en el giro frontal medial y un aumento en el vermis cerebeloso, cuando se compara con sujetos depresivos no dementes [120,121]. Por otra parte, en un estudio [122] con pacientes que sufrían ataques de pánico se observó que cuando se les inducía a un ataque de pánico por infusión de lactato sódico, el vermis cerebeloso anterior izquierdo mostraba un aumento del flujo sanguíneo en relación con aquellos sujetos que no sufrían de esta patología. Estos resultados

apoyarían la hipótesis de Schmahmann et al [59] sobre la implicación del cerebelo, en concreto la del vermis, en la regulación de las emociones.

DÉFICIT NEUROPSICOLÓGICOS EN PACIENTES CON LESIONES CEREBELOSAS

En general, los déficit que se observan tras una lesión cerebelosa recuerdan aquellos que se evidencian tras lesiones frontales con déficit adicionales de diferente grado en funciones visuoespaciales, memoria y lenguaje. Estos déficit se han hallado, tanto en niños como en adultos, en diferentes patologías con afectación cerebelosa, como patología tumoral, vascular y psiquiátrica y diferentes enfermedades hereditarias, como la atrofia olivopontocerebelosa, la atrofia corticocerebelosa, la ataxia espinocerebelosa y la ataxia de Friedreich. No obstante, los resultados de los diferentes estudios no son siempre coincidentes. Estas controversias podrían explicarse, en parte, por la selección de las muestras, que incluyen pacientes con lesiones no únicamente en el cerebelo, sino que comprenden otras regiones extracerebelosas. Este sería el caso de las enfermedades hereditarias, como la ataxia de Friedreich, la ataxia espinocerebelosa o la atrofia olivopontocerebelosa, en las que se ha encontrado déficit cognitivos [15,21,36,45], y que podrían interpretarse como consecuencia de la degeneración cerebelosa. Sin embargo, puesto que el proceso degenerativo de estas patologías abarca estructuras extracerebelosas, hace difícil atribuir los déficit cognitivos únicamente a la disfunción cerebelosa.

En concreto, los diferentes estudios han encontrado alteración en pruebas que valoran funciones frontales, como la fluencia verbal fonética [17,19,47], el test de Stroop [47], el WCST [48] o pruebas que valoran más específicamente flexibilidad mental [42] y planificación [16]. Igualmente se ha hallado un rendimiento inferior en el aprendizaje de lista de palabras [47], en el aprendizaje asociativo, con diferentes tipos de estímulos [12,17,19,39,41,46], y en el aprendizaje procedimental [18,23,24,38]. También se han observado déficit en memoria de trabajo [42] a corto [43] y a largo plazo [47], alteración en funciones visuoespaciales [13,25], atención [123], lenguaje [20,44] y percepción temporal [124-127]. Aunque otros estudios no han encontrado déficit neuropsicológicos en pacientes que presentaban lesiones cerebelosas [128-130].

Algunos investigadores han hallado una reducción de la inteligencia general [12,17,37], aunque otros estudios, en los que las lesiones de los pacientes se ubicaban fundamentalmente en el cerebelo, no han encontrado cambios en el nivel de inteligencia respecto a controles, e incluso han observado puntuaciones superiores [19,38,45,128]. Por lo tanto, el deterioro intelectual es más probable que suceda cuando se implican estructuras extracerebelosas (Tabla II).

Schmahmann et al [25,131] proponen un síndrome que englobaría las anomalías de conducta que presentan los pacientes con daño cerebeloso, y al que denominan síndrome cerebeloso cognitivo afectivo (SCCA). Este síndrome incluye alteración en las funciones ejecutivas (planificación, razonamiento abstracto, fluidez verbal, memoria de trabajo), se acompaña de perseverancia, distracción o inatención, desorganización visuoespacial, alteración de la memoria visuoespacial, cambios de personalidad con conductas inapropiadas y dificultades de producción del lenguaje con disprosodia, agramatismo y anomia moderada.

Estos déficit se muestran más acusados en pacientes con afectación bilateral o enfermedad aguda. Las lesiones del lóbulo posterior son particularmente más importantes en la generación de este síndrome y parece ser que el vermis se implica consistentemente en pacientes con presentaciones afectivas, fundamentalmente cuando interviene la parte posterior del vermis. Aquellos pacientes con pequeñas lesiones en el cerebelo o con lesiones en el lóbulo anterior se encontrarían cognitivamente menos afectados.

Recientemente, este mismo síndrome también se ha podido observar en niños a los que se les había seccionado parte del cerebelo a causa de un tumor [132]. En concreto, el estudio en niños con resección cerebelosa a causa de patología tumoral ha evidenciado déficit cognitivos propios del SCCA, independientemente de que se trataran o no con radiación o metotrexato [48,133-138]. En el estudio de Riva y Giorgi [138] se observa que los niños con tumores en el hemisferio cerebeloso derecho presentaban alteración de la memoria verbal secuencial y procesamiento del lenguaje, mientras que aquellos con tumores en el hemisferio cerebeloso izquierdo presentaban déficit en tareas espaciales, en memoria visual secuencial y, en algunos casos, en la entonación prosódica. Posquirúrgicamente, la resección de tumores situados en el vermis provoca alteraciones afectivas y de conducta, como labilidad emocional o cambios de personalidad, y también mutismo, que posteriormente evoluciona a alteraciones del lenguaje de diferente gravedad y un habla disártrica [22,138,139].

En general, estos estudios sugieren que los déficit cognitivos que se observan tras una lesión cerebelosa son dependientes de la ubicación de la lesión. El hecho de que los hemisferios cerebelosos se encuentren anatómicamente conectados con los hemisferios cerebrales contralaterales conduce a la idea que las funciones propias de un hemisferio cerebral queden afectadas cuando el hemisferio cerebeloso contralateral presente una lesión [13,138].

EL PAPEL DEL CEREBELO EN LA COGNICIÓN

Las funciones cognitivas que quedan afectadas tras una lesión cerebelosa son muchas y muy variadas; sin embargo, los mecanismos por los cuales el cerebelo afecta a la cognición aún no se conocen. No obstante, se han planteado diferentes hipótesis, que proporcionarían una explicación general de cuáles son las operaciones que lleva a cabo el cerebelo y cómo estas operaciones afectan a las funciones mentales superiores.

Lo cierto es que la evidencia neuroanatómica ha dado paso a una serie de hipótesis apoyadas por distintos autores, que, en esencia, propondrían que los mecanismos por los cuales el cerebelo afecta a la cognición son básicamente los mismos que se implicarían en el movimiento.

Por ejemplo, Leiner et al [67-69] consideran el cerebelo como un poderoso ordenador capaz de realizar contribuciones tanto en las habilidades motoras, sensoriales como cognitivas, gracias a las conexiones que establece con regiones cerebrales responsables de la ejecución de esas habilidades. Esencialmente, la visión del cerebelo como un ordenador se basa en que la información que llega a esta estructura procedente de diversas partes del córtex cerebral se procesa en el cerebelo y se devuelve a través de sus conexiones eferentes al córtex cerebral, para indicar qué hacer y cuándo.

Una visión similar, también basada en la evidencia anatómi-

ca, sería la de Schmahmann et al [25,59,131,140], que proponen que la disrupción de las conexiones anatómicas corticopontocerebelosas y cerebelo-tálamo-córtex cerebral serían las responsables de los déficit neuropsicológicos y afectivos que se evidencian tras las lesiones cerebelosas. El cerebelo sería capaz de integrar la información que recibe procedente del córtex asociativo y generar respuestas adecuadas en cada caso. De esta manera, al igual que el cerebelo es capaz de regular el ritmo, la fuerza y la precisión de los movimientos, también sería capaz de regular la velocidad, la consistencia y la adecuación de los procesos cognitivos, y provocar en caso de error una disimetría en el pensamiento. Andreasen et al [117] llegan a un concepto parecido a través de sus estudios con pacientes esquizofrénicos; afirman que la disfunción neuroanatómica llevaría a una disimetría cognitiva. De manera análoga, Ito [103,141] propone que el sistema de control que ejerce el cerebelo sobre el movimiento, dada su generalidad, puede aplicarse igualmente a todas las funciones, incluidas las mentales. De este modo, la función del cerebelo en la cognición, al igual que en el movimiento, consistiría en la de prevenir, detectar y corregir errores.

Ivry y Baldo [115,142] proponen una hipótesis más específica, en la que el cerebelo actuaría como un sistema temporal interno, que se pondría en funcionamiento siempre que la tarea a realizar requiriera una representación temporal precisa. Estos autores mantienen que los problemas de coordinación de los pacientes con daño cerebeloso pueden entenderse como una dificultad en el control y regulación de los modelos temporales del movimiento. Pero, la capacidad de programación del cerebelo no se limitaría al dominio motor, sino que también se evidenciaría en tareas perceptivas que requirieran una precisa representación de la información temporal. En concreto, el cerebelo se pondría en funcionamiento siempre que la tarea a realizar requiriera una programación temporal de la función, aunque la activación cerebelosa sería diferente en función de los requerimientos de la tarea concreta. Esta hipótesis se apoya en algunos estudios que han encontrado una alteración del juicio de la duración entre dos tonos [125] o de la velocidad en que se mueve un estímulo [143].

Otros autores, como Courchesne et al [62,144,145] y Akshoomoff et al [146,147] proponen que el cerebelo funcionaría como un sistema computacional, que anticiparía y ajustaría las respuestas de una gran variedad de funciones y coordinaría la dirección de la atención selectiva, con el fin de conseguir eficientemente los objetivos que se ha propuesto el sistema cerebral.

En conjunto, contrariamente a las evidencias que se desprenden de los estudios en pacientes con lesiones cerebelosas y estudios de neuroimagen, estas hipótesis no apuntan hacia una visión en la que el cerebelo funciona como un cerebro en miniatura, en donde cada función cognitiva tiene una organización topográfica determinada, sino hacia la idea de que el cerebelo ejecuta operaciones globales. Así, un fallo en estas operaciones globales provocaría una alteración general en las funciones cognitivas, sensitivas y/o motoras.

CONCLUSIONES

Las aportaciones de estudios recientes en pacientes con lesiones cerebelosas y de neuroimagen funcional sugieren que el cerebelo desempeña un papel importante en las funciones superiores y que es necesario un adecuado funcionamiento cerebeloso para una ejecución correcta de las funciones cognitivas.

Los déficit neuropsicológicos que se observan tras una lesión cerebelosa incluirían funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, capacidades lingüísticas, memoria, atención y modulación emocional. Schmahmann y Sherman [25] proponen el término síndrome cerebeloso cognitivo afectivo (SCCA), para englobar estas disfunciones observadas. Los síntomas serían más graves cuando se produjese una lesión bilateral o enfermedad aguda, que afectase particularmente a los lóbulos posteriores. En concreto, la afectación de las conexiones bidireccionales corticopontocerebelosas y cerebelo-tálamo-córtex cerebral serían las responsables de la aparición de estos déficit. Los estudios de neuroimagen funcional reafirmarían esta idea, dado que en los procesos donde se ha observado activación cerebelosa, también aparece activación de otras áreas corticales y subcorticales, hecho que refleja que el cerebelo formaría parte de una red de estructuras que comprende tanto áreas de la corteza cerebral asociativa como estructuras subcorticales.

Por un lado, la implicación del cerebelo en las funciones superiores supone plantear cuál sería el beneficio que podría aportar una rehabilitación cognitiva al paciente con daño cerebeloso y, por otro, que información hay que transmitir al paciente y a sus familiares en este aspecto. Sin embargo, hasta la fecha se desconocen cuál es la relevancia clínica y el impacto que la afectación del cerebelo puede ocasionar en la vida académica, laboral o personal del paciente [148].

Por último, el hecho de que el núcleo dentado presente un mayor desarrollo en el hombre y que este desarrollo sea paralelo al crecimiento de las áreas asociativas cerebrales y, por otra parte, la evidencia de conexiones entre el cerebelo y regiones cerebrales asociativas, ha hecho plantear hipótesis muy ligadas a las aportaciones neuroanatómicas que explican cuál es la implicación del cerebelo en las funciones superiores. Una de las hipótesis más plausibles es que el cerebelo lleve a cabo una función global, en la que éste funcione como un sistema corrector capaz de anticipar, prevenir y rectificar errores que pueden producirse en la conducta, sea ésta motora, cognitiva y/o afectiva. Un error en este sistema llevaría, en el ámbito de las funciones superiores, a una disimetría cognitiva o del pensamiento.

No obstante, debe recalarse que las aportaciones clínicas y de neuroimagen sugieren que las diferentes funciones cognitivas se encuentran bajo el servicio de diferentes regiones cerebelosas, lo que apoya la noción de una división topográfica dentro del cerebelo. Por consiguiente, serían necesarios futuros estudios para esclarecer si la afectación de la conducta producida por una lesión cerebelosa se debe a un fallo en una función global regida por el cerebelo o si, por el contrario, lesiones específicas en el cerebelo provocan déficit concretos en la conducta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brodal P. The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization. *Brain* 1978; 101: 251-83.
2. Glickstein M, May JG, Mercier BE. Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *J Comp Neurol* 1985; 235: 343-59.
3. Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1989; 289: 53-73.
4. Vilensky JA, van Hoesen GW. Corticopontine projections from the cingulate cortex in the rhesus monkey. *Brain Res* 1981; 205: 391-5.
5. Schmahmann JD, Pandya DN. Prelunate, occipitotemporal, and parahippocampal projections to the basis pontis in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1993; 337: 94-112.

6. Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994; 266: 458-61.
7. Schmahmann JD, Pandya DN. Prefrontal cortex projections to the basal pons in rhesus monkey: implications for the cerebellar contribution to higher function. *Neurosci Lett* 1995; 199: 175-8.
8. Petrosini L, Molinari M, Dell'Anna ME. Cerebellar contribution to spatial event processing: Morris water maze and T-maze. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 1882-96.
9. Middleton FA, Strick PL. Cerebellar output channels. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 61-82.
10. Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci* 1997; 17: 438-58.
11. Leggio MG, Neri P, Graziano A, Mandolesi L, Molinari M, Petrosini L. Cerebellar contribution to spatial event processing: characterization of procedural learning. *Exp Brain Res* 1999; 127: 1-11.
12. Bracke-Tolkmitt R, Linden A, Canavan AG, Rockstroh B, Scholz E, Wessel K, et al. The cerebellum contributes to mental skills. *Behav Neurosci* 1989; 103: 442-6.
13. Wallesch CW, Horn A. Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cogn* 1990; 14: 19-25.
14. Sanes JN, Dimitrov B, Hallett M. Motor learning in patients with cerebellar dysfunction. *Brain* 1990; 113: 103-20.
15. El-Awar M, Kish S, Oscar-Berman M, Robitaille Y, Schut L, Freedman M. Selective delayed alternation deficits in dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy. *Brain Cogn* 1991; 16: 121-9.
16. Grafman J, Litvan I, Massaquoi S, Stewart M, Sirigu A, Hallett M. Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology* 1992; 42: 1493-6.
17. Akshoomoff NA, Courchesne E, Press GA, Iragui V. Contribution of the cerebellum to neuropsychological functioning: evidence from a case of cerebellar degenerative disorder. *Neuropsychologia* 1992; 30: 315-28.
18. Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K, Stewart M, Massaquoi S, Lou JS, et al. Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 1993; 34: 594-602.
19. Appollonio IM, Grafman J, Schwartz V, Massaquoi S, Hallett M. Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology* 1993; 43: 1536-44.
20. Silveri MC, Leggio MG, Molinari M. The cerebellum contributes to linguistic production: a case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. *Neurology* 1994; 44: 2047-50.
21. Kish SJ, el-Awar M, Stuss D, Nobrega J, Currier R, Aita JF, et al. Neuropsychological test performance in patients with dominantly inherited spinocerebellar ataxia: relationship to ataxia severity. *Neurology* 1994; 44: 1738-46.
22. Pollack IF. Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathology. *Neurosurgery* 1995; 37: 885-93.
23. Molinari M, Leggio MG, Solida A, Ciorra R, Misciagna S, Silveri MC, et al. Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain* 1997; 120: 1753-62.
24. Doyon J, Gaudreau D, Laforce Jr R, Castonguay M, Bedard PJ, Bedard F, et al. Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn* 1997; 34: 218-45.
25. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561-79.
26. Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *J Cogn Neurosci* 1989; 1: 153-70.
27. Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, Bench C, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. *Brain* 1993; 116: 1-20.
28. Kim SG, Ugurbil K, Strick PL. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science* 1994; 265: 949-51.
29. Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci* 1994; 14: 3775-90.
30. Klein D, Milner B, Zatorre RJ, Meyer E, Evans AC. The neural substrates underlying word generation: a bilingual functional-imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 2899-903.
31. Andreasen NC, O'Leary DS, Arndt S, Cizadlo T, Hurtig R, Rezaei K, et al. Short-term and long-term verbal memory: a positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 5111-5.
32. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezaei K, Ponto LL, et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 9985-90.
33. Gao JH, Parsons LM, Bower JM, Xiong J, Li J, Fox PT. Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science* 1996; 272: 545-7.
34. Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997; 275: 1940-3.
35. Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci* 1997; 17: 9675-85.
36. Fehrenbach RA, Wallesch CW, Claus D. Neuropsychologic findings in Friedreich's ataxia. *Arch Neurol* 1984; 41: 306-8.
37. Kish SJ, el-Awar M, Schut L, Leach L, Oscar-Berman M, Freedman M. Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy: implications for the cholinergic hypothesis of Alzheimer's dementia. *Ann Neurol* 1988; 24: 200-6.
38. Fiez JA, Petersen SE, Cheney MK, Raichle ME. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. *Brain* 1992; 115: 155-78.
39. Canavan AG, Sprengelmeyer R, Diener HC, Homberg V. Conditional associative learning is impaired in cerebellar disease in humans. *Behav Neurosci* 1994; 108: 475-85.
40. Botez-Marquard T, Leveille J, Botez MI. Neuropsychological functioning in unilateral cerebellar damage. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 353-7.
41. Tucker J, Harding AE, Jahanshahi M, Nixon PD, Rushworth M, Quinn NP, et al. Associative learning in patients with cerebellar ataxia. *Behav Neurosci* 1996; 110: 1229-34.
42. Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Carlberg B, Fagerlund M, Olsson T. Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts. *Neurology* 1998; 51: 433-40.
43. Silveri MC, Di Betta AM, Filippini V, Leggio MG, Molinari M. Verbal short-term store-rehearsal system and the cerebellum. Evidence from a patient with a right cerebellar lesion. *Brain* 1998; 121: 2175-87.
44. Schatz J, Hale S, Myerson J. Cerebellar contribution to linguistic processing efficiency revealed by focal damage. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4: 491-501.
45. Burk K, Globas C, Bosch S, Graber S, Abele M, Brice A, et al. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain* 1999; 122: 769-77.
46. Drepper J, Timmann D, Kolb FP, Diener HC. Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain* 1999; 122: 87-97.
47. Neau JP, Arroyo-Anlló E, Bonnaud V, Ingrand P, Gil R. Neuropsychological disturbances in cerebellar infarct. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 363-70.
48. Karatekin C, Lazareff JA, Asarnow RF. Relevance of the cerebellar hemispheres for executive functions. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 106-12.
49. Schmahmann JD. Rediscovery of an early concept. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 3-27.
50. Brodal P, Bjaalie JG, Aas JE. Organization of cingulo-ponto-cerebellar connections in the cat. *Anat Embryol* 1991; 184: 245-54.
51. Schmahmann JD, Pandya DN. Projections to the basis pontis from the superior temporal sulcus and superior temporal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1991; 308: 224-48.
52. Middleton FA, Strick PL. The cerebellum: an overview. *Trends Neurosci* 1998; 21: 367-9.
53. May JG, Andersen RA. Different patterns of corticopontine projections from separate cortical fields within the inferior parietal lobule and dorsal preunate gyrus of the macaque. *Exp Brain Res* 1986; 63: 265-78.
54. Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomical investigation of projections from thalamus to posterior parietal cortex in the rhesus monkey: a WGA-HRP and fluorescent tracer study. *J Comp Neurol* 1990; 295: 299-326.
55. Schmahmann JD, Pandya DN. The cerebrotocerebellar system. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 31-60.
56. Middleton FA, Strick PL. Dentate output channels: motor and cognitive components. *Prog Brain Res* 1997; 114: 553-66.
57. Middleton FA, Strick PL. Cerebellar output: motor and cognitive channels. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 348-54.
58. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 236-50.
59. Schmahmann JD. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol* 1991; 48: 1178-87.
60. Courchesne E. Neuroanatomic imaging in autism. *Pediatrics* 1991; 87: 781-90.
61. Courchesne E, Townsend J, Saitoh O. The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology* 1994; 44: 214-23.
62. Courchesne E, Townsend J, Akshoomoff NA, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Lincoln AJ, et al. Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behav Neurosci* 1994; 108: 848-65.
63. Weinberger DR, Kleinman JE, Luchins DJ, Bigelow LB, Wyatt RJ.

- Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 359-61.
64. Luchins DJ, Morigiwa JM, Weinberger DR, Wyatt RJ. Cerebral asymmetry and cerebellar atrophy in schizophrenia: a controlled postmortem study. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1501-3.
 65. Levitt JJ, McCarley RW, Nestor PG, Petrescu C, Donnino R, Hirayasu Y, et al. Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1105-7.
 66. Dow R. The evolution and anatomy of the cerebellum. *Biol Rev Cambridge Phil Soc* 1942; 17: 179-220.
 67. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav Neurosci* 1986; 100: 443-54.
 68. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive, and language skills. *Behav Brain Res* 1991; 44: 113-28.
 69. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neurosci* 1993; 16: 444-7.
 70. Mathew RJ, Partain CL. Midsagittal sections of the cerebellar vermis and fourth ventricle obtained with magnetic resonance imaging of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 970-1.
 71. Aylward EH, Reiss A, Barta PE, Tien A, Han W, Lee J, et al. Magnetic resonance imaging measurement of posterior fossa structures in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1448-52.
 72. Rossi A, Stratta P, Mancini F, de Cataldo S, Casacchia M. Cerebellar vermal size in schizophrenia: a male effect. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 354-7.
 73. Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, Andreasen NC. An MRI study of cerebellar vermal morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 703-11.
 74. Nasrallah HA, Schwarzkopf SB, Olson SC, Coffman JA. Perinatal brain injury and cerebellar vermal lobules I-X in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 567-74.
 75. Wassink TH, Andreasen NC, Nopoulos P, Flaum M. Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 41-8.
 76. Reiss AL, Freund L, Tseng JE, Joshi PK. Neuroanatomy in fragile X females: the posterior fossa. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 279-88.
 77. Reiss AL, Aylward E, Freund LS, Joshi PK, Bryan RN. Neuroanatomy of fragile X syndrome: the posterior fossa. *Ann Neurol* 1991; 29: 26-32.
 78. Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, Warsofsky IS, Denckla MB, Reiss AL. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology* 1998; 50: 121-30.
 79. Allin MMH, Santhouse AM, Nosarti C, AlAsady MH, Stewart AL, Rifkin L, et al. Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. *Brain* 2001; 124: 60-6.
 80. Mostofsky SH, Reiss AL, Lockhart P, Denckla MB. Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1998; 13: 434-9.
 81. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998; 50: 1087-93.
 82. Broich K, Hartmann A, Biersack HJ, Horn R. Crossed cerebello-cerebral diaschisis in a patient with cerebellar infarction. *Neurosci Lett* 1987; 83: 7-12.
 83. Botez MI, Leveille J, Lambert R, Botez T. Single photon emission computed tomography (SPECT) in cerebellar disease: cerebello-cerebral diaschisis. *Eur Neurol* 1991; 31: 405-12.
 84. Martin WR, Raichle ME. Cerebellar blood flow and metabolism in cerebral hemisphere infarction. *Ann Neurol* 1983; 14: 168-76.
 85. Pantano P, Baron JC, Samson Y, Bousser MG, Derouesne C, Comar D. Crossed cerebellar diaschisis. Further studies. *Brain* 1986; 109: 677-94.
 86. Metter EJ, Kempler D, Jackson CA, Hanson WR, Riege WH, Camras LR, et al. Cerebellar glucose metabolism in chronic aphasia. *Neurology* 1987; 37: 1599-606.
 87. Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT, et al. Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex* 1994; 4: 8-26.
 88. Martin A, Haxby JV, Lalonde FM, Wiggs CL, Ungerleider LG. Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science* 1995; 270: 102-5.
 89. Buckner RL, Petersen SE, Ojemann JG, Miezin FM, Squire LR, Raichle ME. Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *J Neurosci* 1995; 15: 12-29.
 90. Desmond JE, Gabrieli JD, Glover GH. Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search. *Neuroimage* 1998; 7: 368-76.
 91. Fiez JA, Raichle ME. Linguistic processing. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 233-54.
 92. Le TH, Pardo JV, Hu X. 4 T-fMRI study of nonspatial shifting of selective attention: cerebellar and parietal contributions. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1535-48.
 93. Decety J, Sjöholm H, Ryding E, Stenberg G, Ingvar DH. The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow. *Brain Res* 1990; 535: 313-7.
 94. Parsons LM, Fox PT, Downs JH, Glass T, Hirsch TB, Martin CC, et al. Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET. *Nature* 1995; 375: 54-8.
 95. Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R, et al. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 1995; 33: 1027-46.
 96. Nagahama Y, Fukuyama H, Yamauchi H, Matsuzaki S, Konishi J, Shibasaki H, et al. Cerebral activation during performance of a card sorting test. *Brain* 1996; 119: 1667-75.
 97. Rao SM, Harrington DL, Haaland KY, Bobholz JA, Cox RW, Binder JR. Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci* 1997; 17: 5528-35.
 98. Baddeley AD. Working memory. Oxford: Clarendon Press; 1986.
 99. Paulsen E, Frith CD, Frackowiak RS. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 1993; 362: 342-5.
 100. Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, Simpson J, Fletcher PC, Frackowiak RS, et al. A graded task approach to the functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory. *Brain* 1994; 117: 1271-82.
 101. Fiez JA, Raife EA, Balota DA, Schwarz JP, Raichle ME, Petersen SE. A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *J Neurosci* 1996; 16: 808-22.
 102. Schumacher EH, Lauber E, Awh E, Jonides J, Smith EE, Koeppe RA. PET evidence for an amodal verbal working memory system. *Neuroimage* 1996; 3: 79-88.
 103. Ito M. Movement and thought: identical control mechanisms by the cerebellum. *Trends Neurosci* 1993; 16: 448-50.
 104. Nyberg L, McIntosh AR, Cabeza R, Nilsson LG, Houle S, Habib R, et al. Network analysis of positron emission tomography regional cerebral blood flow data: ensemble inhibition during episodic memory retrieval. *J Neurosci* 1996; 16: 3753-9.
 105. Okuda J, Fujii T, Yamadori A, Kawashima R, Tsukiura T, Ohtake H, et al. Retention of words in long-term memory: a functional neuroanatomical study with PET. *Neuroreport* 2000; 11: 323-8.
 106. Andreasen NC, O'Leary DS, Paradiso S, Cizadlo T, Arndt S, Watkins GL, et al. The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval. *Hum Brain Mapp* 1999; 8: 226-34.
 107. Friston KJ, Frith CD, Passingham RE, Liddle PF, Frackowiak RS. Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1992; 248: 223-8.
 108. Seitz RJ, Canavan AG, Yaguez L, Herzog H, Tellmann L, Knorr U, et al. Successive roles of the cerebellum and premotor cortices in trajectory learning. *Neuroreport* 1994; 5: 2541-4.
 109. Doyon J, Owen AM, Petrides M, Sziklas V, Evans AC. Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 637-48.
 110. Poldrack RA, Gabrieli JD. Characterizing the neural mechanisms of skill learning and repetition priming. Evidence from mirror reading. *Brain* 2001; 124: 67-82.
 111. Jueptner M, Rijntjes M, Weiller C, Faiss JH, Timmann D, Mueller SP, et al. Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology* 1995; 45: 1540-5.
 112. Penhune VB, Zatorre RJ, Evans AC. Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction. *J Cogn Neurosci* 1998; 10: 752-65.
 113. Kawashima R, Okuda J, Umetsu A, Sugiura M, Inoue K, Suzuki K, et al. Human cerebellum plays an important role in memory-timed finger movement: an fMRI study. *J Neurophysiol* 2000; 83: 1079-87.
 114. Schubotz RI, Friederici AD, von Cramon DY. Time perception and motor timing: a common cortical and subcortical basis revealed by fMRI. *Neuroimage* 2000; 11: 1-12.
 115. Ivry R. Cerebellar timing systems. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 555-73.
 116. Woodruff-Pak DS. Classical conditioning. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 341-66.
 117. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. 'Cognitive dysmetria' as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998; 24: 203-18.
 118. Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, et al. Recalling word lists reveals 'cognitive dys-

- metria' in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 386-92.
119. Wisner AK, Andreassen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles-Ponto LL, Hichwa RD. Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause 'cognitive dysmetria' in schizophrenia. *Neuroreport* 1998; 9: 1895-9.
 120. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992; 22: 607-15.
 121. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Friston KJ, Frackowiak RS. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 768-73.
 122. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Mintun MA, Fusselman MJ, Fox PT, et al. Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Genet Psychiatry* 1989; 46: 493-500.
 123. Townsend J, Courchesne E, Covington J, Westerfield M, Harris NS, Lyden P, et al. Spatial attention deficits in patients with acquired or developmental cerebellar abnormality. *J Neurosci* 1999; 19: 5632-43.
 124. Ivry RB, Keele SW, Diener HC. Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Exp Brain Res* 1988; 73: 167-80.
 125. Ivry R, Keele SW. Timing functions of the cerebellum. *J Cogn Neurosci* 1989; 1: 136-52.
 126. Nichelli P, Alway D, Grafman J. Perceptual timing in cerebellar degeneration. *Neuropsychologia* 1996; 34: 863-71.
 127. Malapani C, Dubois B, Rancurel G, Gibbon J. Cerebellar dysfunctions of temporal processing in the seconds range in humans. *Neuroreport* 1998; 9: 3907-12.
 128. Daum I, Ackermann H, Schugens MM, Reimold C, Dichgans J, Birauber N. The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav Neurosci* 1993; 107: 411-9.
 129. Gómez-Beldarrain M, García-Monco JC, Quintana JM, Llorens V, Rodeno E. Diaschisis and neuropsychological performance after cerebellar stroke. *Eur Neurol* 1997; 37: 82-9.
 130. Yamaguchi S, Tsuchiya H, Kobayashi S. Visuospatial attention shift and motor responses in cerebellar disorders. *J Cogn Neurosci* 1998; 10: 95-107.
 131. Schmahmann JD, Sherman JC. Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 433-40.
 132. Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain* 2000; 123: 1041-50.
 133. LeBaron S, Zeltzer PM, Zeltzer LK, Scott SE, Marlin AE. Assessment of quality of survival in children with medulloblastoma and cerebellar astrocytoma. *Cancer* 1988; 62: 1215-22.
 134. Riva D, Pantaleoni C, Milani N, Fossati-Belani F. Impairment of neuropsychological functions in children with medulloblastomas and astrocytomas in the posterior fossa. *Childs Nerv Syst* 1989; 5: 107-10.
 135. Packer RJ, Sposto R, Atkins TE, Sutton LN, Bruce DA, Siegel KR, et al. Quality of life in children with primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. *Pediatr Neurosci* 1987; 13: 169-75.
 136. Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, Radcliffe J, Bunin GR, D'Angio G, et al. A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-year results. *J Neurosurg* 1989; 70: 707-13.
 137. Copeland DR, deMoor C, Moore BD 3rd, Ater JL. Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3476-86.
 138. Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain* 2000; 123: 1051-61.
 139. Salvati M, Missori P, Lunardi P, Orlando ER. Transient cerebellar mutism after posterior cranial fossa surgery in an adult. Case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1991; 93: 313-6.
 140. Schmahmann JD. Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 362-71.
 141. Ito M. New concepts in cerebellar function. *Rev Neurol* 1993; 149: 596-9.
 142. Ivry RB, Baldo JV. Is the cerebellum involved in learning and cognition? *Curr Opin Neurobiol* 1992; 2: 212-6.
 143. Ivry R, Diener HC. Impairment velocity perception in patients with lesions of the cerebellum. *J Cogn Neurosci* 1991; 3: 355-66.
 144. Courchesne E, Akshoomoff NA, Townsend J, Saitoh O. A model system for the study of attention and the cerebellum: infantile autism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1995; 44: 315-25.
 145. Courchesne E, Allen G. Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. *Learn Mem* 1997; 4: 1-35.
 146. Akshoomoff NA, Courchesne E. A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behav Neurosci* 1992; 106: 731-8.
 147. Akshoomoff NA, Courchesne E, Townsend J. Attention coordination and anticipatory control. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 575-98.
 148. Schmahmann JD. Therapeutic and research implications. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 637-47.

RELACIÓN DEL CEREBELO CON LAS FUNCIONES COGNITIVAS: EVIDENCIAS NEUROANATÓMICAS, CLÍNICAS Y DE NEUROIMAGEN

Resumen. Introducción. Los estudios publicados en las últimas décadas, mediante diferentes metodologías, sugieren que la función del cerebelo no se limita tan sólo al control motor, sino que éste también desempeña un papel importante en la cognición y en la emoción. Desarrollo. En el presente trabajo revisamos los principales estudios neuroanatómicos y de neuroimagen estructural y funcional que apoyan la idea de la implicación del cerebelo en la conducta no motora. Por otra parte, se exponen los resultados de los estudios neuropsicológicos llevados a cabo en pacientes con lesiones cerebelosas. Los déficit que se observan tras una lesión cerebelosa incluyen alteraciones en las funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria, atención, funciones visuoespaciales, lenguaje y cambios en la personalidad. Los estudios teóricos proponen que el cerebelo, a través de sus vías aferentes y eferentes, con el resto del cerebro lleva a cabo una función global capaz de influir en la conducta motora, en las funciones cognitivas y en la emoción. Un fallo en esta función global provocaría los déficit conductuales observados en los pacientes con lesiones cerebelosas. Conclusión. La evidencia disponible, a través de los estudios anatómicos, funcionales y clínicos, sugiere que el cerebelo participa activamente en funciones no únicamente motoras, sino también en las funciones cognitivas y en la emoción. [REV NEUROL 2001; 33: 582-91]

Palabras clave. Cerebelo. Cognición. Dismetria cognitiva. Emoción. Neuroimagen. Síndrome cerebeloso cognitivo afectivo.

RELAÇÃO DO CEREBELO COM AS FUNÇÕES COGNITIVAS: EVIDÊNCIAS NEUROANATÓMICAS, CLÍNICAS E DE NEUROIMAGEM

Resumo. Introdução. Os estudos publicados nas últimas décadas, mediante diferentes metodologias, sugerem que a função do cerebelo não se limita apenas ao controlo motor, mas que este também possui um papel importante na cognição e na emoção. Desenvolvimento. No presente trabalho são revistos os principais estudos neuroanatómicos e de neuroimagem estrutural e funcional que apoiam a ideia do envolvimento do cerebelo na conduta não motora. Por outro lado, são expostos os resultados dos estudos neuropsicológicos realizados em doentes com lesões cerebelosas. Os défices que se observavam após uma lesão cerebelosa incluem alterações das funções executivas, aprendizagem, memória, atenção, funções espaço-visuais, linguagem e alterações da personalidade. Os estudos teóricos propõem que o cerebelo, através das suas vias aferentes e eferentes, com o cérebro realiza uma função global capaz de influir na conduta motora, nas funções cognitivas e na emoção. Uma falha nesta função global provocaria os défices comportamentais observados nos doentes com lesões cerebelosas. Conclusão. A evidência disponível, através dos estudos anatómicos, funcionais e clínicos, sugere que o cerebelo participa activamente em funções não unicamente motoras, como também nas funções cognitivas e na emoção. [REV NEUROL 2001; 33: 582-91]

Palavras chave. Cerebelo. Cognição. Dismetria cognitiva. Emoção. Neuroimagem. Síndrome cerebeloso cognitivo afectiva.