

PAPEL DO CEREBELO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E COMPORTAMENTAIS

Bases Científicas e Modelos de Estudo

PAULOBUGALHO, BERNARDO CORREA, MIGUEL VIANA-BAPTISTA

Serviço de Neurologia. H. Egas Moniz. Serviço de Psiquiatria, H. S. Francisco Xavier. Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Faculdade de Ciências Médicas. Lisboa

RESUMO

Classicamente considerado responsável pela coordenação motora, o cerebelo tem sido ultimamente implicado também em funções cognitivas. Estudos anatómicos sugerem que o cerebelo possa estar ligado a áreas associativas dos hemisférios cerebrais (regiões pré-frontal, occipito-parietal, temporal e límbica), através de um circuito em ansa fechada. Trabalhos com métodos funcionais mostraram activação do cerebelo (vérmis e região posterior dos hemisférios cerebelosos) na realização de tarefas cognitivas, não relacionadas com actos motores. Estudos de neuropatologia e estudos de imagiologia morfológica e funcional, revelaram alterações do cerebelo em doenças cognitivas e comportamentais do neurodesenvolvimento, como a Perturbação de Hiperactividade e Déficit de Atenção, o Autismo e a Esquizofrenia. A avaliação neuropsicológica de doentes com patologia degenerativa do cerebelo mostrou também defeitos cognitivos, particularmente em funções executivas. Investigação realizada em crianças e adultos com lesões focais do cerebelo, revelou uma constelação característica de défices, afectando funções executivas, visuo-espaciais, de linguagem e comportamentais, permitindo discriminar com maior precisão a função cognitiva de áreas determinadas do cerebelo. No entanto, muito permanece ainda por explicar no que se refere ao contributo específico do cerebelo para as funções mentais superiores, para o que concorre a dificuldade em encontrar um modelo de estudo adequado. Os estudos com modelos animais fornecem informação sobre as ligações anatómicas entre o cerebelo e regiões do córtex cerebral responsáveis pelas funções cognitivas, mas é incerta a transposição destes dados para o modelo humano. As técnicas de imagiologia funcional, embora permitam investigar em tempo real e directamente no cérebro humano, estão ainda em fase de aperfeiçoamento e não são suficientemente discriminativas para resolver por completo as dúvidas dos investigadores. As doenças degenerativas e do neurodesenvolvimento afectam outras regiões cerebrais além do cerebelo, pelo que não são o melhor modelo para o estudo das funções cognitivas do cerebelo. Os doentes jovens com lesões vasculares isoladas do cerebelo constituem um modelo clínico útil para investigar o papel do cerebelo na cognição, por permitirem isolar no tempo e no espaço o contributo específico deste órgão para os défices cognitivos encontrados.

Palavras-chave: cerebelo, funções cognitivas, comportamento, acidente vascular cerebral

SUMMARY

ROLE OF THE CEREBELLUM IN COGNITIVE AND BEHAVIOURAL CONTROL: SCIENTIFIC BASIS AND INVESTIGATION MODELS

Although classically considered to be involved only in motor coordination, the cerebellum has more recently been implicated also in cognitive control. Anatomical studies have shown the cerebellum to be linked to pre-frontal, occipito-parietal and temporal cortical associative areas, as well as to the limbic system, in a closed loop circuit. Functional studies revealed activation of the cerebellum during performance on cognitive tasks not related to movement. Pathological, morphological and functional imaging studies have shown the cerebellum to be one of the cerebral structures affected in some of the cognitive and behavioural developmental disorders, like Attention Deficit with Hyperactivity Disorder, Autism and Schizophrenia. Neuropsychological studies in patients with degenerative cerebellar ataxia also showed cognitive dysfunction, mainly of the executive type. Investigation performed with child and adult patients with focal lesions of the cerebellum has helped to better discriminate the cognitive role of specific areas on the cerebellum, revealing a characteristic constellation of cognitive deficits, affecting executive, visual-spatial, linguistic and behavioural functions. However, much remains to be explained on the precise nature of cerebellar contributions to cognition, in part because of the difficulty in finding adequate investigation models. Studies performed on primates have contributed to better delineate the connections between the cerebellum and cortical cognitive domains, but is always uncertain to transfer this kind of data to the human brain. Functional imaging studies although useful to investigate directly in the human model and in real time, are not yet able to completely isolate cerebellar cognitive and behavioural functions. Degenerative and developmental disorders are not the most adequate model for studying cerebellar influence on higher mental functions, as they affect other regions besides the cerebellum. Young patients with isolated cerebellar stroke provide a useful clinical model for investigating cerebellar cognitive functions, because they permit to isolate in space and time the specific contribution of the cerebellum to the cognitive deficits.

Key-words: cerebellum, cognitive functions, behaviour, stroke

A caracterização dos mecanismos que regem as funções mentais superiores (linguagem, memória, cálculo, orientação visuo-espacial, funções executivas) permanece como um dos maiores desafios das neurociências. O aprofundamento da investigação nesta área tem vindo a alargar sucessivamente o campo de estudo. Embora classicamente o controlo das funções cognitivas tenha sido atribuído exclusivamente a determinadas áreas do córtex cerebral (áreas de associação), trabalho recente tem atribuído papel a circuitos envolvendo também estruturas subcorticais. O conceito de rede neuronal propõe que áreas distantes do cérebro possam participar de forma diversa, através de vias e circuitos próprios, no controlo das mes-

mas funções cognitivas, contribuindo com elementos específicos para um resultado comportamental que é feito da combinação de várias operações.

As ligações do cerebelo com diversas regiões do sistema nervoso central são conhecidas desde há muito e explicam a participação deste órgão em múltiplas funções cerebrais. Sabe-se, desde há várias décadas, que o cerebelo tem um papel essencial na coordenação motora, na articulação verbal e no controlo dos movimentos oculares, participando ainda no controlo do equilíbrio e das funções autonómicas. As alterações relacionadas com as lesões do cerebelo encontram-se há muito reunidas sob a designação de *síndrome cerebelosa*, o qual é constituído essencialmen-

te por sintomas e sinais motores: desequilíbrio na marcha, descoordenação no movimento dos membros, alteração dos movimentos oculares, disartria. Recentemente, o cerebelo tem sido implicado também no controlo de diferentes funções cognitivas. Investigação em indivíduos saudáveis e em doentes com patologia do cerebelo, veio lançar as bases anatomo-fisiológicas e clínicas para o conhecimento das funções cognitivas do cerebelo.

Os autores começam por rever os dados anatomo-fisiológicos e os estudos funcionais realizados nesta área, analisando de seguida as alterações documentadas em diferentes patologias. Finalmente, são revisitos os principais modelos de estudo utilizados, dando especial relevo aos modelos clínicos, nomeadamente às alterações cognitivas relacionadas com as lesões vasculares isoladas do cerebelo.

FUNDAMENTOS ANÁTOMO-FISIOLÓGICOS

A descoberta de que o cerebelo se encontra ligado, por vias neuronais próprias, não só a áreas corticais motoras como a áreas de associação, envolvidas em funções mentais superiores, constitui um dos principais argumentos anatómicos das teorias cognitivas do cerebelo. Experiências em primatas têm utilizado técnicas que permitem estudar o transporte trans-neuronal de substâncias marcadas desde regiões corticais até ao seu ponto de destino no tronco cerebral (protuberância), bem como do cerebelo para as mesmas regiões do córtex. Foram encontradas ligações com diversas regiões do córtex pré-frontal, responsáveis por funções executivas (memória de trabalho, atenção, inibição de comportamentos e processos de decisão baseados em estratégias cognitivas), memória verbal e linguagem¹. Partilhando este mesmo circuito, foram ainda descritas aferências provenientes do córtex parietal posterior, temporal superior e mesial e região occipito-temporal² e de regiões límbicas³. Tratam-se de áreas multimodais, de associação, implicadas na integração de informação sensitiva e sensorial, organização visuo-espacial, memória visual e controlo do comportamento e da motivação, respectivamente. Vários trabalhos têm demonstrado também a existência de conexões cruzadas no sentido cerebelo-tálamo-córtex, entre o núcleo dentado (principal núcleo efector do cerebelo) e regiões do córtex préfrontal

dorso-lateral⁴. O mesmo foi encontrado em relação a áreas específicas do córtex parietal postero-inferior⁵.

Estes dados permitem estabelecer, à semelhança do que está descrito para o sistema motor, um circuito cerebelo-cerebral, constituído por vias cruzadas: uma ansa aferente cortico-ponto-cerebelosa e uma ansa eferente cerebelo-tálamo-cortical, através das quais o cerebelo poderá receber informação bem como exercer a sua influência sobre áreas hemisféricas corticais responsáveis por diversas áreas da cognição (figura 1).

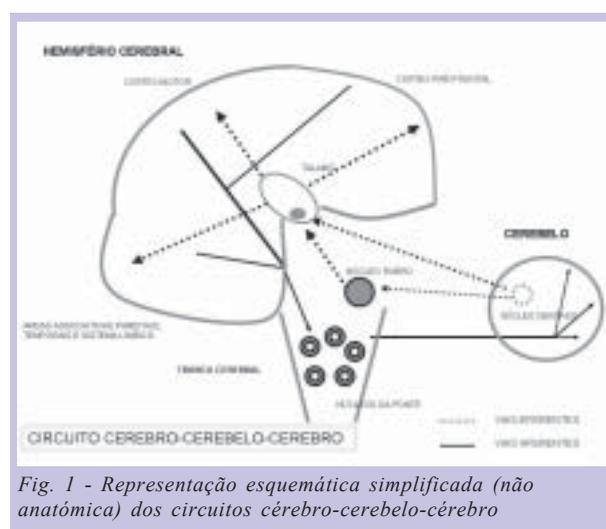


Fig. 1 - Representação esquemática simplificada (não anatómica) dos circuitos cérebro-cerebelo-cérebro

ESTUDOS IMAGIOLÓGICOS FUNCIONAIS

Os estudos imagiológicos funcionais permitem quantificar alterações metabólicas ou do fluxo sanguíneo cerebral em regiões discretas do encéfalo (que se pensa serem proporcionais ao grau de actividade dessas zonas), e relacioná-las, em tempo real, com a realização de tarefas escolhidas para simularem determinadas funções cerebrais (paradigmas). Deste modo, é possível estudar indirectamente a actividade do cerebelo durante a realização de paradigmas cognitivos.

Estudos realizados com técnicas de SPECT, PET e RM funcional têm demonstrado activação de diversas áreas do cerebelo em tarefas cognitivas. Alle, *et al* demonstraram activação de zonas do cerebelo posterior em tarefas que exigiam atenção visual não relacionada com aprendizagem de actos motores⁶. Trabalhos recentes evidenciaram um padrão lobular de activação do cerebelo em tarefas de memória de trabalho verbal, interessando áreas do córtex cerebeloso inferior⁷. Tem sido ainda evidenciada activação do cerebelo em tare-

fas de linguagem⁸. Estes e outros trabalhos permitiram que Schmamann *et al* propusessem, num trabalho de metanálise de estudos funcionais, um mapeamento topográfico-funcional do cerebelo, segundo o qual actividades sensitivo-motoras estariam relacionadas maioritariamente com o lobo anterior enquanto o lobo posterior seria activado predominantemente por tarefas cognitivas (linguagem, memória verbal, atenção, aprendizagem)⁹. Daqui a ideia, avançada por estes autores, de um cerebelo tripartido : motor (cerebelo anterior), cognitivo (porção posterior dos hemisférios cerebelosos) e límbico (porção posterior do vérmis).

CEREBELO E NEURO-DESENVOLVIMENTO: AUTISMO, ESQUIZOFRENIA E PERTURBAÇÃO DE HIPERACTIVIDADE E DÉFICIT DE ATENÇÃO (PHDA)

Autismo

O autismo é uma doença neuropsiquiátrica da infância, geralmente com início antes dos três anos e que se caracteriza por um atraso ou uma total ausência do desenvolvimento da comunicação verbal (atraso ou ausência de linguagem, linguagem estereotipada ou idiossincrática, incapacidade de iniciar ou sustentar uma conversa), dificuldades graves e mantidas na interacção social (ausência de reciprocidade afectiva e pobreza de comportamentos e formas de comunicação não verbais como linguagem gestual, contacto visual, expressão facial, etc), padrões de comportamento e interesses restritos (maneirismos, movimentos repetitivos ou estereotipados, preocupação excessiva com partes ou características não funcionais de objectos ou rotinas, preocupação excessiva e exclusiva por um tema restrito, etc) e ainda pobreza do pensamento abstracto de tipo simbólico e imaginativo. Quase sempre existem importantes dificuldades de aprendizagem sendo frequente mas de modo nenhum invariável um baixo QI.

Actualmente, extensa investigação realizada nesta área tem posto a descoberto diversas regiões cerebrais como potencialmente envolvidas na génese do autismo, incluindo o sistema límbico, amígdala, áreas pré-frontais e cerebelo¹⁰. Esta foi uma das primeiras regiões a ser implicada na doença. Estudos de autópsia revelaram atrofia do córtex do neo-cerebelo, com

perda marcada de células de Purkinje, sem alteração significativa do lobo anterior do cerebelo¹¹. Métodos de neuroimagem viriam também a demonstrar alteração estrutural do cerebelo em doentes com autismo, nomeadamente dos lóbulos VI a VII do vérmis¹² e dos hemisférios cerebelosos¹³. Estudos funcionais mostraram alteração dos padrões de activação do cerebelo em doentes com autismo, nomeadamente hipoactivação em tarefas de atenção não motora, no lobo VI¹⁴.

Por fim, é notável a semelhança entre a síndrome autista e a síndrome comportamental desenvolvido por crianças operadas a tumores da fossa posterior, caracterizado por intolerância à proximidade de outros, evitação de todo o contacto físico e visual, movimentos rítmicos e repetitivos, linguagem limitada a algumas expressões estereotipadas e ausência de empatia¹⁵.

Perturbação de Hiperactividade e Défice de Atenção (PHDA)

A PHDA é uma síndrome neuro-psiquiátrica com início na infância, afectando cerca de 5% da população em idade escolar e prolongando-se, em 30 a 50% dos casos, até à idade adulta^{16,17}. Do ponto de vista clínico a PHDA manifesta-se fundamentalmente por três sintomas comportamentais nucleares: atenção deficitária (distractibilidade e dificuldade em apreender detalhes), impulsividade (impaciência, dificuldade em adiar respostas/recompensas, desleixo, impetuosidade) e hiperactividade (excesso de locomoção, inquietude, agitação motora inadequada)^{16,17}. Estes sintomas podem estar presentes na sua totalidade ou com predomínio de um ou de outro, definindo-se assim três subtipos: Défice de Atenção, Hiperactivo/Impulsivo e Misto. Na idade adulta a PHDA está associada a importante comorbilidade psiquiátrica (perturbações afectivas e de ansiedade, abuso de substâncias)¹⁶.

Quanto à sua etiologia, tem-se vindo na última década a impor o conceito da PHDA como uma perturbação funcional neuro-ontogénica das vias fronto-subcorticais¹⁷. Estudos imagiológicos estruturais e funcionais têm demonstrado alterações nas regiões pré-frontais, cíngulum, gânglios da base e corpo caloso e volume cerebral total¹⁷⁻¹⁹.

A associação da PHDA com alterações estruturais ou funcionais do cerebelo permanece pouco explorada. Alguns estudos imagiológicos na PHDA têm demonstrado de forma consistente cerebelos de menor volume quando comparados com os de indivíduos saudáveis, sobretudo no que respeita aos segmentos posterior-inferiores dos hemisférios e do vérmis^{18,20}. Em pelo menos um estudo foi encontrada uma correlação negativa significativa entre o volume cerebeloso e o desempenho em provas de atenção¹⁸. Os poucos estudos funcionais têm também apontado para uma menor actividade metabólica nestas regiões^{19,21}. É ainda notável como os relatos de alterações cognitivo-comportamentais em indivíduos adultos com lesões do cerebelo posterior se assemelham muitas vezes a uma *caricatura* do quadro cognitivo-comportamental que caracteriza a PHDA no adulto-impulsividade, oscilações do humor, dificuldades na gestão do tempo e no controlo da atenção sustentada e dividida, dificuldades em lidar com conceitos abstractos e na produção e organização assim como na apreensão e reprodução do conteúdo ideativo de textos escritos, dificuldades em provas de inibição, de flexibilidade cognitiva, memória de trabalho ou controlo motor complexo, para referir apenas as semelhanças mais evidentes²². Este paralelismo entre o síndrome comportamental orgânico secundário a lesões do cerebelo posterior no adulto e a forma adulta da PHDA parece ele próprio reproduzir o paralelismo ainda mais claro entre a síndrome cognitivo-comportamental secundário a lesões cerebelosas posteriores em crianças e o autismo, o que levanta a interessante hipótese de estas duas patologias corresponderem a diferentes graus de gravidade de *disontogenia* do cerebelo (mais precoce e grave no autismo, mais tardia e portanto menos disseminada na PHDA). Por seu lado, os indivíduos com PHDA tendem a apresentar alterações da coordenação motora de natureza cerebelosa tais como dificuldades no equilíbrio, na execução de movimentos rápidos alternados, na caligrafia ou no controlo métrico e temporal dos movimentos²¹.

Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma perturbação psiquiátrica grave, poligénica multifactorial e fenotipicamente complexa e heterogénea, com uma prevalência ao longo da

vida de cerca de 1% e habitualmente com início no final da segunda década de vida (5 a 10 anos mais tarde no sexo feminino)²³. As manifestações clínicas são muito variáveis e pautam-se sobretudo por alterações da percepção (alucinações, sobretudo auditivas complexas), da forma e conteúdo do pensamento (pensamento descarrilado ou com afrouxamento das associações, ideias delirantes multitemáticas), da linguagem, da motricidade (catatonia, bradicinésia, estereotípicas), das funções conativas (avolição, ambitendência), da afectividade e das competências interpersonais (embotamento afectivo, isolamento social)²³. Do ponto de vista cognitivo não será exagerado afirmar que quase todas as funções se encontram alteradas com particular destaque para as alterações executivas (planeamento da acção, inibição, flexibilidade cognitiva, monitorização, raciocínio abstracto), da memória (dificuldades na organização semântica do conteúdo da memória e sobretudo em provas de memória de trabalho verbal e visuo-espacial), da atenção (dificuldades no controlo de intrusões, na atenção dividida e sustentada, na mudança de *set*, entre muitas outras) e da linguagem (dificuldades sobretudo em provas de fluência mas sem alterações nas provas de riqueza de vocabulário)^{24,25}. Em termos anatomo-patológicos e imagiológicos estão descritas alterações do volume ventricular, do volume cerebral total e ainda do volume e actividade metabólica dos lobos temporal e frontal, estruturas límbicas, tálamo e dos gânglios da base²⁶. O cerebelo tem sido mais raramente explorado no contexto da esquizofrenia. Os estudos publicados têm com alguma consistência revelado menor volume cerebeloso total, assim como menor volume do vermis, atrofia cerebelosa e atenuação da normal assimetria hemisférica²⁷. Vários estudos imagiológicos funcionais, utilizando paradigmas cognitivos vários, demonstraram hipoactividade fronto-tálamo-cerebelosa em doentes com esquizofrenia²⁷. Por outro lado os sinais neurológicos discretos frequentemente presentes nestes doentes – ligeira ataxia da marcha, dificuldades na coordenação fina dos membros, disdiadococinésia, tremor intencional ligeiro, dismetria dos movimentos oculares sacádicos – são também eles altamente sugestivos de patologia ou disfunção cerebelosa. Por fim não só é frequente o aparecimento de sintomas psicóticos (sobretudo

ideação delirante) em indivíduos com lesões cerebelosas medianas^{28,29}, como existe uma grande semelhança entre muitas das alterações cognitivo-comportamentais de doentes cerebelosos e a sintomatologia negativa da esquizofrenia: embotamento afectivo, pensamento concreto, pobreza de discurso e fluência, passividade, avolição e isolamento, dificuldades na síntese e sequenciação lógica de informação, dificuldades visuo-espaciais²².

FUNÇÃO COGNITIVA NAS DOENÇAS DEGENERATIVAS DO CEREBELO

As doenças degenerativas cerebelosas constituem um conjunto heterogéneo de patologias, nas quais o cerebelo é em geral apenas uma das estruturas afectadas. Clinicamente, manifestam-se por um quadro lentamente progressivo de descoordenação motora, a que se acrescentam, de forma variável consoante o tipo, sinais e sintomas de outros sistemas neurológicos (piramidais, extra-piramidais, autonómicos, oculares). Inicialmente agrupadas sob a designação abrangente de atrofia-olivo-ponto-cerebelosa (OPCA) as ataxias cerebelosas degenerativas passaram em muitos casos a serem classificadas segundo o defeito genético específico, a que entretanto o advento dos estudos moleculares deu acesso. A ataxia de Friedreich, de transmissão recessiva, e as ataxias-espinocerebelosas autossómicas dominantes, designadas no seu conjunto por SCAs (*spino-cerebellar ataxia*) são exemplos de algumas das doenças para as quais dispomos já de diagnóstico genético.

A existência de disfunção cognitiva nos doentes com ataxia cerebelosa degenerativa é um conceito recente. Em 1990, Berent *et al* avaliaram 39 doentes com o diagnóstico genérico de OPCA, não tendo encontrado diferenças significativas em provas de QI e memória em relação ao controlo, quando corrigidas para o nível educacional. Valores significativamente mais baixos de fluência verbal foram atribuídos a dificuldades na articulação verbal³⁰. O advento do estudo molecular permitiu uma sistematização mais precisa das ataxias cerebelosas, facilitando também o estudo das funções cognitivas. Vários trabalhos têm revelado défices cognitivos nas principais ataxias espinocerebelosas (SCA) de transmissão dominante, nomeadamente nas mais comuns, como a SCA1, a

SCA2 e a SCA3.

Burk *et al* encontraram defeitos de função executiva e de memória verbal em 14 doentes com SCA1 quando comparados com controlos saudáveis³¹. Storey *et al* encontraram defeitos cognitivos do tipo executivo em doentes com SCA2³². Também em doentes com Doença de Machado Joseph (SCA3) têm sido encontrados alterações cognitivas e comportamentais. Zawacki viria a encontrar alteração em provas de atenção, fluência verbal, função executiva, alteração comportamental de tipo frontal (apatia ou desinibição) bem como depressão. Nenhum dos doentes apresentava critérios para demência³³. Neste trabalho, os autores discutiram a origem topográfica dos défices, concluindo ser difícil destrinçar entre as alterações eventualmente provocadas por degenerescência do núcleo dentado do cerebelo daquelas provenientes de lesão dos gânglios da base, também presente nesta doença.

Nem todos os trabalhos têm sido unânimes em encontrar alterações cognitivas nos doentes com degenerescência cerebelosa, como aconteceu com Dimitrov *et al*³⁴. É no entanto de referir, que estes autores não estudaram funções que frequentemente se encontram alteradas nestes doentes, como a fluência verbal e flexibilidade mental. Contudo, de um modo geral, o conjunto de investigações feito neste domínio, aponta para a existência de defeitos cognitivos específicos nos doentes com doença degenerativa do cerebelo, nomeadamente perda de função executiva.

EFEITO DAS LESÕES FOCAIS DO CEREBELO NA COGNIÇÃO

O cerebelo encontra-se sujeito também a patologia de natureza vascular e tumoral. As lesões isquémicas do território vértebro-basilar afectam com frequência o cerebelo, em geral com atingimento também de outras estruturas cerebrais, como sejam o tronco cerebral, os gânglios da base e a porção posterior dos hemisférios cerebrais. Por vezes, porém, o cerebelo pode ser afectado isoladamente, como acontece nas lesões de etiologia embólica ou em casos de dissecação das artérias vertebrais, causas comuns de acidente vascular cerebral no jovem. O cerebelo é também frequentemente atingido por lesões hemorrágicas, muitas vezes associadas a hipertensão arterial. Os acidentes vasculares do cerebelo caracterizam-se pelo

aparecimento súbito de sinais cerebelosos e por vezes de alteração do estado de consciência, provocada por hidrocefalia hipertensiva secundária ao efeito de massa produzido pela lesão. Os tumores do cerebelo, podendo ocorrer também no adulto, são mais comuns nas crianças, onde constituem uma das neoplasias cerebrais mais frequentes. Nestes casos, a instalação e evolução dos défices é mais lenta e o diagnóstico em geral mais tardio. O *síndrome da fossa posterior* e o *síndrome cognitivo afectivo do cerebelo* foram alguns dos termos propostos para enquadrar o conjunto mais ou menos regular de alterações cognitivas e comportamentais encontradas em doentes com lesões focais do cerebelo.

Síndrome da Fossa Posterior

O estudo das alterações cognitivas provocadas pela remoção de lesões neoplásicas em crianças tem também contribuído para um melhor conhecimento da influência do cerebelo na cognição e comportamento. O Síndrome de Mutismo Cerebeloso e Disartria Subsequente, ou síndrome da fossa posterior, é uma complicação iatrogénica da cirurgia dos tumores da fossa posterior, relacionada com neoplasias que invadem a linha média ou em que é necessário praticar uma incisão no vérmis inferior. Afecta predominantemente crianças com idade inferior a 10 anos e caracteriza-se pelo aparecimento tardio de mutismo, após 1 a 2 dias de discurso normal, o qual é transitório e dá em geral lugar a disartria grave. Esta regride por completo alguns meses após a cirurgia. Esta síndrome é habitualmente acompanhada, na fase aguda, de outros sinais neurológicos, como sinais de vias longas ou síndrome pseudo-bulbar³⁵.

Os primeiros trabalhos concentraram a sua atenção no componente motor do síndrome, atribuindo as alterações à lesão, directa ou por efeito do edema, de vias integradas no controlo da fala e da musculatura bulbar, embora fizessem já referência à existência de défices de linguagem e alterações comportamentais. Estudos mais recentes centraram-se nas sequelas cognitivas das lesões provocadas pela remoção de tumores do cerebelo em crianças, vindo a encontrar uma constelação bem definida de défices cognitivos e comportamentais. Levisohn *et al* encontraram défices na fluência verbal, défices de função visuo-espacial,

defícies executivos, défices de memória visual, perturbação afectiva, relacionados principalmente com lesões vérmianas³⁶. Riva *et al*¹⁵ encontraram alterações semelhantes, chamando ainda a atenção para dois aspectos importantes: a dissociação entre casos de mutismo em que o componente motor parecia ter sido preponderante e outros em que após ter sido recuperado o controlo da musculatura fonatória se mantinham alterações importantes da linguagem (agramatismo, perda de fluência verbal), sugerindo aqui uma contribuição cognitiva para o mutismo; a importância da lateralidade das lesões, estando as lesões do hemisfério cerebeloso direito predominantemente relacionadas com perturbação de funções linguísticas e de memória verbal e as lesões do hemisfério cerebeloso esquerdo relacionadas com dificuldade na realização de tarefas não verbais e de memória visual, achados estes que estão de acordo com a natureza cruzada das vias descritas acima.

O Síndrome Cognitivo-Afectivo do Cerebelo

Também no adulto têm sido repetidamente encontrados defeitos cognitivos após lesões de áreas determinadas do cerebelo, quer de etiologia vascular quer de etiologia tumoral. Atig *et al*, estudaram três doentes com lesões vasculares, tendo encontrado disfunção visuo-construtiva, de memória e de aprendizagem. Estas alterações eram acompanhadas por hipoperfusão no hemisfério cerebral contralateral, detectada por SPECT³⁷, a qual foi atribuída a hipometabolismo, provocado por interrupção das conexões cruzadas cerebelo-cerebrais (fenómeno denominado de diaschisis). Botez-Marquard *et al* descreveram um caso de perturbação cognitiva num doente com acidente vascular isquémico do território da artéria cerebelosa superior esquerda, acompanhado também de hipoperfusão em áreas fronto-parietais do hemisfério cerebral contralateral. Neste caso foram encontrados défices classicamente associados ao hemisfério direito, nomeadamente redução do QI não verbal, e valores abaixo do esperado em testes de organização visuo-espacial e capacidade visuo-constructiva³⁸. Num trabalho recente, Fabro *et al* estudaram as funções mentais superiores de dois gémeos, que tinham sofrido lesões isquémicas do cerebelo, tendo encontrado disfunção cognitiva cerca de oito anos após o ictus,

afectando predominantemente a linguagem³⁹. Num outro trabalho, foi avaliado um doente com enfarte no território da artéria cerebelosa postero-inferior à esquerda, tendo sido encontradas alterações comportamentais (impulsividade, desinibição, verborreia e irritabilidade) acompanhadas de defeito cognitivo de tipo visuo-espacial, que impediam o regresso do doente à sua ocupação profissional⁴⁰.

Estes e outros trabalhos têm produzido uma visão heterogénea e fragmentada do espectro de alterações cognitivas possivelmente relacionadas com lesões isoladas do cerebelo. Estudos do tipo caso-controlo fornecem informação mais abrangente e permitem englobar estes achados num todo coerente. Em 1998, Schmamman e Sherman descreveram um conjunto de alterações cognitivas em doentes com lesões focais do cerebelo (tumoriais e vasculares), que denominaram de Síndrome Cognitivo Afectivo do Cerebelo. Avaliaram prospectivamente um grupo de 20 doentes, 13 deles com lesões isquémicas isoladas do cerebelo, a quem aplicaram diversos testes neuropsicológicos padronizados. Encontraram um padrão homogéneo de disfunção cognitiva, afectando três áreas distintas: função executiva (perseveração, memória de trabalho, dificuldade em mudar de estratégia cognitiva) capacidade de organização visuo-espacial (dificuldade visuo-constructivas, redução da memória visual) linguagem (agramatismo, disprosódia, diminuição da fluência verbal). Foram notadas alterações comportamentais proeminentes: embotamento dos afectos, desinibição, impulsividade, jocosidade desapropriada. Os autores puderam ainda encontrar relação entre as áreas anatómicas afectadas, a extensão da lesão e o padrão de alteração cognitiva e comportamental, nomeadamente: maior intensidade e frequência de alterações cognitivas nas lesões dos lobos posteriores do cerebelo; alteração comportamental mais marcada em lesões bilaterais ou extensas e na fase aguda da doença; predominância de lesões vérminianas nos doentes que apresentavam distúrbios afectivos²². Trabalhos posteriores viriam a confirmar estes achados, como um estudo realizado recentemente por Gottwald *et al*. Estes autores encontraram perda de fluência verbal e de capacidade visuo-constructiva, défice de atenção e de memória exigindo esforço, em doentes submetidos a cirurgia do cerebelo por lesões hemorrágicas ou tumores. Estes défices eram indepen-

dententes das sequelas motoras⁴¹.

O estudo das sequelas cognitivas provocadas por lesões vasculares isoladas da fossa posterior tem trazido informação importante para o estudo das funções do cerebelo, e tem vantagens sobre estudos feitos com populações mais heterogéneas, que envolvem também doentes com doença degenerativa ou doentes operados a neoplasias do cerebelo, nos quais é necessário levar em conta as alterações eventualmente provocadas pelo procedimento cirúrgico. Quase em simultâneo com o trabalho de Schamann, Malm *et al* publicaram um trabalho de investigação clínica⁴² no qual avaliaram vinte e quatro doentes jovens com acidentes vasculares isquémicos da fossa posterior (cerebelo e/ou tronco cerebral), analisando a capacidade funcional, perturbação cognitiva em várias áreas e a capacidade para retomar a actividade profissional. Concluíram que embora o estado funcional fosse bastante bom (a grande maioria dos doentes encontrava-se entre os estádios 0 e 2 da escala de Rankin) cerca de metade não tinha retomado a actividade profissional ao fim de um ano. A avaliação das funções cognitivas mostrou valores abaixo do esperado em provas de função executiva (particularmente em provas de memória de trabalho) e de memória visuo-espacial. Neau *et al* encontraram resultados semelhantes, tendo encontrado também, por técnicas de PET, fenómenos de diaschisis cerebelo-cerebral cruzada⁴³. Refira-se, por fim, que estes achados não têm sido confirmados por todos os estudos. Helmuth *et al* não encontraram diferenças entre o grupo de doente e o grupo controlo em provas de aprendizagem verbal e atenção. Tratava-se, no entanto, de um grupo heterogéneo de doentes, com patologias diversas (tumor, lesão vascular, atrofia), em que a bateria de testes neuropsicológicos estava limitada apenas a algumas provas, testando apenas algumas das funções que se demonstraram estar afectadas nestes doentes⁴⁴.

MODELOS PARA O ESTUDO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS DO CEREBELO

A grande quantidade de trabalhos recentemente surgida, dos quais aqui se apontam apenas aqueles que se julgaram mais representativos, reflete o interesse da comunidade científica nesta matéria, bem como a dificuldade em encontrar um método eficaz para estudar o cerebelo. Os modelos animais, em primatas, têm permi-

tido delinear as vias que unem o cerebelo às outras estruturas encefálicas, ajudando a compreender a posição do cerebelo nas complexas redes neuronais reguladoras das funções cognitivas. No entanto, é sempre incerta a transposição destes conhecimentos para o modelo humano. Em indivíduos saudáveis, as funções do cerebelo só podem ser avaliadas mediante métodos indirectos, nomeadamente por estudos funcionais, que embora forneçam uma noção visual das áreas afectadas carecem por enquanto de poder discriminativo na definição das regiões activadas, sendo ainda difícil criar paradigmas que possibilitem estudar em separado a função cognitiva do cerebelo. Os modelos clínicos podem permitir alguma especificidade, assim seja escolhida a patologia adequada para isolar as funções que pretendemos estudar. Em muitas das doenças em que o cerebelo se encontra afectado é impossível separar a contribuição relativa das estruturas cerebelosas para o síndrome. Nas doenças do neurodesenvolvimento, como o autismo, a esquizofrenia e a PDHA, são várias as áreas apontadas como possivelmente responsáveis pelo síndrome: as alterações encontradas nos estudos morfológicos e funcionais parecem afectar redes neuronais mais vastas do que o cerebelo. As doenças degenerativas do cerebelo não constituem um modelo indicado para o estudo das funções cognitivas do cerebelo, por um lado pela existência de alterações motoras marcadas, que perturbam o desempenho nos testes neuropsicológicos, e por outro pela natureza multi-sistémica da doença, que afecta, em grau variado, outras zonas do sistema nervoso central responsáveis por funções cognitivas, como sendo o próprio córtex cerebral e, mais frequentemente, os gânglios da base. Por outro lado, o facto de muitas destas patologias começarem em idade tardia, dificulta a separação entre as alterações cognitivas eventualmente atribuíveis aos cerebelo e aquelas provocadas pelo envelhecimento. As lesões tumorais não respeitam territórios definidos, são difíceis de localizar no tempo e produzem complicações cirúrgicas que podem contribuir para os defeitos cognitivos. O doente jovem com lesão vascular isolada do cerebelo poderá constituir um bom modelo para o estudo das funções cognitivas do cerebelo, pela baixa probabilidade de patologia prévia do SNC, por ser possível determinar com precisão o momento em que ocorreu a lesão e sobretudo por se tratarem de alterações focais, que

ocorrem em território definidos. O prognóstico cognitivo destas lesões permanece um tema pouco explorado.

LESÕES VASCULARES ISOLADAS DO CEREBELO EM DOENTES JOVENS:

Modelo Clínico para o Estudo das Funções Cognitivas do Cerebelo

Uma revisão de alguns dos trabalhos já citados, no que se refere à evolução dos defeitos cognitivos encontrados, revela um conjunto heterogéneo. No doente estudado por Botez-Marquard³⁸, verificou-se regressão quase completa das alterações cognitivas oito a 11 meses após a lesão, apesar do estudo por SPECT demonstrar ainda fenómenos de diaschisis cruzada no hemisfério cerebral contralateral. No caso clínico de dois irmãos gémeos com lesão vascular do cerebelo³⁹, a avaliação neuropsicológica foi realizada sete anos após o último evento vascular e mostrou défices residuais de linguagem significativos. Os doentes tinham no entanto conseguido adaptar a sua actividade profissional a estas alterações, levando uma vida social e familiar normal. Num dos casos descritos por Atig et al, a avaliação neuropsicológica foi feita 17 anos após o ictus, tendo sido encontrados múltiplos defeitos cognitivos³⁷.

Vários autores têm sugerido que as alterações neuropsicológicas e comportamentais provocadas por estas lesões se mantêm após terem regredido as sequelas motoras, tendo importante influência no prognóstico da doença. Schmahmann *et al* puderam fazer avaliações repetidas (um e quatro meses) em quatro dos 20 doentes observados, verificando atenuação significativa das alterações cognitivas, sendo as funções executivas as que menos tinham recuperado²². Malm⁴² reavaliou 15 doentes, a quatro meses e um ano após o ictus, tendo verificado que mais de metade (57%) não tinham ainda regressado ao trabalho. Os autores encontraram ainda uma correlação inversa, estatisticamente significativa, entre a capacidade de retomar o trabalho aos 12 meses e as provas de função cognitiva, nomeadamente a prova de cubos da WAIS (capacidade visuo-constructiva). Segundo os autores, os défices demonstrados seriam responsáveis por dificuldade na adaptação dos doentes ao meio exterior e consequentemente à actividade profissional, por perturbarem a capacidade em resolver problemas e gerar estratégias cognitivas eficazes. Neu

et al concluíram que os defeitos cognitivos encontrados em doentes com lesões isquémicas da fossa posterior eram transitórios, embora na verdade não tivessem encontrado diferenças estatisticamente significativas entre a avaliação na fase aguda e a avaliação após um ano⁴³. Num trabalho mais antigo, Wallesch estudou os efeitos a longo prazo (de oito até 61 meses após o ictus) das lesões do cerebelo numa grupo de 11 doentes (10 com tumores do cerebelo, um com lesão vascular) e encontraram alterações significativas em provas de função visuo-espacial. No entanto, os resultados poderão ter sido significativamente ampliados pela existência de hipertensão intracraniana prolongada antes da remoção do tumor⁴⁵.

Da análise dos estudos já citados sobressai, além da discrepância de resultados (e bem assim de metodologia) a inexistência de trabalhos que avaliem as alterações cognitivas a longo termo das lesões vasculares do cerebelo em adultos. O estudo do prognóstico a longo prazo das alterações cognitivas provocadas pelas lesões vasculares isoladas do cerebelo em doentes jovens poderá preencher uma lacuna no conhecimento das repercussões funcionais do AVC no jovem. Um estudo clínico deste género põe, por sua vez, algumas dificuldades. A detecção de defeitos cognitivos ligeiros só terá relevância clínica se for acompanhado de algum grau de incapacidade. Na determinação da incapacidade, porém, influem não só os eventuais defeitos cognitivos como a disfunção motora provocada pelas lesões e bem assim as alterações psiquiátricas reactivas à própria doença e o grau de motivação na realização das provas. Estes factores devem ser levados em conta quando se tenta medir as consequências reais da disfunção cognitiva. É ainda importante, mais ainda em Portugal, onde nem todas as provas cognitivas utilizadas estão aferidas para a nossa população, a utilização de grupos de controlo adequados. A selecção de doentes deve também ser criteriosa, pois a inclusão de doentes mais velhos ou com patologias crónicas, nos quais poderão existir défices provocados por outras causas, constitui um factor de enviesamento do estudo. O estudo comportamental deverá incluir escalas de psicopatologia geral, para avaliação das principais patologias psiquiátricas, cuja sintomatologia poderá influir nos resultados, e mais especificamente questionários dirigidos ao espectro comportamental dos distúrbios de aten-

ção e hiperactividade. A avaliação neuropsicológica terá de abranger as diversas funções executivas (incluindo provas de atenção, flexibilidade mental, memória de trabalho e fluência verbal, com especial incidência nestas últimas, visto serem as mais consistentemente afectadas nos estudos já realizados) e funções visuo-espaciais. Um projecto deste género contemplará ainda instrumentos que permitam avaliar o grau de incapacidade provocado pela lesão cerebelosa bem como a qualidade de vida do doente.

CONCLUSÃO

Os estudos anatómicos, ao revelarem as conexões entre regiões específicas do cerebelo e áreas associativas dos hemisfério cerebrais, e os estudos funcionais do cerebelo, mostrando a activação daquele em tarefas não motoras, permitem pensar que este não esteja relacionado apenas com o controlo do movimento, mas também com o controlo de funções cognitivas específicas, como sejam funções executivas, de linguagem, visuo-espaciais e comportamento. A demonstração de defeito cognitivo e comportamental em doenças do neurodesenvolvimento em que o cerebelo está afectado, nas doenças degenerativas e nas lesões focais do cerebelo, apoia esta concepção. O estudo dos efeitos cognitivos da lesões focais, em particular, tem permitido, até certo ponto, um mapeamento clínico das áreas do cerebelo possivelmente relacionadas com a cognição, que está de acordo com os dados funcionais e anatómicos. Em relação a outras patologias, o estudo dos acidentes vasculares isolados do cerebelo em doentes jovens reúne vantagens importantes, por permitir isolar no tempo e no espaço as consequências cognitivas das lesões, constituindo um modelo clínico interessante para um melhor conhecimento do contributo específico do cerebelo para as funções mentais superiores.

BIBLIOGRAFIA

1. SCHMAHMANN JD, PANDYA DN: Prefrontal cortex projections to the basilar pons: implications for the cerebellar contribution to higher function. *Neuroscience Lett* 1995;199(3):175-8
2. SCHMAHMANN JD, PANDYA DN: Course of fibers pathways to pons from parasensory association areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1992;326(2):159-79
3. VILENSKY JA, VAN HOESEN GW: Corticopontine projections from the cingulate cortex in the rhesus monkey. *Brain Res* 1981;205:391-395.
4. MIDDLETON FA, STRICK PL: Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994;266:458-451.

5. CLOWER DM, WEST RA, LYNCH JC, STRICK PL: The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *J Neurosci*; 2001; 21(16):6283-91.
6. ALLEN G, BUXTON RB, WONG EC, COURCHESNE E: Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997;275: 1940-3.
7. 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: 9675-9685
8. ACKERMANN H, WILDGRUBER D, DAUM I, GRODD: Does the cerebellum contribute to cognitive aspects of speech production? A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study in humans. *Neurosci Lett* 1998;247:187-90
9. SCHMAHMANN JD, LOEBER RT, MARJANI J, HURWITZ AS: Topographic organization of cognitive function in the human cerebellum. A meta-analysis of functional imaging studies. *NeuroImage* 1998b;7: S721
10. RAPIN I: Autism in search of a home in the brain. *Neurology* 1999;52:902-904.
11. BAUMAN M, KEMPER TL: Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurol.* 1985;35:866-874.
12. COURCHESNE E, YEUNG-COURCHESNE R, PRESS GA, HESSELINK JR, JERNIGAN TL: Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988;318:1349-1354
13. MURAKAMI JW, COURCHESNE R, PRESS GA, HESSELINK JR, JERNIGAN TL: Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypoplasia in autism. *Arch Neurol* 1989; 46: 689-694.
14. ALLEN G, COURCHESNE E. Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2):262-73
15. RIVA, D; GIORGI, C: The cerebellum contributes to higher function during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumors. *Brain* 2000; 123: 1051-1061
16. BROWN TE, ED: *Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents, and Adults*. American Psychiatric Press 2000
17. SLAATS-WILLEMSE D. ADHD, Genetics and Neuropsychology: Introduction. In: Slaats-Willemse D. *Cognitive Endophenotypes of ADHD*. Utrecht 2003. Ponsem & Looijen BV
18. SEIDMAN LJ, VALERA EM, MAKRIS N. Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1263-1272
19. BUSH G, VALERA EM, SEIDMAN LJ: Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Review and Suggested Future Directions. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1273-1284.
20. BERQUIN P, GIEDD J, JACOBSEN L, HAMBURGER S, KRAIN A, RAPOPORT J, CASTELLANOS F. Cerebellum in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Morphometric MRI Study. *Neurol.* 1998; 50, 1087-1093
21. GUSTAFSSON P, THERNLUND G, RYDING E, ROSEN I, CEDERBLAD M. Associations Between Cerebral Blood-flow Measured by Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Electro-encephalogram (EEG), Behaviour Symptoms, Cognition and Neurological Soft Signs in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Acta Paediatr* 2000; 89(7):830-5
22. SCHMAHMANN JD, SHERMAN JC: The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121: 561-579.
23. FRANGOU S, MURAY R. *Schizophrenia* (2ª Edição) Londres 2000 Martin Dunitz
24. GEORGIEFF N: Investigações Cognitivas e Esquizofrenia. In: D'Amato T, Rochet Th. et al: *A Esquizofrenia – Investigações Actuais e Perspectivas*, trad. José Nunes de Almeida, Lisboa 2001 Climepsi Editores
- 25-MARQUES-TEIXEIRA J: *Défice Cognitivo na Esquizofrenia – dos Consensos às Incertezas* Linda-a-Velha 2003, Vale & Vale Editores
26. MARTINOT J: Imagiologia Cerebral das Psicoses Esquizofrénicas. In: D'Amato T, Rochet Th. et al *A Esquizofrenia – Investigações Actuais e Perspectivas*, trad. José Nunes de Almeida, Lisboa 2001
27. ANDREASEN N, PARADISO N, O'LEARY D: *Cognitive Dysmetria as an Integrative Theory of Schizophrenia: A Dysfunction in Cortical-Subcortical-Cerebellar Circuitry?* *Schizophrenia Bulletin* 1998; 24(2): 203-218
28. LEROY I, O'HEARN E, MARGOLIS R: Psychiatric Syndromes in Cerebellar Degeneration. *Int Rev Psychiatry* 2001; 13: 323-329
29. POLLAK L, KLEIN C, RABEY J, SCHIFFER J: Posterior Fossa Lesions Associated With Neuropsychiatric Symptomatology. *Int J Neurosci* 1996; 87: 119-126
30. BERENT S, GIORDANI B, GILMAN S et al: Neuropsychological changes in olivopontocerebellar atrophy. *Arch Neurol*; 1990; 47: 997-1001.
31. BURK K, BOSCH S, GLOBAS C, ZUHLKE C: Executive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 1. *Eur Neurol* 2001; 46(1): 43-8
32. STOREY E, FORREST SM, SHAW JH, MITCHELL P, GARDNER RJ: Spinocerebellar ataxia type 2: clinical features of a pedigree displaying prominent frontal-executive dysfunction. *Arch Neurol* 1999;56:43-50
33. ZAWACKI TM, GRACE J, FRIEDMAN JH, SUDARSKY L: Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2002;17:1004-10
34. DIMITROV M, GRAFMAN J, KOSSEFF P et al: Preserved cognitive processes in cerebellar degeneration. *Behav Brain Res* 1996;79:131-135
35. VAN DONGEN HR, CATSMAN-BERREVOETS CE, VAN MOURIK M: The syndrome of cerebellar mutism and subsequent dysarthria. *Neurol.* 1994; 44(11):2040-6
36. LEVISOHN L, CRONIN-GOLOMB A, SCHMAHMANN JD: Neuropsychological consequences of cerebellar tumor resection in children: Cerebellar cognitive affective syndrome in a pediatric population. *Brain* 2000;123:1041-1050
37. ATTIG E, BOTEZ MI, HUBLET C, VERVONCK C, JACQUY J, CAPON A: Cerebral crossed diaschisis caused by cerebellar lesion: role of the cerebellum in mental functions. *Rev Neurol* 1991;147: 200-207
38. BOTEZ-MARQUARD T, LEVEILLE J, BOTEZ MI: Neuropsychological functioning in unilateral cerebellar damage. *Can J Neurol Sci* 1994;21:353-357
39. FABBRO F, TAVANO A, CORTI S, BRESOLIN N, DE FABRITIIS P, BORGATTI R: long-term neuropsychological deficits after cerebellar infarctions in two young adult twins. *Neuropsychol.* 2004;42(4):536-45
40. BÜGALHO P, CARMO I, VIANA-BAPTISTA M: Acidente Vascular do Cerebelo: o compromisso das funções mentais superiores pode ser determinante de mau prognóstico. *Sinapse (abst.)* 2004;4(1):88
41. GOTTWALD B, WILDE B, MIHAJLOVIC Z, MEHDORN HM: Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1524-1531
42. MALM J, KRISTENSEN B, KARLSSON T, CARLBERG B, FAGERLUND M, OLSSON T: Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts. *Neurol.* 1998;51: 433-440
43. NEAU JP, ARROYO-ANLLO E, BONNAUD V, INGRAND P, GIL R: Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurol Scand* 2000;102:363-70.
44. HELMUTH LL, IVRY RB, SHIMIZU N.: Preserved performance by cerebellar patients on tests of word generation, discrimination learning, and attention. *Learn Mem* 1997 Mar-Apr;3(6):456-74.
45. WALLESCHE CW, HORN A: Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cogn* 1990;14:19-25.

