



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**SÍNDROME AFECTIVO COGNOSCITIVO EN LA
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBELOSA.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. ELMER GUILLERMO LOPEZ MEZA



I N N N

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	3
III.	Pregunta de investigación	6
IV.	Hipótesis	6
V.	Justificación	7
VI.	Objetivos	8
VII.	Material y método	8
	a. Pacientes	8
	b. Criterios de inclusión	8
	c. Criterios de exclusión	9
	d. Método	9
	e. Recolección de datos	12
	f. Análisis estadístico	13
VIII.	Resultados	13
IX.	Discusión	25
	Bibliografía	27

ÍNDICE

I.	Introducción	1
II.	Antecedentes	3
III.	Pregunta de investigación	6
IV.	Hipótesis	6
V.	Justificación	7
VI.	Objetivos	8
VII.	Material y método	8
	a. Pacientes	8
	b. Criterios de inclusión	8
	c. Criterios de exclusión	9
	d. Método	9
	e. Recolección de datos	12
	f. Análisis estadístico	13
VIII.	Resultados	13
IX.	Discusión	25
	Bibliografía	27

SÍNDROME AFECTIVO COGNOSCITIVO EN LA ENFERMEDAD VASCULAR CEREBELOSA

INTRODUCCIÓN

En contraste con otras estructuras cerebrales, el conocimiento de la funciones del cerebelo ha cambiado de manera drástica en los últimos 2 siglos. Destacan las explicaciones poco complejas por parte de los frenólogos, quienes relacionaban al cerebelo con el instinto reproductivo,¹ posteriormente se asoció exclusivamente al control del sistema motor.^{2, 3} De forma esperada, la frenología pierde validez y en este momento se sabe que el cerebelo esta fuertemente conectado de manera bi-direccional con los hemisferios cerebrales. Esta relación se acepta para las áreas motoras y sensitivas, sin embargo recientemente se ha hecho hincapié en las conexiones del cerebelo con las áreas encargadas del comportamiento y las funciones mentales, entre ellas la corteza paralímbica.^{4, 5, 6, 7, 8, 9}

Existe evidencia experimental con animales,¹⁰ en pacientes sanos y enfermos, de que el cerebelo se asocia a funciones cognoscitivas, emocionales y motivacionales.^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17}

El avance de estos conocimientos ha tenido su auge en los últimos años, indicando que es el neo-cerebelo (hemisferios laterales y el núcleo dentado) el que juega un rol importante en la regulación de las funciones cognoscitivas neocorticales.^{18, 19} Se propone como fisiopatología en enfermedades cerebelosas degenerativas, la disminución de los marcadores colinérgicos.²⁰

En la búsqueda de evidencia que sustente estas teorías, se han publicado enfermedades donde se asocian cambios neuroconductuales a daño cerebeloso.²¹ se cuenta con bajo coeficiente intelectual en la agenesia cerebelosa,²² así como con deterioro cognoscitivo y de planeación en los pacientes con atrofia cerebelosa.²³ Se acepta, que pacientes con ataxia hereditaria no progresiva presentan un significativo déficit cognoscitivo.²⁴ El entendimiento de las anomalías estructurales cerebelosas, tiene implicaciones importantes en el conocimiento del autismo,^{25, 26, 27, 28} la esquizofrenia,^{29, 30, 31} trastorno por déficit de atención,³² se han descrito en pacientes con daño cerebeloso manifestaciones neuropsiquiátricas de tipo depresión,^{33, 34} risa patológica con llanto fácil,³⁵ manía,³⁶ psicosis³⁷ y pacientes con mutismo.³⁸ Gracias al advenimiento de la resonancia funcional, se documenta la utilidad del cerebelo en la producción del lenguaje, metas cognoscitivas y atención aun en ausencia de movimiento.^{39, 40, 41, 42} Se menciona también que la estimulación cerebelosa, pudiese ser útil en el tratamiento de ciertas patologías psiquiátricas.⁴³ Finalmente se considera al cerebelo órgano de choque por un gran número de medicamentos que son cerebelo-tóxicos y que hacen de la patología cerebelosa una entidad frecuente en la práctica clínica, mencionándose el daño intelectual acompañado.^{44, 45, 46, 47} Incluyendo a la degeneración cerebelosa por alcohol como una propuesta más de la fisiopatología del deterioro intelectual por alcohol.^{48, 49.}

ANTECEDENTES:

Es reciente el hincapié en la exploración del cerebelo cognoscitivo, ya que se acostumbraba a explorar la coordinación, la maniobra del rebote, los reflejos pendulares, entre otras pruebas útiles, siendo cada vez más frecuente que se proponga valorar el cerebelo cognoscitivo destacando: la planeación, la inteligencia viso-espacial, la fluencia verbal, el razonamiento abstracto, la prosodia, la memoria de trabajo, el uso correcto de la gramática y el aprendizaje de las funciones motoras.^{52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59}

Se han estudiado individuos que requieren desarrollar una destreza, por ejemplo músicos, en los cuales se documentó un aumento en el tamaño de su cerebelo, asociado al aumento de sus demandas motoras-cognoscitivas.⁶⁰ La mayor proporción de los manuscritos que describen las alteraciones neuropsiquiátricas corresponden a enfermedades cerebelosas, asociadas a cuadros sistémicos y frecuentemente a síndromes que comprometen también otras áreas del sistema nervioso.^{61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73} situación que se considera de menor validez al momento de confirmar que el cerebelo tiene funciones cognoscitivas.⁷⁴ Usualmente las series son pequeñas^{75, 76} y con lesiones tumorales que por cuestión lógica se sospecha que una neoplasia de fosa posterior pudiese acompañarse de hidrocefalia y ocasionar cambios en el resto del parénquima cerebral, explicando de manera más prudente las alteraciones cognoscitivas.^{77, 78, 79} Existen pocas series que basan sus conclusiones en pacientes con daño cerebelar puro, sin embargo como se comentaba previamente, son muy pequeñas^{80,}⁸¹ y en el caso de ser exclusivamente por lesiones vasculares, son pocas las referencias y pocos los pacientes incluidos.^{82, 83, 84} Se concluye por varios autores que es necesaria la valoración rutinaria de las funciones cognoscitivas en pacientes con daño cerebeloso, y de esta manera hacer correcciones terapéuticas pertinentes en los casos posibles.⁸⁵

Dentro las escalas utilizadas para la valoración de las funciones cognitivas en pacientes con daño cerebeloso, se encuentran “Wisconsin Card Sorting Test”, el coeficiente intelectual, el DAT (differential aptitude test), el MIN (Minnesota paper form test), el WAIS, WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale Revised), Benton line orientation test, Verbal fluency tests (categorical, phonemic, and alternate categorical fluency tests); Rey's 15 auditory word learning list; the paced auditory serial addition task; the Stroop test and the Zerssen Rating Scale, EOWPVT-R = Expressive One-Word Picture Vocabulary Test–Revised; VMI = Visual Motor Integration.^{58, 79, 83, 86, 87} Para finalizar los antecedentes, no siempre se ha asociado a las lesiones vasculares cerebelosas con mal pronóstico cognoscitivo, pues estos pacientes suelen recuperar su déficit cognoscitivo.^{88, 89}

OBJETIVOS:

Objetivos generales:

- Determinar la asociación de lesiones cerebelosas y manifestaciones neuropsiquiátricas.

Objetivos específicos

- Determinar *cuales* son las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes en los pacientes con lesiones vasculares cerebelosas.
- Establecer una correlación anatómo-clínica entre estos síndromes (identificar las áreas dañadas: hemisferios, Vermis, territorios vasculares, AICA; PICA; SUCA y las manifestaciones clínicas)
- Correlacionar factores de riesgo epidemiológico para que un paciente presente estos síndromes. (Ej. antecedentes personales, factores de riesgo vascular, antecedentes psiquiátricos, entre otros).

JUSTIFICACIÓN:

- Existe evidencia de la relación entre cerebelo y cognición. Recientemente se hace hincapié en la necesidad de identificar a los pacientes en alto riesgo de deterioro cognoscitivo y disfunción neuropsiquiátrica, con la finalidad de mejorar la calidad de vida.
- La gran cantidad de efectos cerebelosos adversos de los medicamentos y la alta prevalencia del alcoholismo, hacen del cerebelo una estructura vulnerable a daño y nosotros seleccionamos el modelo de lesión vascular, como forma de analizar el daño cerebeloso puro, ya que constituye un cuadro monofásico (no progresivo), en donde el resto de las estructuras pueden permanecer sin compromiso.
- Es infrecuente el análisis clínico de rutina de las funciones cognoscitivas del cerebelo. Al momento de la exploración neurológica, se considera de utilidad la realización de estudios cerebelo-cognitivos, que apoyen la búsqueda de disfunción neuropsiquiátrica en pacientes con daño cerebeloso.
- Las series de EVC cerebeloso y cognición son pocas y pequeñas, se requiere de mayor evidencia para sustentar las conclusiones.
- Las características de la institución donde se realizará el estudio, permiten que sea factible concluir un estudio de este tipo.

HIPÓTESIS:

- La búsqueda de disfunción neuropsiquiátrica en los pacientes con EVC cerebeloso revelará alteraciones, que frecuentemente pasan inadvertidas y no son bien conocidas.
- Destacando alteraciones afectivas, de planeación y memoria, que han sido los hallazgos que en estudios precedentes se encontraron con mayor frecuencia.
- Los pacientes con áreas de tejido cerebeloso mas grande, tendrán mayor número de alteraciones en los resultados de la evaluación neuropsiquiátrica.
- Respecto a los territorios vasculares, se sospecha que es el territorio de PICA (Arteria cerebelosa posterior-inferior) la cuál se relacionará con mayor afectación neuropsiquiátrica, ya que es la que irriga la mayor parte del cerebelo.
- Los pacientes con EVC cerebeloso mas reciente, presentan mayor número de trastornos neuropsiquiátricos.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio descriptivo.

Transversal analítico (cross-sectional survey)

Observacional.

MATERIAL Y METODOS:

Selección de pacientes:

Se incluyeron 17 pacientes con infarto isquémico cerebeloso, atendidos en la clínica de enfermedad vascular cerebral.

Se incluyeron independientemente del tiempo transcurrido del infarto o del mecanismo.

Se descartó por imagen lesión estructural a otro nivel (imagen al menos en el último año).

Se excluyeron aquellos pacientes que no aceptaron participar, que cursen con otras patologías neurológicas y aquellos conocidos por enfermedad psiquiátrica previa.

Se les realizó:

- Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings
- La escala de memoria de Wechsler
- STROOP Test
- IQ Code
- Trail Making Test
- Cognistat
- Escala de Beck para depresión
- Figura de Rey
- Minimental Status (Folstein)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de la Clínica de Enfermedad Vasular Cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- Deberán cumplir con el diagnóstico de EVC cerebeloso isquémico.
- Deberán contar con resonancia magnética, en donde se excluya lesión estructural a otro nivel cerebral.
- No importa la edad que tengan los pacientes.
- Se incluirán a todos los pacientes independientemente de el tiempo transcurrido posterior al EVC
- No importa el mecanismo de lesión cerebelosa vascular; Embolismo, disección vertebral, malformación arterio-venosa o aterosclerosis.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Que no acepten participar en este estudio.
- Pacientes con otras patologías neurológicas que causen mal-interpretación de los resultados, ejemplo: enfermedad de Parkinson, epilepsia, esclerosis múltiple, o lesiones estructurales a nivel parenquimatoso cerebral
- Conocido por enfermedad psiquiátrica

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Que el paciente se retire del estudio antes de concluir resultados

RESULTADOS

Dentro de los pacientes que conforman la muestra de nuestro estudio se obtuvieron 17 sujetos con infarto cerebeloso, de los cuales el 53% (9) fueron hombres y el 47% (8) fueron mujeres; respecto a la edad promedio fue de 51.3 años; respecto a la escolaridad se observó de la siguiente manera: 2 de los sujetos son analfabetas, 9 con escolaridad primaria, 4 escolaridad secundaria y 2 preparatoria.

Para el análisis de los territorios arteriales se encontró que 14 de los pacientes presentaron infarto del territorio de la arteria cerebelosa postero-inferior (PICA), 2 presentaron de la AICA y el resto fue compromiso de múltiples territorios arteriales cerebelosos. Respecto al hemisferio cerebeloso afectado se encontró que destaca el lado izquierdo con 7 casos, el derecho con 5 casos y 5 casos presentaron compromiso bilateral.

De acuerdo con investigaciones previas, nuestro estudio muestra que los síntomas afectivos-cognoscitivos son manifestaciones frecuentes de los pacientes con infartos cerebelosos. Estos hallazgos son sustentados por: (1) la alta frecuencia de síntomas del comportamiento, tales como agitación, desinhibición, ansiedad e irritabilidad; (2) los trastornos encontrados en las funciones cognoscitivas, incluyendo memoria visual, atención sostenida y razonamiento abstracto; (3) la presencia de apatía y disforia como los principales síntomas afectivos.

La fisiopatología de las manifestaciones afectivas-cognoscitivas aún no se encuentra establecida, se ha propuesto el decremento en la vía colinérgica encontrado en estos enfermos y los hallazgos del presente estudio sugieren que algunos de estos síntomas están en relación a una disfunción de las vías fronto-ponto-cerebelosas.²⁰

Variable	Resultado
Género	Masculino 53%
Edad	51.7 años
Escolaridad	
Analfabeta	2
Primaria	9
Secundaria	4
Preparatoria	2
Territorio	
PICA	14
AICA	2
Bilateral	5
Lado afectado	
Derecho	5
Izquierdo	7
Bilateral	5

PRINCIPALES HALLAZGOS EPIDEMIOLÓGICOS Y TERRITORIOS AFECTADO
EN NUESTRO ESTUDIO

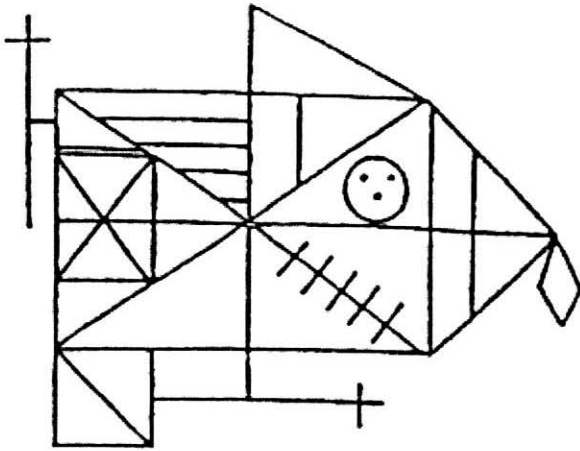


FIGURA DE REY: NORMAL

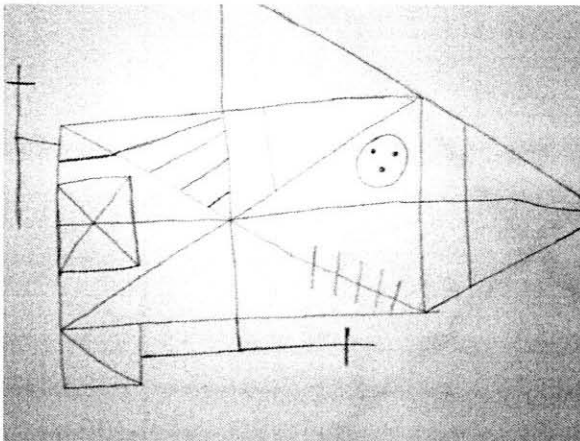


FIGURA DE REY (COPIA) EN UN CASO CON INFARTO CEREBELOSO

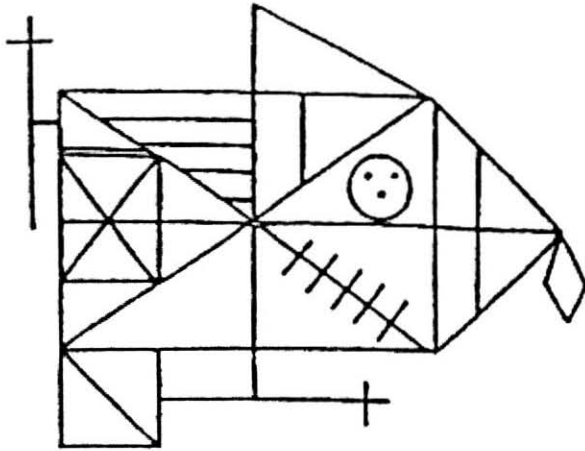


FIGURA DE REY: NORMAL

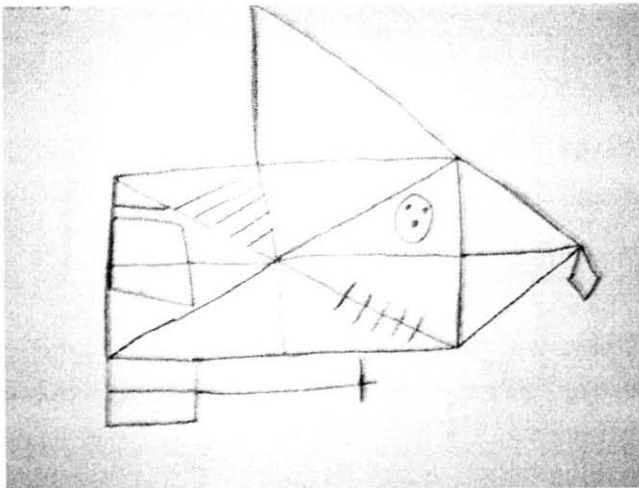


FIGURA DE REY (MEMORIA) EN UN CASO CON INFARTO CEREBELOSO

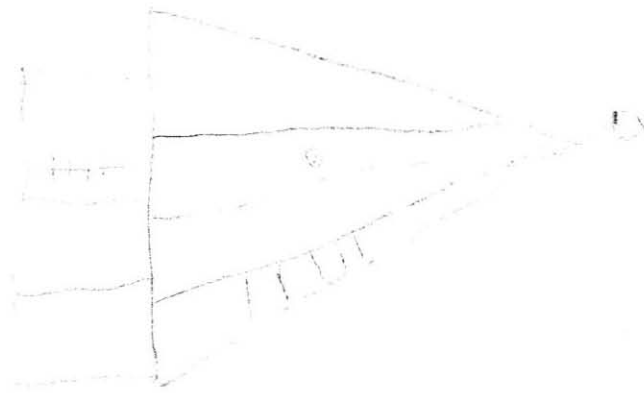
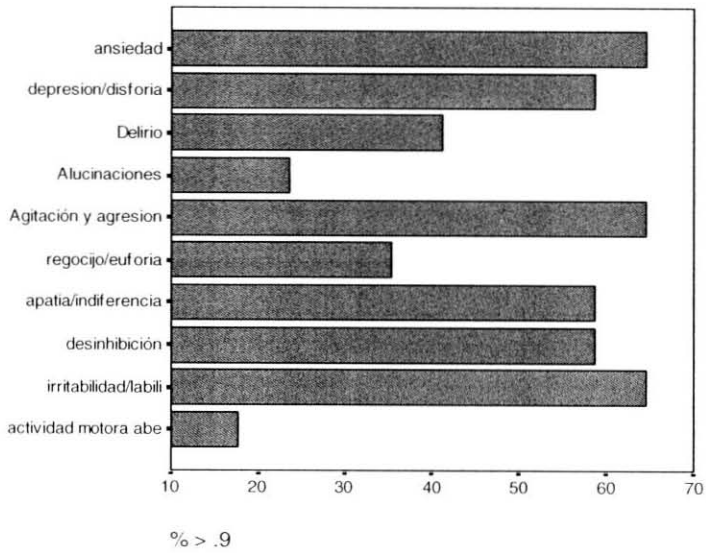


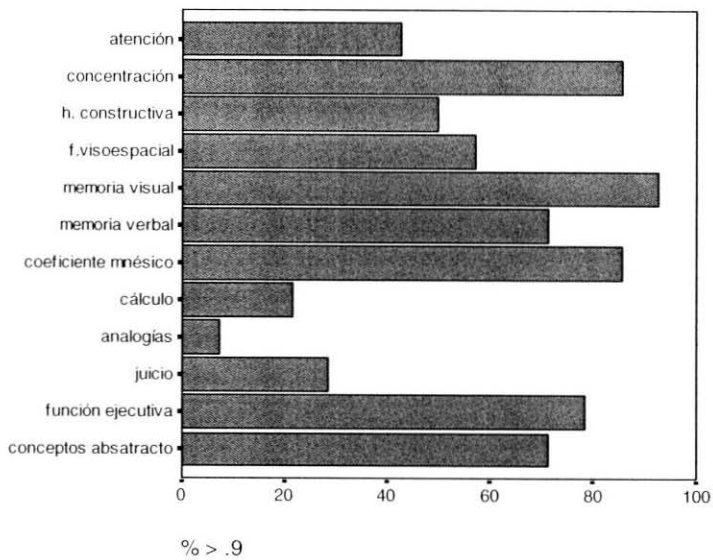
FIGURA DE REY MEMORIA EN UN SUJETO CON INFARTO CEREBELOSO

Variable	Controles	Pacientes	P
Edad	37.5	42.5	4.37
Escolaridad	2.0	1.5	.102
Atención	7.0	4.0	.018
Lenguaje (Comprensión)	6.0	6.0	.820
Lenguaje (Repetición)	11.0	11.0	.682
Lenguaje (Denominación)	7.0	7.50	.053
Función visoespacial	22.75	28.0	.002
Memoria visual	16.0	17.25	.616
Memoria verbal (REY)	85.0	75.0	.018
Memoria verbal (COGNISTAT)	11.0	6.0	.018
Función ejecutiva (Abstracción)	6.0	6.0	.820

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS FUNCIONES COGNOSCITIVAS



FRECUENCIA DE ALTERACIONES CONDUCTUALES Y AFECTIVAS



FRECUENCIA DE ALTERACIONES COGNOSCITIVAS

	Elmer López-Meza	Schmahmann JD
	N: 17	N: 13
Desinhibición	10 (59%)	7 (54%)
PICA	8 (57%)	7 (70%)
Apatía	10 (59%)	6 (46%)
PICA	8 (57%)	6 (60%)

Comparación de síntomas en el territorio de la arteria cerebelosa postero-inferior entre la serie de pacientes del Hospital General de Massachusetts y el Instituto de Neurología y Neurocirugía de México.

DISCUSION

De acuerdo con reportes previos, nuestro estudio demuestra que los síntomas afectivos-cognoscitivos y del comportamiento son manifestaciones frecuentes en los pacientes con infartos cerebelosos.⁸⁷ Estos hallazgos son sustentados por: (1) la alta presencia de síntomas conductuales, incluyendo agitación, desinhibición, ansiedad e irritabilidad; (2) los trastornos de las funciones cognoscitivas como la memoria visual, atención sostenida y razonamiento abstracto; (3) la presencia de apatía y disforia como principales síntomas afectivos.

La fisiopatología de las manifestaciones afectivo-cognoscitivas se encuentra aún en discusión y los hallazgos del presente estudio sugieren que algunos de estos síntomas están en relación a un posible trastorno de la vía fronto-ponto-cerebelosa.

Nosotros encontramos que en nuestra muestra estudiada no se presentó correlación entre la presencia o severidad de los síntomas afectivo-cognoscitivos con la edad ni el género de los enfermos.

Esta muestra es posiblemente la que cuenta con un mayor número de pacientes con puro daño vascular cerebeloso de tipo isquémico, apoyando las alteraciones previamente descritas en lesiones no vasculares cerebelosas.⁸⁷ La batería neuropsicológica empleada nos ayuda para demostrar replicabilidad de las publicaciones previas en donde se emplearon las mismas herramientas neuropsicológicas. La presencia de estos síntomas en enfermos con cuadro crónico vascular isquémico cerebeloso traduce que los cambios cognoscitivos y afectivos son posiblemente permanentes.

Finalmente la gran frecuencia de estos hallazgos sirven para alentar a los clínicos a buscar alteraciones afectivo-cognoscitivas en todos los enfermos con lesión cerebelosa.

ASPECTOS ÉTICOS:

Todos los pacientes fueron informados del estudio, recibieron respuesta a cualquier pregunta, aclaración sobre los beneficios de su realización. Todos los pacientes tendrán la libertad de no participar en el estudio.

REFERENCIAS

- 1.- Greenblatt SH. Phrenology in the science and culture of the 19th century. *Neurosurgery* 1995;37(4):790-804
- 2.- Akshoomoff NA, Courchesne E. A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behav Neurosci* 1992;106(5):731-8.
- 3.- Sans A, Boix C, Colome R, Campistol J. The contribution of the cerebellum to cognitive function in childhood *Rev Neurol* 2002; 1-15;35(3):235-7.
- 4.- Schmahmann JD, Pandya DN. *Int Rev Neurobiol* 1997;41:31-60. The cerebrocerebellar system.
- 5.- Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T, Kawato M. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 2000;403(6766):192-5.
- 6.- Daum I, Ackermann H, Schugens MM, Reimold C, Dichgans J, Birbaumer N. The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav Neurosci* 1993;107(3):411-9.
- 7.- Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 2001;21(2):700-12.
- 8.- Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994;266(5184):458-61.
- 9.- Arriada-Mendicoa N, Otero-Siliceo E, Corona-Vazquez T. Current concepts regarding the cerebellum and cognition. *Rev Neurol* 1999;29(11):1075-82
- 10.- Dahhaoui M, Lannou J, Stelz T, Caston J, Guastavino JM. Role of the cerebellum in spatial orientation in the rat. *Behav Neural Biol* 1992;58(3):180-9.
- 11.- Lalonde R, Strazielle C. The effects of cerebellar damage on maze learning in animals. *Cerebellum* 2003;2(4):300-9.

- 12.- Caston J, Chianale C, Delhay-Bouchaud N, Mariani J. Role of the cerebellum in exploration behavior. *Brain Res* 1998;808(2):232-7.
- 13.- Ivry RB, Baldo JV. Is the cerebellum involved in learning and cognition? *Curr Opin Neurobiol* 1992;2(2):212-6.
- 14.- Beldarrain MG. The cerebellum may be directly involved in cognitive functions. *Neurology* 2002;59(5):791
- 15.- Salman MS. The cerebellum: it's about time! But timing is not everything--new insights into the role of the cerebellum in timing motor and cognitive tasks. *J Child Neurol* 2002;17(1):1-9.
- 16.- Hamilton NG, Frick RB, Takahashi T, Hopping MW. Psychiatric symptoms and cerebellar pathology. *Am J Psychiatry* 1983;140(10):1322-6.
- 17.- Barrios Cerrejon M, Guardia Olmos J. Relation of the cerebellum with cognitive function: neuroanatomical, clinical and neuroimaging evidence. *Rev Neurol* 2001;33(6):582-591.
- 18.- Habas C. The cerebellum: from motor coordination to cognitive function. *Rev Neurol (Paris)*. 2001;157(12):1471-97.
- 19.- Rapoport M, van Reekum R, Mayberg H. The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):193-8.
- 20.- Kish SJ, Currier RD, Schut L, Perry TL, Morito CL. Brain choline acetyltransferase reduction in dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy. *Ann Neurol* 1987;22(2):272-5.
- 21.- Tanaka H, Harada M, Arai M, Hirata K. Cognitive dysfunction in cortical cerebellar atrophy correlates with impairment of the inhibitory system. *Neuropsychobiology* 2003;47(4):206-11.

- 22.- Timmann D, Dimitrova A, Hein-Kropp C, Wilhelm H, Dorfler A. Cerebellar agenesis: clinical, neuropsychological and MR findings. *Neurocase*. 2003;9(5):402-13.
- 23.- Grafman J, Litvan I, Massaquoi S, Stewart M, Sirigu A, Hallett M. Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology* 1992;42(8):1493-6.
- 24.- Steinlin M, Styger M, Boltshauser E. Cognitive impairments in patients with congenital nonprogressive cerebellar ataxia. *Neurology* 1999;53(5):966-73.
- 25.- Carper RA, Courchesne E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):836-44.
- 26.- Courchesne E, Townsend J, Saitoh O. The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology* 1994;44(2):214-23.
- 27.- 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.
- 28.- 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(21):1349-54.
- 29.- Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Recalling word lists reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*. 1999;156(3):386-92.
- 30.- Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, Andreasen NC. An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol Psychiatry* 1999;46(5):703-11.
- 31.- Lohr JB, Jeste DV. Cerebellar pathology in schizophrenia? A neuronometric study. *Biol Psychiatry* 1986;21(10):865-75.

- 32.- Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998;50(4):1087-93.
- 33.- Vigot R. Cerebellar long-term depression: a mechanism for learning and memory. *Med Sci (Paris)*. 2003;19(4):437-41.
- 34.- Starkstein SE, Robinson RG, Berthier ML, Price TR. Depressive disorders following posterior circulation as compared with middle cerebral artery infarcts. *Brain*. 1988;111 (Pt 2):375-87.
- 35.- Parvizi J, Anderson SW, Martin CO, Damasio H, Damasio AR. Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain* 2001;124(Pt 9):1708-19.
- 36.- Yadalam KG, Jain AK, Simpson GM. Mania in two sisters with similar cerebellar disturbance. *Am J Psychiatry*. 1985;142(9):1067-9.
- 37.- Afifi AK, Van Allen MW. Cerebellar atrophy in epilepsy. Pneumographic and histological documentation of a case with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1968;31(2):169-74.
- 38.- Rekate HL, Grubb RL, Aram DM, Hahn JF, Ratcheson RA. Muteness of cerebellar origin. *Arch Neurol*. 1985;42(7):697-8.
- 39.- Mathiak K, Hertrich I, Grodd W, Ackermann H. Cerebellum and speech perception: a functional magnetic resonance imaging study. *J Cogn Neurosci*. 2002;14(6):902-12.
- 40.- Nitschke MF, Binkofski F, Buccino G, Posse S, Erdmann C, Kompf D, Seitz RJ, Heide W. Activation of cerebellar hemispheres in spatial memorization of saccadic eye movements: an fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2004;22(2):155-64.
- 41.- Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997;275(5308):1940-3.

- 42.- Kim SG, Ugurbil K, Strick PL. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science* 1994;265(5174):949-51.
- 43.- Heath RG, Rouchell AM, Llewellyn RC, Walker CF. Cerebellar pacemaker patients: an update. *Biol Psychiatry* 1981 Oct;16(10):953-62.
- 44.- Iivanainen M. Phenytoin: effective but insidious therapy for epilepsy in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 1998;42 Suppl 1:24-31.
- 45.- Alvarez N, Besag F, Iivanainen M. Use of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 1998;42 Suppl 1:1-15.
- 46.- Botez MI, Gravel J, Attig E, Vezina JL. Reversible chronic cerebellar ataxia after phenytoin intoxication: possible role of cerebellum in cognitive thought. *Neurology.* 1985;35(8):1152-7.
- 47.- Reynolds EH, Trimble MR. Adverse neuropsychiatric effects of anticonvulsant drugs. *Drugs.* 1985;29(6):570-81.
- 48.- Sullivan EV, Fama R, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology* 2002;16(1):74-83.
- 49.- Becker, J.T. & Jaffe, J.H. Impaired memory for treatment-relevant information in inpatient men alcoholics. *Journal of Studies on Alcohol* 45(4):339-343, 1984.
- 50.- Lishman, W A. Cerebral disorder in alcoholism: Syndromes of impairment. *Brain* 104(1):1-20. 1981.
- 51.- Charness ME. Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993 Feb;17(1):2-11.
- 52.- Fine EJ, Ionita CC, Lohr L. The history of the development of the cerebellar examination. *Semin Neurol.* 2002;22(4):375-84.

- 53.- Ito M. Mechanisms of motor learning in the cerebellum. *Brain Res.* 2000;886(1-2):237-245.
- 54.- Ackermann H, Mathiak K, Ivry RB. Temporal organization of "internal speech" as a basis for cerebellar modulation of cognitive functions. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2004;3(1):14-22.
- 55.- 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(11):2047-50.
- 56.- Marien P, Engelborghs S, Fabbro F, De Deyn PP. The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. *Brain Lang.* 2001;79(3):580-600.
- 57.- Martin LA, Goldowitz D, Mittleman G. The cerebellum and spatial ability: dissection of motor and cognitive components with a mouse model system. *Eur J Neurosci.* 2003;18(7):2002-10.
- 58.- Molinari M, Petrosini L, Misciagna S, Leggio MG. Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(2):235-40
- 59.- Mandolesi L, Leggio MG, Graziano A, Neri P, Petrosini L. Cerebellar contribution to spatial event processing: involvement in procedural and working memory components. *Eur J Neurosci.* 2001;14(12):2011-22.
- 60.- Hutchinson S, Lee LH, Gaab N, Schlaug G. Cerebellar volume of musicians. *Cereb Cortex.* 2003;13(9):943-9.
- 61.- Wollmann T, Barroso J, Monton F, Nieto A. Neuropsychological test performance of patients with Friedreich's ataxia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002;24(5):677-86.
- 62.- Bianca M, Bianca S, Vecchio I, Raffaele R, Ingegnosi C, Nicoletti F. Gerstmann-Straussler-Scheinker disease with P102L-V129 mutation: a case with psychiatric manifestations at onset. *Ann Genet.* 2003;46(4):467-9.

- 63.- Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol*. 1999;14(9):583-90; discussion 590-1.
- 64.- Hayward K, Jeremy RJ, Jenkins S, Barkovich AJ, Gultekin SH, Kramer J, Crittenden M, Matthay KK. Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies. *J Pediatr*. 2001 Oct;139(4):552-9.
- 65.- Hori T, Mizukami K, Suzuki T, Sakuma K, Baba A, Tanaka Y, Shiraishi H, Koizumi J. Ramsay Hunt syndrome with mental disorder. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1991;45(4):873-7.
- 66.- Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, Warsofsky IS, Deneckla MB, Reiss AL. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology*. 1998;50(1):121-30.
- 67.- Schelhaas HJ, van de Warrenburg BP, Hageman G, Ippel EE, van Hout M, Kremer B. Cognitive impairment in SCA-19. *Acta Neurol Belg*. 2003;103(4):199-205.
- 68.- Le Pira F, Zappala G, Saponara R, Domina E, Restivo D, Reggio E, Nicoletti A, Giuffrida S. Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to genetic and clinical variables. *J Neurol Sci*. 2002;201(1-2):53-7.
- 69.- Rasmussen A, Matsuura T, Ruano L, Yescas P, Ochoa A, Ashizawa T, Alonso E. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol*. 2001;50(2):234-9.
- 70.- Botez-Marquard T, Botez MI. Cognitive behavior in hereditary degenerative ataxias. *Eur Neurol*. 1993;33(5):351-7.

- 71.- Globas C, Bosch S, Zuhlke Ch, Daum I, Dichgans J, Burk K. The cerebellum and cognition. Intellectual function in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *J Neurol*. 2003 Dec;250(12):1482-7.
- 72.- Burk K, Globas C, Bosch S, Klockgether T, Zuhlke C, Daum I, Dichgans J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol*. 2003;250(2):207-11.
- 73.- Rae C, Karmiloff-Smith A, Lee MA, Dixon RM, Grant J, Blamire AM, Thompson CH, Styles P, Radda GK. Brain biochemistry in Williams syndrome: evidence for a role of the cerebellum in cognition? *Neurology*. 1998;51(1):33-40.
- 74.- Leroi I, O'Hearn E, Marsh L, Lyketsos CG, Rosenblatt A, Ross CA, Brandt J, Margolis RL. Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease. *Am J Psychiatry*. 2002 ;159(8):1306-14.
- 75.- Drepper J, Timmann D, Kolb FP, Diener HC. Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain* 1999;122 (Pt 1):87-97.
- 76.- Maschke M, Drepper J, Burgerhoff K, Calabrese S, Kolb FP, Daum I, Diener HC, Timmann D. Differences in trace and delay visuomotor associative learning in cerebellar patients. *Exp Brain Res*. 2002;147(4):538-48.
- 77.- Gottwald B, Mihajlovic Z, Wilde B, Mehdorn HM. Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? *Neuropsychologia* 2003;41(11):1452-60.
- 78.- 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(11):3476-86
- 79.- 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 (Pt 5):1041-50.

- 71.- Globas C, Bosch S, Zuhlke Ch, Daum I, Dichgans J, Burk K. The cerebellum and cognition. Intellectual function in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *J Neurol*. 2003 Dec;250(12):1482-7.
- 72.- Burk K, Globas C, Bosch S, Klockgether T, Zuhlke C, Daum I, Dichgans J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol*. 2003;250(2):207-11.
- 73.- Rae C, Karmiloff-Smith A, Lee MA, Dixon RM, Grant J, Blamire AM, Thompson CH, Styles P, Radda GK. Brain biochemistry in Williams syndrome: evidence for a role of the cerebellum in cognition? *Neurology*. 1998;51(1):33-40.
- 74.- Leroi I, O'Hearn E, Marsh L, Lyketsos CG, Rosenblatt A, Ross CA, Brandt J, Margolis RL. Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease. *Am J Psychiatry*. 2002 ;159(8):1306-14.
- 75.- Drepper J, Timmann D, Kolb FP, Diener HC. Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain* 1999;122 (Pt 1):87-97.
- 76.- Maschke M, Drepper J, Burgerhoff K, Calabrese S, Kolb FP, Daum I, Diener HC, Timmann D. Differences in trace and delay visuomotor associative learning in cerebellar patients. *Exp Brain Res*. 2002;147(4):538-48.
- 77.- Gottwald B, Mihajlovic Z, Wilde B, Mehdorn HM. Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? *Neuropsychologia* 2003;41(11):1452-60.
- 78.- 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(11):3476-86
- 79.- 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 (Pt 5):1041-50.

- 80.- Timmann D, Drepper J, Maschke M, Kolb FP, Boring D, Thilmann AF, Diener HC. Motor deficits cannot explain impaired cognitive associative learning in cerebellar patients. *Neuropsychologia* 2002;40(7):788-800.
- 81.- Wallesch CW, Horn A. Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cogn.* 1990;14(1):19-25.
- 82.- 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. *Neuropsychologia* 2004;42(4):536-45.
- 83.- Neau JP, Arroyo-Anllo E, Bonnaud V, Ingrand P, Gil R. Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurol Scand.* 2000;102(6):363-70.
- 84.- Gasparini M, Di Piero V, Ciccarelli O, Cacioppo MM, Pantano P, Lenzi GL. Linguistic impairment after right cerebellar stroke: a case report. *Eur J Neurol* 1999;6(3):353-6.
- 85.- Scott RB, Stoodley CJ, Anslow P, Paul C, Stein JF, Sugden EM, Mitchell CD. Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(10):685-91.
- 86.- Karatekin C, Lazareff JA, Asarnow RF. Relevance of the cerebellar hemispheres for executive functions. *Pediatr Neurol.* 2000;22(2):106-12.
- 87.- Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998;121:561-79.
- 88.- Malm J, Kristensen B, Carlberg B, Fagerlund M, Olsson T. Clinical features and prognosis in young adults with infratentorial infarcts. *Cerebrovasc Dis.* 1999 Sep;9(5):282-9.
- 89.- Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Recovery of cognitive function after stroke. *Stroke.* 1996;27(10):1798-803.