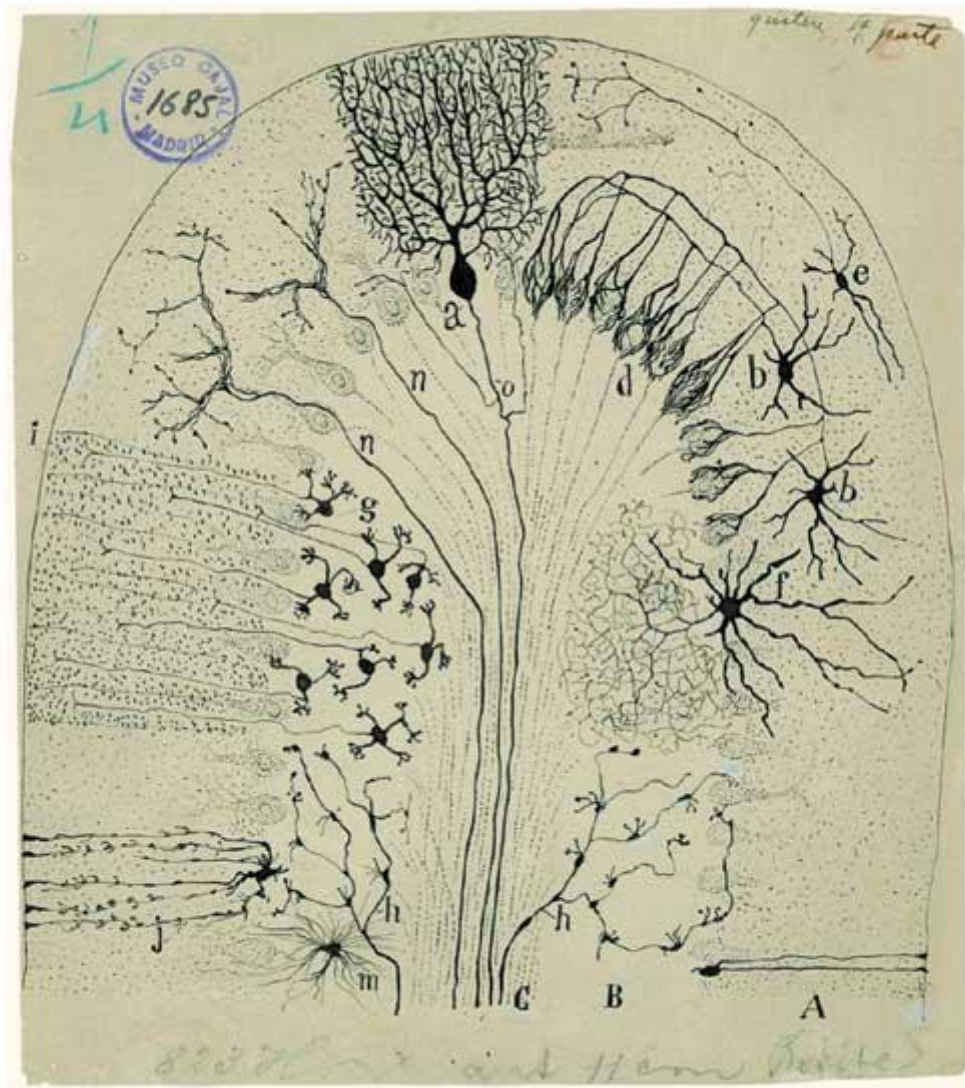


# Cerebellum og kognition



Københavns Universitet  
Institut for Psykologi  
Ulla Munck Jørgensen

Vejleder: Anders Gade

Oktober 2009  
177.988 typeenheder svarende til 74 normalsider

# Indholdsfortegnelse

|                                                            |       |
|------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Indledning                                              | s. 2  |
| 2. Metodologiske overvejelser                              | s. 4  |
| 3. Cerebellums neuroanatomy                                | s. 4  |
| 4. Har cerebellum en funktion i kognition og emotion       | s. 8  |
| 4.1. Banebrydende forskning i nyere tid                    | s. 8  |
| 4.1.1. Cerebellum som en computer                          | s. 8  |
| 4.1.2. Hypotesen om tanke-dysmetri                         | s. 9  |
| 4.2. Cerebellums rolle i kognition                         | s. 11 |
| 4.2.1. Verbal arbejdshukommelse                            | s. 12 |
| 4.2.2. Processering af sekvenser                           | s. 16 |
| 4.2.3. Koncentration og opmærksomhed                       | s. 18 |
| 4.3. Cerebellums rolle i emotion                           | s. 21 |
| 4.4. Cerebellar dysfunktion i udvalgte lidelser            | s. 24 |
| 4.4.1. Alkoholskade                                        | s. 24 |
| 4.4.2. Fossa posterior syndrom                             | s. 25 |
| 4.4.3. Medfødte misdannelser og dysfunktioner              | s. 27 |
| 4.5. Delkonklusion                                         | s. 31 |
| 5. Teorier om cerebellums funktion                         | s. 32 |
| 5.1. Indlæring                                             | s. 33 |
| 5.2. Kontrolteori – interne modeller                       | s. 37 |
| 5.3. Associativ indlæring og hukommelse                    | s. 43 |
| 5.4. Hypotesen om network performance                      | s. 45 |
| 5.5. Timing                                                | s. 47 |
| 5.6. Koordination gennem tidsspecifik indlæring            | s. 50 |
| 5.7. Interaktionseffekt af kognitive og motoriske faktorer | s. 51 |
| 5.8. Delkonklusion                                         | s. 52 |

|                                                                         |       |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| 6. Empirisk undersøgelse af personer med spinocerebellar ataksi, type 6 | s. 54 |
| 6.1. SCA6 klassifikation                                                | s. 54 |
| 6.2. Epidemiologi                                                       | s. 54 |
| 6.3. Ætiologi                                                           | s. 55 |
| 6.4. Symptomer                                                          | s. 57 |
| 6.5. Behandling                                                         | s. 58 |
| 6.6. SCA6 og kognition – hvad viser ny forskning                        | s. 58 |
| 6.7. Empirisk undersøgelse                                              | s. 60 |
| 6.7.1. Metode                                                           | s. 60 |
| 6.7.2. Resultater                                                       | s. 62 |
| 6.7.3. Diskussion                                                       | s. 64 |
| 6.8. Konklusion og perspektivering                                      | s. 66 |
| 7. Litteraturliste                                                      | s. 67 |

Bilag: Cases

Forsideillustration: Nerveceller i folium i cerebellar cortex (Santiago Ramon Y Cajal, i Sotelo, C., 2003).

## Abstract

This thesis examines the hypothesis that the cerebellum has a role in cognitive functions. Through a review of selected empirical and theoretical studies from the research literature, and through my own neuropsychological examination of eight persons with spinocerebellar ataxia, type, 6 (SCA6), this role is characterized and explained.

Neuroanatomical studies suggest that there are reciprocal neural connections between most areas of cerebral cortex and the cerebellum, topographically organized in functional systems. Studies further show that cerebellar cortex is structured in a simple regular modular fashion, which suggests that a uniform computation is performed everywhere general to all functional systems including motor -, cognitive - and affective systems.

Both lesion studies and functional imaging studies implicate the cerebellum in a wide variety of cognitive tasks, and add to the suggestion, that the cognitive function of cerebellum is a general one. They further support the assumption, that the cerebellum has a supportive modulating function in cognition, influencing specific cognitive functions through cerebello-cerebral connections.

Some studies indicate that the cerebellum has a unique function, which becomes evident in verbal working memory, processing of sequences, and attention. Studies of cerebellar function in people with autism and congenital malformations suggest that cognitive function is influenced by both age of on-set, and location and size of lesion; with early on-set associated with somewhat more severe cognitive and emotional malfunctioning, and vermal dys- or hypoplasia associated with particularly severe developmental problems.

Theories that explain the function of the cerebellum in cognition are influenced by early studies of the role of cerebellum in motor learning and a review of key publications trace the history of cerebellar function till today. Two contemporary theories of cerebellar function are analysed, the internal model theory, inspired by control theory, conceptualising the cerebellum as a modulator of cognition through adaptive forward and inverse models; and the theory of timing, conceptualizing the cerebellum as an internal timing unit.

The results of my empirical study replicate findings from the few other studies of cognitive function in persons with SCA6, showing executive dysfunction in this group of individuals. Further research could examine this dysfunction through targeted neuropsychological tests or experiments, comparing results with an imaging study and including people with chronic focal cerebellar lesions.

## 1. Indledning

Cerebellum – eller lillehjernen - har været genstand for fascination og forskning i århundreder, og i 1800-tallet førte det til opdagelsen af dens rolle i kontrol og koordination af bevægelser - funktioner, der er associeret med cerebellum den dag i dag. Luigi Ronaldo (1773-1831) beskrev som én af de første cerebellum som en motorisk struktur, og Flourens (1794-1867) opdagede, at den havde en rolle i koordinering af motorik (Schmahmann, 2004; Margolis, 2006). I begyndelsen af det 20. århundrede har særligt Gordon Holmes' grundige kliniske beskrivelser af sårede fra 1. verdenskrig med cerebellare skader påvirket opfattelsen af cerebellum som en motorisk størrelse (Holmes, 1922), og en stor del af hans terminologi og neurologiske undersøgelsesmetoder anvendes stadig inden for området i dag (Margolis, 2006). Også kendte neurologer som Joseph Babinsky og Pierre Marie har gennem deres kliniske beskrivelser af personer med cerebellar skade været med til at klarlægge cerebellums rolle i koordinering og kontrol af bevægelse, holdning og tale (Schmahmann, 1997).

Sideløbende har der imidlertid også været beskrivelser af cerebellums rolle i kognition og emotion. I en gennemgang af litteraturen på området lister Schmahmann 35 kliniske rapporter fra 1831 til 1974, der kæder mental retardering eller svækket intellekt sammen med cerebellar agenese eller atrofi. Rapporterne er dog af anekdotisk karakter og er stort set blevet ignoreret (Schmahmann, 1997).

Udviklingen af nye metoder inden for hjerneforskning, herunder elektronmikroskopi, samt fremkomsten af computeren som et nyt paradigme for forståelsen af menneskets hjerne i slutningen af 1950'erne og 1960'erne førte til en udvidet forståelse af cerebellums struktur og funktion, og cerebellum konceptualiseredes nu som en neuronal læringsmaskine for motorik (Eccles et al., 1967; Marr, 1969; Albus, 1971).

I slutningen af 1970'erne og 1980'erne begyndte kontrollerede kliniske studier og eksperimenter, der kædede cerebellum sammen med ikke-motoriske funktioner, imidlertid at dukke op i litteraturen, og senere muliggjorde den teknologiske udvikling i form af funktionelle billeddannelsesteknikker, først PET – og siden fMRI skanninger, undersøgelse af cerebellar aktivitet i non-motoriske opgaver. I dag er forskning i cerebellums mulige rolle i kognition og emotion baseret både på dyremodeller, og på læsionsstudier og funktionelle skanningsundersøgelser af mennesker.

Det står ikke længere til diskussion, om cerebellum er aktiv i kognitive og affektive processer, men der er debat om denne aktivitets karakter, særligt om den har en selvstændig ikke-motorisk funktion, der kan dissocieres fra kognitive og affektive processer medieret af andre områder af hjernen.

Dette speciale har til formål at undersøge hypotesen om, at cerebellum har en rolle i kognition og emotion, hvori denne rolle kunne bestå – og hvilke teoretiske forklaringer, der er herpå? Dette søges besvaret i første del af specialet gennem en analyse af udvalgte empiriske og teoretiske publikationer i forskningslitteraturen. I anden del af specialet perspektiveres disse fund gennem min egen neuropsykologiske undersøgelse af personer med spinocerebellar ataksi, type 6, (SCA6).

Specialet er opbygget sådan, at jeg først undersøger det neuroanatomiske grundlag for cerebellums eventuelle rolle i kognition og emotion. Herefter præsenterer jeg to banebrydende hypoteser, Leiners og Leiners hypotese om cerebellum som en computer, og Schmahmanns hypotese om tanke-dysmetri.

Herefter undersøges cerebellums rolle i separate afsnit om kognition og emotion ved analyse af ny empirisk forskning. I disse afsnit tages i læsionsstudierne udgangspunkt i mennesker med enten fokale skade eller neurodegenerative lidelser i cerebellum. Herefter analyseres cerebellums mulige bidrag til kognition og emotion på grundlag af undersøgelser af andre lidelser<sup>1</sup>, der afficerer cerebellum, nemlig alkoholskade, som er den hyppigste årsag til cerebellar skade; fossa posterior syndrom, som rammer op til 25% af børn, der får bortopereret en tumor i dette område, og medfødte misdannelser og dysfunktioner, herunder autisme og medfødt non-progressiv ataksi.

I afsnit fem undersøges et udvalg af teorier om cerebellums funktion. Afsnittet starter med en redegørelse for tidlige teorier om cerebellums rolle i indlæring af motoriske handlinger og tager udgangspunkt i teorier af Eccles og medarbejdere, samt David Marr og James Albus' teorier, fordi de er fundamentale for al senere forskning også i cerebellums eventuelle funktion i kognition og emotion. Afsnittet inkluderer Itos hypotese om cerebellare mikrokompleser og Ito og Ramnanis kontrolteoretiske ideer om interne modeller som forklaring på cerebellums funktion. Også Ivrys teori om timing, Thompson og Bloedels undersøgelser af associativ indlæring, og Mauk og medarbejders teori om integration af timing, indlæring og koordination i cerebellum er inkluderet. Udvalget er ikke udtømmende og andre kendte teorier om cerebellums funktion, f.eks. Thachs teori om kontekstafhængig respons og Bowers teori om monitorering og justering af sensorisk dataprocessering er udeladt. De udvalgte teorier er inkluderet dels, fordi de er anerkendte og hyppigt refererede teorier om cerebellums funktion, dels fordi de udgør relevante teoretiske forklaringer på mine fund i det foregående afsnit om cerebellums rolle i kognition og emotion.

---

<sup>1</sup> Den samlede forekomst af cerebellare lidelser kendes ikke. Den hyppigste årsag til cerebellar skade er alkohol. Ca. 50 % af alkoholfæhængige udvikler kliniske eller histologiske tegn på cerebellar skade; den næst-hyppigste årsag antages at være slagtilfælde, som rammer cerebellum i 1,5 % -8 % af tilfældene. De tredje hyppigste årsager er dels tumorer, dels neurodegenerative lidelser, som anslås at ramme henholdsvis 1 per 100.000 og 2 per 100.000. Andre årsager til cerebellar skade er sjældne (Margolis et al., 2006).

Den sidste del af specialet omhandler min egen neuropsykologiske undersøgelse af otte mennesker med SCA6. SCA6 er en lidelse med afgrænset affektion af cerebellum, og undersøgelsen udgør derfor et relevant bidrag til forskningen i cerebellums mulige rolle i kognition og emotion.

## **2. Metodologiske overvejelser**

Særlige metodologiske problemer, der typisk gør sig gældende i forskning i cerebellum, er for det første de mange små samplestørrelser, der ikke tilstrækkeligt kontrollerer for variation.

Et andet problem er sammensætningen af deltagerne i læsionsstudierne, hvor patienter med fokale og neurodegenerative lidelser tit analyseres sammen, selvom skaderne kan afficere forskellige områder af cerebellum. Deltagere med degenerative lidelser, der typisk har en snigende debut, har haft tid til at kompensere for eventuelle deficits, hvorimod en deltager i den akutte fase af en fokal skade ikke har haft mulighed for compensation, og deltagerne er således ikke direkte sammenlignelige. Dvs. både læsionens lokalisering og omfang, samt lidelsens forløb kan variere betydeligt mellem deltagere og fra undersøgelse til undersøgelse.

Et tredje problem vedrører graden af motorisk involvering i kognitive opgaver. Mange opgaver, der tester kognitive færdigheder har et motorisk og perceptuelt element, og det er vigtigt, at der kontrolleres tilstrækkeligt for dette i undersøgelserne. Dette er særligt relevant i denne population, da cerebellum er kendt for at mediere motoriske færdigheder og cerebellar skade hyppigt er associeret med motoriske forstyrrelser. Opgaver der kan påvise dissociation mellem motoriske og kognitive eller affektive elementer af en opgave er særligt relevante i denne sammenhæng.

## **3. Neuroanatomi**

Cerebellum ligger under occipitallappen i fossa posterior lige bagved medulla oblongata og pons. Den udgør kun ca. 10 % af hjernens volumen, men pga. dens tætfoldede struktur og mange små neuroner indeholder den næsten 50 % af det samlede antal neuroner i hjernen.

Sagittalt kan cerebellum inddeles i tre områder: vermis, som er den midterste del og to cerebellare hemisfærer på hver side. Øverst over vermis er lingula og nederst nodulus. Langs vermis på begge sider er det paravermale område. Fissurer opdeler cerebellum i 10 såkaldte folia. Nogle fissurer er særligt markante f.eks. den primære fissur, som adskiller forlappen fra baglappen; den horisontale fissur, der falder omtrent ved overgangen mellem den øvre og nedre del af cerebellum; og den posterolaterale fissur, der adskiller den flocculonodulære lap fra corpus cerebelli (Voogd & Glickstein, 1998; Hendelman, 2006; Nolte, 2002).

Kortex i cerebellum har en ensartet og enkel struktur, og er inddelt i tre lag: øverst det molekylære lag, som indeholder få neuroner, men er stedet, hvor en stor del af den synaptiske transmission finder sted; et lag af purkinjeceller og inderst et lag af granulære celler. Ud over purkinje- og granulære celler findes også tre slags interneuroner, stjerne – og kurveceller i det molekylære lag, og golgiceller i det granulære lag. Purkinjecellerne integrerer både input og output i cerebellum. Hver purkinjecelle modtager input fra én klatrefiber, der stammer fra neuroner i den kontralaterale nukleus olivarius inferior og indirekte input fra mosfibre, der via en synapse på de granulære celler forbindes med purkinjecellernes netværk gennem såkaldte parallelle fibre (Voogd & Glickstein, 1998). Hver parallelfiber kan have synapser på helt op til 500 purkinjeceller (Nolte, 2002), og hver purkinjecelle anslås at nås af op til 200.000 mosfibre (Ramnani, 2006). Al output fra cerebellum går fra purkinjecellerne til fire par dybe intracerebellare kerner: nukleus fastigii, nukleus interpositus (bestående af nukleus emboliformis og nukleus globosus) og nukleus dentatus (Voogd & Glickstein, 1998; Nolte 2002). Forbindelserne er ordnet mediant-lateralt, sådan at vermis har forbindelse til nukleus fastigii, det paravermale område til nukleus interpositus og den laterale hemisfære til nukleus dentatus (Nolte, 2002).

Cerebellum er forbundet til resten af hjernen via tre fiberbundter på hver side, de nedre, mellemste og øvre cerebellare pedunkler. Input til cerebellum sendes overvejende via de nedre og mellemste cerebellare pedunkler, og output går fra de fire dybe cerebellare kerner overvejende gennem den øvre cerebellare pedunkel.

Nogle inddeler cerebellum i tre funktionelle neuroanatomiske enheder (Hendelman, 2006):

Vestibulocerebellum, spinocerebellum og neo- eller cerebrocerebellum.

1. Vestibulocerebellum består af den flocculonodulære lap og antages at mediere balance og gang. Vestibulocerebellum er forbundet til nukleus fastigii.
2. Spinocerebellum formodes at mediere koordination af muskler og består af tre dele, forlappen, vermis (undtagen vestibulocerebellum) og det paravermale område. Området er forbundet til nukleus interpositus og delvis til nukleus fastigii.
3. Neocerebellum udgøres af resten af cerebellum dvs. området bag den primære fissur undtaget vermis og det paravermale område. Dette er den fylogenetisk nyeste del af cerebellum og kaldes også cerebrocerebellum pga. forbindelserne til cerebral cortex. Cerebrocerebellum sender nervefibre overvejende til nukleus dentatus og formodes at være involveret i den overordnede koordination af motoriske aktiviteter og planlægningen heraf. Det er også



forbindelserne mellem cerebrocerebellum og cerebrum, der formodes at spille en rolle i kognition.

### 3.1. Det neuroanatomiske grundlag for cerebellums rolle i kognition og emotion

Anterograd aksonal transportstudier i aber har kortlagt de anatomiske forbindelser mellem cerebellum og andre områder af hjernen. Der er fundet nerveforbindelser fra primær motorisk og sensorisk korteks, præmotorisk og supplementærmotorisk korteks, de frontale øjenfelter, og den posteriore parietallap samt ekstra-striate visuelle områder til cerebellum.

Man har også påvist forbindelser mellem associationskorteks i frontal, parietal og temporallapperne til pons og fra pons videre til cerebellum overvejende via den kontralaterale midterste cerebrale pedunkel. I frontallappen er der fundet forbindelser fra associationskorteks i præfrontal korteks, nærmere bestemt område 9 og 46, som medierer komplekse kognitive processer. Der er fundet forbindelser mellem alle områder af parietal korteks og pons samt reciprokke forbindelser mellem parietal associationskorteks og associationskorteks i frontal- og temporallapperne, præsubiculum, korteks enthorinalis, gyrus cingularis anterior og limbiskrelaterede nuklei i thalamus. I temporallappen er der forbindelser mellem sulcus temporalis superior og pons. Sulcus temporalis superior er forbundet til associationskorteks i frontal – og parietallappen samt paralimbiske regioner bl.a. orbitofrontal korteks og menes at spille en vigtig rolle i højere ordens processering, særligt social kognition (Schmahmann, 1991).

Derudover er der topografisk organiserede forbindelser mellem gyrus cingularis anterior og pons, hypothalamiske input til pons, samt reciprokke forbindelser mellem hypothalamus og nuklei fastigii, samt forbindelser mellem dele af det limbiske system og cerebellum, ligesom der er reciprokke forbindelser mellem cerebellum og katekolaminerge og serotonerge kerner i hjernestammen, som igen er forbundet til store dele af cerebrum (Schmahmann, 1991).

Det er blevet påpeget, at omfanget af forbindelser fra motoriske områder er langt større end forbindelser fra andre dele af hjernen, således, at størstedelen af informationsprocesseringen i de cerebro-cerebellare kredsløb formodes at have med kontrol af øjen- og kropsbevægelse at gøre (Glickstein, 2006).

En undersøgelse, der sammenlignede det relative bidrag af motoriske og præfrontale nerveforbindelser til cerebellum i levende aber og mennesker ved hjælp af en ny teknik, Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging (DT-MRI) traktografi, fandt imidlertid at mængden af fibre fra præfrontal korteks var relativt større i mennesker - 30,85 % i mennesker mod 14,76 % i aber (Ramnani et al, 2006). Dette viser for det første, at resultaterne fra de neuroanatomiske studier i aber ikke er direkte sammenlignelige med forhold i den

menneskelige hjerne, og antyder dermed for det andet, at der er evolutionært betingede forskelle, hvor særligt forbindelser fra præfrontal kortex i mennesker har en relativt større betydning.

For at cerebellum skal have en funktion i kognition og emotion må området nødvendigvis ikke blot modtage neurale forbindelser fra associationskortex og det limbiske system, men selv afsende dem. En række undersøgelser af retrograd aksonal transport mellem præfrontal kortex og cerebellum antyder, at dette er tilfældet. Middleton & Strick (1997, 2001) har således påvist, at område 9L og område 46D i præfrontal kortex er innervet af forbindelser, der stammer fra nukleus dentatus og i mindre grad nukleus interpositus. Eftersom område 9L og 46D også er de områder af præfrontal kortex, der sender information til cerebellum, antyder undersøgelsen, at cerebro-cerebellare forbindelser er reciproke, idet kun områder, der sender information til cerebellum modtager information derfra.

Middleton og Strick (1997, 2001) har endvidere sammenlignet det cerebellare output til henholdsvis motorisk og præfrontal kortex og påvist, at de to områder af cerebral kortex er forbundet til forskellige og afgrænsede områder af nukleus dentatus og nukleus interpositus. F.eks. markerede virusinjektioner i armområdet af motorisk kortex dorsale dele af midt-rostro-caudale portioner af dentatus, hvorimod virusinjektioner i område 9 og 46 af præfrontal kortex markerede de mest ventrale dele af dentatus koncentreret rostro-caudalt i den midterste tredjedel af dentatus. Dette antyder, at forskellige kortikale områder modtager output fra distinkte regioner af dentatus.

I en undersøgelse af retrograd aksonal transport over en afstand af tre neuroner fra injektionsstedet, har Kelly og Strick (2003) siden hen fulgt den cerebellare outputkilde videre fra nukleus dentatus til purkinjecellerne og fundet, at den topografiske inddeling fortsætter ud i cerebellar kortex, som ligesom nukleus dentatus synes at være inddelt i separate motoriske – og kognitive områder.

Der er således evidens for, at der er reciproke forbindelser mellem præfrontal kortex og cerebellum i topografisk organiserede kredsløb, der krydser i midthjernen og løber i sløjfer fra cerebrum over pons til cerebellum og fra cerebellum over thalamus tilbage til præfrontal kortex. Det antages, at andre områder af associationskortex og strukturer, der udgør det limbiske system, på lignende vis er forbundet med cerebellum. På denne måde formodes cerebellum at indgå i kredsløb med områder af hjernen, der medierer højere ordens kognitive processer og emotionsprocesering. Der synes derfor at være et neuroanatomisk grundlag for at cerebellum kan spille en rolle i både kognition og emotion.

#### 4. Har cerebellum en rolle i kognition og emotion?

##### 4.1. Banebrydende forskning i nyere tid

Det er netop anatomiske undersøgelser af nerveforbindelserne mellem cerebrum og cerebellum, der ligger til grund for to skelsættende videnskabelige publikationer, der for første gang præsenterede detaljeret argumentation for, at cerebellum kunne have en kognitiv funktion, og som påvirker forskning i cerebellums mulige kognitive funktion den dag i dag, nemlig Robert Dow og Henrietta og Alan Leiners publikation "Does the Cerebellum contribute to mental skills" (1986) og Jeremy Schmahmanns "An emerging Concept" (1991), hvor en hypotese om "tanke-dysmetri" første gang blev præsenteret. Schmahman har efterfølgende foreslået, at et cerebellart kognitivt affektivt syndrom (eng= cerebellar cognitive affective syndrome, (CCAS)) karakteriserer mennesker med cerebellar patologi (Schmahmann & Sherman, 1998).

##### 4.1.1. Cerebellum som en computer

Leiner, Leiner og Dows arbejde (1986, 1987, 1991, 1993) tog udgangspunkt i arbejde udført af Dow (1942), der viste, at nukleus dentatus kan opdeles i to komponenter, en dorsomedial som er fylogenetisk gammel, og en ventrolateral, som er fylogenetisk yngre og som har ekspanderet kraftigt i mennesker i takt med lignende kraftig vækst af associationskortex i cerebrum.

Eksistensen af et muligt neuralt grundlag for kognition i cerebellum, og det forhold, at cerebellum i mennesker har ekspanderet til tre-firedobbelt størrelse på en million år overvejende gennem kraftig vækst af lateral cerebellum, herunder nukleus dentatus (Leiner, Leiner & Dow, 1986), samt forestillingen om menneskets hjerne som en levende computer, inspirerede forskergruppen til at foreslå, at cerebellums informationsprocesseringskapacitet ikke blot vedrører motorisk – men også kognitiv funktion. De foreslog endvidere, at cerebellum kan konceptualiseres som en kraftfuld, generelt anvendelig computer, som har forskellige "applikationer", der bestemmes af lokale neurale input-output forhold i cerebellum. Som eksempel kunne områder i cerebellum forbundet til hjernestammen udgøre et slags kontrolapparat, som regulerer motoriske reflekser som vestibulo-okular refleks; områder forbundet med sensorisk-motorisk korteks kunne anvendes i tillært programmering af f.eks. hånd- og talebevægelser; og endeligt kunne områder forbundet med frontal associationskortex anvendes i den tillærte manipulation af ideer og tanker, som går forud for planlagt adfærd (Leiner, Leiner & Dow, 1986).

Leiner, Leiner og Dow foreslog videre, at cerebellum, på samme måde som den bidrager til den behændighed eller snilde (eng= dexterity), hvormed bevægelser udføres, bidrager til mental behændighed dvs. hurtig kompetent tænkning. De forestiller sig, at cerebellum, gennem gentaget

informationsprocessering både ved indlæring af bestemte bevægelser og ideer og tanker, kan tilegne sig en slags programmer for tillærte færdigheder og tillærte måder at processere begrebsmæssig data på. Gennem opvæksten bliver både bevægelser og situationer, der i starten var nye, med årene til rutine, og forskerne forestiller sig at de efterhånden medieres af cerebro-cerebellare netværk uden styring af præfrontal cortex (Leiner, Leiner og Dow, 1986). På denne måde kan cerebellum siges at bidrage til effektivitet i udførelse af såvel bevægelser som tænkning ved at automatisere indlærte bevægelser og handle- og tankemønstre i bestemte situationer. (Se også Itos model, p. 39 heri).

I det følgende årti udviklede Leiner og Leiner deres teori (1997) om cerebellum som en computer. De foreslog, at cerebellums enkle, regelmæssige struktur og modulære inddeling ligner en computers hardware, og at de forskellige applikationer, som de foreslår cerebellum har, består i muligheden for at kommunikere kompleks symbolsk information til resten af cerebrum via adskilte fiberbundter på samme måde som multiple transmissionsledninger i en computer.

#### 4.1.2. Hypotesen om tanke-dysmetri og cerebellart kognitivt affektivt syndrom (CCAS)

Anatomiske forbindelser mellem forskellige områder af cerebellum og cerebrum og paralimbiske områder udgør også grundlaget for Jeremy Schmahmanns hypotese om tanke-dysmetri og en topografisk organisering af cerebellums bidrag til kognition og emotion.

I hypotesen om tanke-dysmetri spekulerer Schmahmann på, om cerebellum modulerer kognitivt relateret information på samme måde, som den påvirker og spiller sammen med extra-cerebellare motoriske og autonome systemer:

*"It may also transpire that in the same way as the cerebellum regulates the rate, force, rhythm, and accuracy of movement, so it may regulate the speed, capacity, consistency, and appropriateness of mental or cognitive processes. It may not then be unreasonable to suggest that dysmetria of movement is matched by an unpredictability and illogic to social and societal interaction. The overshoot and inability in the motor system to check parameters of movement may thus be equated, in the cognitive realm, with a mismatch between reality and perceived reality, and erratic attempts to correct the errors of thought or behavior. Hence perhaps dysmetria of thought. "*

(Schmahmann, 1991, p. 1183).

Schmahmann foreslår endvidere, at på samme måde som cerebellum synes at være inddelt i områder, der medierer forskellig slags motorisk-relateret information, så kunne også cerebellums bidrag til højere ordens informationsprocessering være organiseret mediolateralt. De ældre cerebellare områder bestående af den

flocculo-nodulære lap, vermis og de dermed associerede dybe kerner, nukleus fastigii og i mindre grad nukleus globosus, kunne udgøre en slags limbisk cerebellum. Limbisk cerebellum antages at være impliceret i det autonome udtryk af fight-flight reaktionen, affekt og seksualitet. Dette ville delvis forklare vermale abnormaliteter, som ses ved autisme og skizofreni. Det ville også være i tråd med resultater af dyreforsøg, som har vist, at stimulation og læsion af vermis eller nukleus fastigii er associeret med regulering af aggressiv og nydelsesrelateret adfærd. Laterale dele af cerebellum med nukleus dentatus og i mindre grad nukleus emboliformis kunne mediere modulering af tænkning, planlægning, strategilægning, spatiale og temporale parametre, indlæring, hukommelse og måske sprog (Schmahmann, 1991).

I løbet af 1980'erne og 1990'erne begyndte de kliniske rapporter af anekdotisk karakter om mentale deficits ved cerebellar agenesi og atrofi at blive suppleret af mindre neuropsykologiske undersøgelser og skanningsstudier. Bl.a. viste neuropsykologiske undersøgelser, at mennesker med cerebellar skade kan have problemer med strategisk tænkning, planlægning, ordmobilisering, initiering og perseveration, som alle er executive funktioner (Grafman et al., 1992; Appollonio et al., 1993; i Schmahmann og Sherman, 1998); problemer i visuo-spatiale funktioner (Wallesch & Horn, 1990; Botez et al., 1985); sprog (Silveri et al., 1994; Fiez et al., 1990, 1992, Levisohn et al., 1997, Pollack et al., 1995 i Schmahman & Shermann, 1998), og affektregulering (Levisohn et al., 1997). Skanningsstudier antydede, at cerebellum aktiveredes ved ikke-motoriske opgaver inden for sprog, opmærksomhed, visuospatiale færdigheder (Petersen et al., 1989; Fiez & Raichle, 1997; Alen et al., 1997; Parsons & Fox i Schmahman & Sherman, 1998), samt eksekutiv funktion (Kim et al., 1994).

Dette ansporede Schmahmann til at foretage en undersøgelse af 20 patienter med cerebellar skade med det formål at klarlægge forekomsten af problemer med kognition og emotion i denne population. Patienterne fik foretaget en neurologisk undersøgelse, en neuropsykologisk undersøgelse, mental status undersøgelse og skanninger (Schmahmann & Sherman, 1998). Resultaterne af undersøgelserne viste, at mennesker med cerebellar skade kan have problemer inden for følgende områder:

- Eksekutiv funktion (planlægning, strategiskift, abstrakt tænkning, ordmobilisering og arbejdshukommelse, ofte med perseverationer og uopmærksomhed)
- Visuo-spatial funktion (visuo-spatial disorganisation, svækket visuo-spatial hukommelse)
- Sprog funktion (dysprosodi, agrammatisme, let anomi)
- Affekt/ personlighed (personlighedsforandring med enten flad affekt el. uhæmmet, upassende adfærd) (Schmahmann & Sherman, 1998).

Schmahman og Sherman kaldte denne symptomkonstellation for cerebellart kognitivt affektivt syndrom (CCAS) (1998), og konkluderede, at resultaterne støtter Schmahmanns hypotese om topografisk organiserede anatomiske og funktionelle subsystemer, der tilsammen udgør det cerebro-cerebellare kredsløb, og hvor cerebellum står for moduleringen af disse forskellige subsystemer (motorisk, sensorisk, autonomt, affektivt og kognitivt subsystem), og dermed bidrager til en fuldendt produktion af harmonisk motorisk, kognitiv og affektiv/autonom adfærd. Forskerne foreslog videre, at resultaterne antyder, at skade i den cerebellare komponent i dette cerebro-cerebellare kredsløb skaber tanke-dysmetri, som resulterer i cerebellart kognitivt affektivt syndrom (Schmahman & Sherman, 1998).

#### 4.2. Cerebellums rolle i kognition

Leiner og Leiners hypotese om cerebellum som en slags computer, der bidrager til behændig motorik og kognition gennem indlæring og automatisering af processer, og Schmahmanns hypotese om, at cerebellum modulerer topografisk organiserede subsystemer, bekræftes af såvel resultater fra læsionsstudier som funktionelle skanningsstudier af normale forsøgspersoner. To nye oversigtsartikler over forskningen i cerebellums bidrag til kognitiv funktion konkluderer således, at der nu er evidens for cerebellums involvering i en lang række kognitive processer (Timmann og Daum, 2007; Baillieux et al., 2008). Dertil fandt en metaanalyse af 275 PET og fMRI skanningsstudier cerebellar aktivering hos raske ved de fleste kognitive opgaver (Cabeza og Nyberg, 2000), hvilket understøtter en hypotese om, at cerebellum har en generel modulerende effekt på kognitive processer.

Metaanalysen viste også, at der ved mange opgaver var samtidig aktivering af kontralaterale dele af cerebrum. Samtidigt viser funktionelle billeddannelsesstudier og SPECT undersøgelser af patienter med cerebellar skade og kognitive forstyrrelser, at der hyppigt er hypoperfusion i kontralaterale dele af cerebrum ved udførelse af diverse kognitive opgaver (Leggio et al., 2008; Desmond et al., 2001; Marien et al., 2008, 2001). Hypoperfusion i kontralaterale dele af cerebrum er et udtryk for krydset cerebello-cerebral diaskese, hvorved en cerebellar læsion forårsager reduceret metabolisme i de områder af cerebrum, med hvilke den læderede del af cerebellum er forbundet. Disse undersøgelser bekræfter resultaterne af neuroanatomiske undersøgelser, der viser, at cerebellum indgår i cerebro-cerebellare kredsløb.

Undersøgelserne bekræfter endvidere, at kredsløbene er topografisk organiseret, og at dette kan indebære en lateraliseringseffekt, således at forstyrrelser f.eks. i sprogfunktion hyppigt er associeret med læsion i højre laterale cerebellare hemisfære (Marien et al., 2001; Petersen et al., 1989). Visuospatiale forstyrrelser er mindre sikkert relateret til læsion i venstre cerebellare hemisfære, ligesom forstyrrelser inden for f.eks. koncentration og opmærksomhed og eksekutiv funktion ikke altid viser lateraliseringseffekt. Overordnet antyder resultaterne, at cerebellum har en støttende modulerende funktion i kognition, og det er da også

kendetegnende, at de kognitive forringelser hos patienter med cerebellar skade er milde og langt mindre udtalte end de deficits, som ses ved patienter med kortikal skade. En cerebellar skade er ikke associeret med en total eliminering af en funktion, men med let forringelse og større variabilitet i præstation. Der er dog også undersøgelser, hvor cerebellar læsion ikke er associeret med hypoperfusion i områder af cerebrum, og hvor patienten alligevel har kognitive deficits (Vokaer et al., 2002). Dette tyder på, at cerebellum har en selvstændig funktion, der kan dissocieres fra kognitive processer medieret af cerebrum, således at deficits ikke (blot) forårsages af krydset cerebello-cerebral diaskese.

I det følgende undersøges, om dette kunne være tilfældet og hvordan en sådan selvstændig kognitiv funktion kunne komme til udtryk. Ud fra en antagelse om at funktionen er generelt modulerende, har jeg valgt at undersøge nogle overordnede kognitive processer, som der er evidens for, at cerebellum bidrager til, nemlig verbal arbejdshukommelse, processering af sekvenser, samt opmærksomhed og koncentration.

#### 4.2.1. Verbal arbejdshukommelse

En af de mest undersøgte eksekutive funktioner i mennesker med cerebellar skade er arbejdshukommelse, en funktion, hvis integritet er nødvendig for normal funktion inden for en del andre kognitive områder, herunder sprog, strategisk tænkning og planlægning.

Arbejdshukommelse – evnen til kortvarigt mentalt at kunne manipulere og holde en række opgaverelevante informationer aktive samtidigt – konceptualiseres hyppigt i følge Baddeleys model for arbejdshukommelse. Ifølge denne model er arbejdshukommelse et resultat af samspillet mellem en central executiv funktion, der kontrollerer distributionen af opmærksomhed til to slavesystemer – den visuospatiale sketchpad og den fonologiske sløjfe, som hver især lagrer materialespecifik information. Den fonologiske sløjfe antages at bestå dels af et fonologisk lager, hvor information gemmes i en fonologisk kode - et slags indre øre, der lagrer tidsligt organiserede serier af ordlyde; dels af en artikulatorisk repetitionsmekanisme, der som en indre stemme har til formål hele tiden at genopfriske informationen i det fonologiske lager (Baddeley, 1986, 1992 i Chen og Desmond, 2005).

Billeddannelsesstudier har gentagne gange vist cerebellar aktivitet ved verbal arbejdshukommelse, hvorimod evidens for aktivering ved visuospatial arbejdshukommelse er blandet (Grasby et al., 1993; Paulesu et al., 1993; Awh et al., 1996; Fiez et al., 1996 ; Desmond et al., 1997; Jonides et al., 1997 i Desmond et al., 2001). Undersøgelserne viser, at cerebellum samt overvejende venstresidige frontale cerebrale områder, herunder supplementær motorisk- og præmotorisk cortex, Brocas område 44, og også område 9 og 46, med hvilke cerebellum har mange forbindelser, er aktive under udførelse af verbale

arbejdshukommelsesopgaver og dermed kunne udgøre det neurale grundlag for den artikulatoriske repetitionsmekanisme (Cabeza og Nyberg, 2000; Ben-Yehuda et al., 2007; Chen & Desmond, 2005).

Forskere har i en neuropsykologisk undersøgelse af patienter med fokale læsioner i cerebellum forsøgt at klarlægge cerebellums rolle i nogle af de elementerne af arbejdshukommelse, herunder om cerebellum spiller en rolle i artikulatorisk repetition (Ravizza et al., 2006). I stedet for at anvende standardiserede neuropsykologiske tests, som typisk kun viser lette og ikke-signifikante deficits i arbejdshukommelse hos mennesker med cerebellar skade, gennemgik patienter med cerebellar skade tre eksperimenter. I det første blev 15 patienter med fokal cerebellar skade testet i en spændviddeopgave med både verbalt og spatialt materiale. Resultaterne lå inden for normalområdet baseret på standardiserede normer, men ved sammenligning med en alders- og uddannelsesmatchet kontrolgruppe var resultaterne for verbal arbejdshukommelse signifikant ringere. I en verbal spændvidde opgave (både forfra og bagfra) var resultatet associeret med lokalisation af skade i nedre cerebellum – der var ingen lateraliseringseffekt. Spatial spændvidde var på samme niveau som kontrolgruppen (Ravizza et al., 2006). Resultatet er i tråd med skanningsstudier, der enten ikke viser nogen lateraliseringseffekt ved verbal arbejdshukommelse eller viser en højre-lateraliseret effekt (Cabeza & Nyberg, 2000).

I det andet eksperiment blev ni patienter med unilateral cerebellar skade testet for at se, om der skulle være en effekt af cerebellar dysartri. I stedet for at gengive materialet verbalt skulle patienterne pege i stedet for at tale. Derudover blev der introduceret en forsinkelse mellem indprentning og genkaldelse af materialet for at undersøge cerebellums rolle i artikulatorisk repetition. Kun fire elementer skulle indprentes og genkaldes – et antal ingen havde problemer med i det første eksperiment. I dette eksperiment klarede patienterne sig signifikant ringere både inden for verbalt og visuelt materiale og introduktion af en forsinkelse havde en signifikant effekt. Dette kunne tyde på, at cerebellum spiller en rolle i artikulatorisk repetition, men det kunne også bare betyde, at cerebellum spiller en rolle i andre dele af processen f.eks. indprentning af materiale, måske i form af en motorisk repræsentation af det artikulatoriske mønster, og på den måde styrker dannelsen af hukommelsesspor (Ravizza et al., 2006). Dette er også i overensstemmelse med Chein og Fiez' (2001 i Ben-Yehouda et al., 2007) fund af cerebellar aktivitet ved indprentning og genkaldelse, men ikke i den mellemliggende fase, hvor artikulatorisk repetition antages at finde sted. Både i Chein og Fiez' og i Ravizza et al.'s undersøgelse var indprentning associeret med aktivering af øvre cerebellum.

I det andet eksperiment fandtes også en signifikant negativ korrelation mellem graden af motoriske deficits og præstation i den verbale test. Dette antyder, at graden af dysartri kunne spille en rolle i forbindelse med artikulatorisk repetition.



Dette fund synes i overensstemmelse med et forslag af Ackermann et al. (2007) om, at medens præmotorisk cortex i venstre hjernehalvdel kunne mediere lagringen af sammensætninger af stavelser i ord i hyppigt anvendte bevægelsesmønstre, så kunne cerebellum mediere den tidlige strukturering af de indlærte motoriske mønstre, så at de tilpasses accent og taletempo. På denne måde kunne den skanderede tale ved cerebellar dysartri reflektere en manglende temporal organisation af ordstavelserne, som ifølge forskergruppen også påvirker (præ)-artikulatorisk repetition.

I det tredje og sidste eksperiment blev artikulatorisk repetition testet i 16 patienter dels gennem variation af ordlængde og undertrykkelse af artikulation (to faktorer der formodes at påvirke repetitionseffekten). Der antages at være ringe eller ingen effekt af disse faktorer, hvis cerebellum varetager en repetitionsmekanisme, men er skadet og derfor ikke kan varetage den. Derudover blev patienterne testet for at se, om der var en effekt af leksikalitet (ord v. ikke-ord). Mod forventning havde patienterne samme effekt af ordlængde, leksikalitets og undertrykkelse af artikulation som kontrolgruppen. Så selvom cerebellum synes at spille en rolle i verbal arbejdshukommelse, antyder resultaterne, at den ikke spiller en rolle i de taleproduktionsprocesser, som påvirkes af artikulatorisk undertrykkelse. Hermed udfordres ideen om, at cerebellums rolle i verbal arbejdshukommelse har med artikulatorisk repetition at gøre (Ravizza et al., 2006). Det bemærkes dog, at hverken kontrolgruppen eller patienternes resultat viste nogen interaktionseffekt mellem ordlængde og fravær eller tilstedeværelse af artikulatorisk undertrykkelse, hvilket man ville forvente ved en normal repetitionsmekanisme.

Samlet understøtter eksperimenterne, at cerebellum spiller en rolle i verbal arbejdshukommelse, og at der ikke er lateralisering. Lokalisation af den cerebellare skade synes dog at spille en rolle, således at en skade i nedre cerebellum er associeret med en forringet præstation ved umiddelbar gengivelse, mens en skade i øvre cerebellum optræder i sammenhæng med forsinket genkaldelse, enten fordi cerebellum spiller en rolle i repetition, eller mere sandsynligt - idet der var normal ordlængde og artikulatorisk undertrykkelseseffekt – fordi cerebellum spiller en rolle i fonologisk indprentning og genkaldelse. Forskergruppen spekulerer på, om cerebellum hermed understøtter dannelsen af et integreret hukommelsesspor, hvor cerebellum bidrager med en artikulatorisk fonologisk repræsentation.

Undersøgelser af Desmond og medarbejdere (Desmond, 2001; Chen & Desmond, 2005) antyder, at cerebellum kan spille en rolle i begge de elementer, der antages at indgå i den fonologiske sløjfe, således at et kredsløb mellem øvre cerebellum bilateralt og præfrontal cortex medierer artikulatorisk repetition og et kredsløb mellem nedre cerebellum i højre side og nedre parietallap bilateralt medierer det fonologiske lager.

Undersøgelserne bestod i en MR-skanning af 17 raske forsøgspersoner under udførelse af Sternbergs arbejdshukommelsesopgave. Her skal forsøgspersoner henholdsvis i en high-load” opgave, hvor seks bogstaver skal huskes, og en ”low-load” opgave, hvor et bogstav skal huskes, i arbejdshukommelsesopgaven indprente sig og huske bogstaverne, og i en repetitionsopgave læse og gentage de præsenterede bogstaver uden at forsøge at huske dem. Repetitionsopgaven antages således at indeholde et repetitions- og motorisk element, men ikke noget hukommelseselement. Trækker man skanningsresultaterne fra de to opgaver fra hinanden fås aktiveringen ved den rene hukommelsesopgave (Desmond, 2001 og Chen & Desmond, 2005).

Resultaterne fra undersøgelserne viste, i overensstemmelse med resultaterne fra Ravizza et al.’s undersøgelse, at øvre og nedre dele af cerebellum synes at mediere forskellige kognitive funktioner i opgaverne. Fordi artikulation indgår i begge opgaver, og fordi øvre cerebellum aktiveres ved begge opgaver, antages dette område at mediere repetitionsmekanismen, og fordi det fonologiske lager kun aktiveres i hukommelsesopgaven, så antages det fonologiske lager at medieres af nedre cerebellum i højre hemisfære.

Desmond og medarbejdere har endvidere en hypotese om, at det frontale/øvre cerebellare netværk aktiveres tidligt i opgaven for at initiere den artikulation, der er nødvendig for at starte den fonologiske sløjfe – her sker indprentningen. Det parietale/nedre cerebellare netværk aktiveres så i den næste fase, hvor informationen i det fonologiske lager hele tiden skal opretholdes (Chen & Desmond, 2005).

Opsummerende synes der således at være evidens for, at cerebellum er involveret i verbal arbejdshukommelse. En yderligere differentiering af aspekter af verbal arbejdshukommelse synes nødvendig for at bestemme cerebellums specifikke rolle. Både Ravizza et al.’s og Desmond et al.’s undersøgelser antyder, at et frontalt/øvre cerebellum- netværk kunne mediere indprentning og artikulatorisk repetition og et parietalt/nedre cerebellum - netværk kunne mediere opretholdelse af det fonologiske lager, men videre forskning er nødvendig for at dissociere disse processer både inden for det cerebellare område, og også mellem områder i cerebellum og cerebrum.

Verbal arbejdshukommelse som det konceptualiseres i Baddeleys model er interessant, fordi det indebærer både kognitive og motoriske komponenter – artikulatorisk repetition kan siges at fordrer normale motoriske artikulatoriske færdigheder og både Ravizza og Desmond og medarbejders undersøgelser bidrager til en udforskning af cerebellums part i kognitive aspekter af arbejdshukommelse.

#### 4.2.2. Processering af sekvenser

En række undersøgelser har undersøgt cerebellums rolle i processering af sekvenser. Processering af sekvenser antages bl.a. at indgå i procedural indlæring og hukommelse, som er evnen til at indlære og huske færdigheder og procedurer, dvs. hvordan ting gøres, f.eks. at cykle, strikke eller anvende en computer er en procedural hukommelsesproces og anses for hovedsageligt at medieres af motorisk cortex og basalganglierne (Bl.a. Saint-Cyr et al., 1988).

Undersøgelser har udforsket, om også cerebellum spiller en rolle i denne funktion, og hvordan den evt. adskiller sig fra basalgangliernes funktion – dette ud fra en hypotese om, at cerebellum bidrager til den flydende og akkurate præstation af mange færdigheder ved at kode for, at delhandlinger udføres i en bestemt rækkefølge og med passende tidslige intervaller.

Molinari og medarbejdere (1997) har undersøgt cerebellums rolle i processering af sekvenser som et mål på procedural hukommelse ved hjælp af en "serial reaction time" opgave (SRT-opgave), hvor stimuli præsenteres enten i sekvenser eller tilfældigt, og hvor en reduceret reaktionstid efter indlæring af sekventielle stimuli anses for at være et mål på evnen til procedural indlæring. I denne undersøgelse blev otte patienter med unilateral fokal cerebellar skade testet i en visuo-motorisk SRT opgave i fem eksperimenter: først overordnet for at undersøge, om deltagerne viste reduceret reaktionstid efter indlæring af sekventielle stimuli, og hermed kunne siges at have evnen til procedural hukommelse; i de øvrige eksperimenter undersøgtes effekten af henholdsvis længden på sekvenserne, visuelt stimulusmateriale alene og en forudgående deklarativ viden om sekvensen. I det sidste eksperiment blev deltagerne motoriske færdigheder testet.

Resultatet af undersøgelsen viste, at mennesker med unilateral cerebellar skade har en meget forringet evne til procedural indlæring i en visuo-motorisk opgave, og at dette deficit var alvorligere ved lange sekvenser. Deficittet var til stede i både højre- og venstrehemisfæreskadede deltagere og optrådte ligegyldigt, hvilken hånd patienterne anvendte i respons på stimulus (Molinari et al., 1997).

Testen for motoriske færdigheder viste, at deltagerne ikke havde signifikant længere reaktionstider end kontrolgruppen, så det er ikke sandsynligt at motoriske deficits påvirkede reaktionstiderne. At en unilateral skade påvirker procedural indlæring, lige meget hvilken hemisfære er ramt, og lige meget hvilken hånd anvendes til at reagere med, antyder, at procedural indlæring fordrer integration af information fra begge hjernehalvdele.

Resultaterne replikerer fund fra andre SRT- tests af cerebellare patienter (Pascual-Leone et al., 1993 i Molinari et al., 1997; Shin & Ivry, 2003), og der synes således at være evidens for, at cerebellum spiller en eller anden rolle i indlæring af sekvenser.

Resultaterne kunne også være et udtryk for cerebellums rolle i verbal arbejdshukommelse, idet indlæring af sekvenser indebærer en evne til at holde flere informationer aktivt samtidigt, mens de manipuleres i takt med at endnu et element føjes til sekvensen. Deltagerne i Molinari et al.'s undersøgelse havde langt sværere ved at indlære lange end korte sekvenser, hvilket understøtter en hypotese om, at cerebellum har en rolle i arbejdshukommelse.

Jacqueline Shin og Richard Ivry (2003) har forsøgt at differentiere mellem cerebellums og basalgangliernes bidrag til procedural indlæring ved anvendelse af en lidt mere avanceret SRT-opgave. Her blev 10 Parkinson patienter, hvor der jo er dysfunktion i basalganglierne, otte cerebellare patienter (seks med fokale skader, og to med alkohol-relateret atrofi) samt 10 kontroller testet i en SRT-opgave, hvor både indlæring af sekvenser af visuelt stimulus materiale (spatialt element), sekvenser af respons-til-stimulus intervaller (temporalt element), og sammenhængen mellem disse spatiale og temporale sekvenser måltes.

Resultaterne viste, at Parkinson-patienterne godt kunne indlære de forskellige sekvenser hver for sig, men at de ikke kunne integrere de to sekvenser. Patienterne med cerebellar skade, derimod, syntes overhovedet ikke at indlære nogen sekvenser. Dette antyder en dissociation mellem de to strukturer, hvor cerebellum er nødvendig for overhovedet at indlære sekvenser, og hvor basal ganglierne varetager en multimodal integrerende funktion (Shin & Ivry, 2003).

Leggio og medarbejdere (2008) har i en stor helt ny undersøgelse videre undersøgt evnen til processering af sekventiel information – denne gang i komplekst kognitivt materiale bestående dels af billedordningsdeltesten fra WAIS, dels af en lignende test, hvor deltagerne skulle ordne seks kort med henholdsvis sætninger (verbalt materiale) og tegninger (visuelt materiale) i sammenhængende historier på grundlag af semantiske, spatiale og temporale cues. Kortene med tegningerne bestod dels af adfærdssekvenser, dels af abstrakte figurer (kunne kun ordnes ifølge spatiale cues).

I billedordningstesten deltog i alt 77 patienter med cerebellar skade. Patienterne blev også testet med standardiserede neuropsykologiske tests, som viste, at de ikke havde nogen tydelige deficits. Også billedordningstesten blev klaret inden for normalområdet. I sammenligning med en kontrolgruppe var præstationen dog signifikant forringet. Femogfyrre ud af de 77 patienter deltog i det videre forsøg med ordning af seks kort inden for henholdsvis det verbale og visuelle (adfærd og spatialt) område.

I helhed klarede de cerebellare patienter sig signifikant dårligere inden for alle tre områder. De kunne kun ordne korte fragmenter af sekvenser. Derudover viste der sig at være en lateraliseringseffekt. Der var en signifikant forskel mellem patienter med henholdsvis venstre- og højresidig skade, således at patienter med en venstresidig skade var signifikant ringere inden for begge visuelle tests, og patienter med en højresidig skade var signifikant ringere i ordningen af verbalt materiale.

Resultaterne viser, at mennesker med cerebellar skade har problemer med at ordne visuelt og verbalt materiale i logiske sekvenser ud fra en forståelse af semantiske, spatiale og temporale forhold. Perceptuelle problemer kan udelukkes, idet patienterne var i stand til detaljeret at beskrive og læse indholdet på kortene (Leggio et al., 2008).

Resultaterne kan således opfattes som evidens for, at cerebellum spiller en rolle i sekventiel strukturering af både scripts og spatialt materiale, og kan støtte en hypotese om, at cerebellums specifikke funktion består i processering af sekvenser både af sensori-motorisk – og mere kompleks kognitiv karakter, som i denne undersøgelse af narrative og adfærdsmæssige sekvenser. Når sekvenserne bliver af mere kompleks art bliver processeringen materialespecifik, således at højre side af cerebellum medierer processering af verbalt materiale og venstre side medierer processering af visuelt materiale antageligt i forbindelse med frontale områder af cerebrum i krydset cerebello-cerebral diaskese.

At ordne materiale i følge både semantiske, temporale og spatiale cues indebærer imidlertid ikke blot sekventiel strukturering, men også en række andre kognitive færdigheder, herunder særligt eksekutive funktioner som f.ek.s evne til abstraktion, overblik og arbejdshukommelse; og social kognitiv funktion i form af evne til at forstå interpersonelle relationer og afkode situationsrelevante følelser og reaktioner, således at resultaterne også kunne være et udtryk for forringet funktion i disse områder.

Og måske kunne resultaterne også være et udtryk for problemer med en anden grundlæggende kognitiv funktion – opmærksomhed?

#### 4.2.3. Opmærksomhed og koncentration

Én af de første publikationer om cerebellums mulige rolle i opmærksomhed omhandler en undersøgelse med to eksperimenter af seks patienter med cerebellar skade. Det første eksperiment testede deltagernes evne til fokuseret opmærksomhed – her skulle deltagerne reagere ved et tryk på en knap hver gang en bestemt stimulus i en bestemt modalitet viste sig eller kunne høres. Det andet eksperiment undersøgte deltagernes evne til hurtigt at skifte opmærksomhed fra én stimulustype til en anden (Akshoomoff & Courchesne, 1992).

I opgaven med fokuseret opmærksomhed var der ingen forskel på patienternes og kontrolgruppens præstation, men i opgaven, der målte evnen til hurtigt at skifte opmærksomhed var patienterne en smule, men signifikant langsommere. Akshoomoff & Courchesne foreslog, at resultatet ikke nødvendigvis skal tolkes som evidens for, at en cerebellar skade medfører en forringet evne til hurtigt at skifte opmærksomhed, men også kan være et tegn på, at patienternes motoriske deficit påvirker opmærksomheden, eller at patienterne har en forringet arbejdshukommelse, så at de ikke så hurtigt kan opdatere den information, der holdes aktiv. Selve den motoriske handling at trykke på knappen udførte patienterne dog med samme hastighed som kontrolgruppen. Forskerne spekulerede videre på, om cerebellums rolle – både i motoriske og kognitive handlinger – er at sikre hurtige sekventielle skift og justeringer, så at man kan skifte fra en motorisk eller kognitiv tilstand til en anden (Akshoomoff & Courchesne, 1992).

I en anden undersøgelse, der specifikt havde til formål at undersøge, om motoriske og kognitive aspekter af opmærksomhedsprocesser kunne dissocieres, blev seks normale fMRI-skannet under udførelse af tre opgaver – en visuel opmærksomhedsopgave, som hverken krævede motorisk indlæring eller motoriske handlinger; en motorisk opgave; og en kombineret motorisk/visuel opgave. Resultaterne viste en dobbelt dissociation, hvor venstre øvre posteriore cerebellum aktiveredes i opmærksomhedsopgaven, og højre anteriore cerebellum og den anteriore vermis aktiveredes i den motoriske opgave. I den kombinerede opgave blev begge områder aktiveret. Lige i starten af den motoriske opgave aktiveredes ”opmærksomhedsområdet” også ganske kort – måske fordi opgaven krævede opmærksomhed ved initieringen (Allen & Buxton, 1997).

Resultaterne bekræfter, at cerebellum via sine forskellige forbindelser påvirker såvel motoriske som kognitive processer, og at kognitiv processering i cerebellum kan finde sted uden samtidig motorisk processering. Aktivering af venstre side af cerebellum er i tråd med forekomsten af krydset cerebello-cerebral diaskese, i dette tilfælde med en formodet samtidig aktivering af højre præfrontal cortex og højre posteriore parietallap, som generelt medierer opmærksomhedsprocesser (Cabeza & Nyberg, 2000).

På grundlag af en nylig gennemgang af både læsionsstudier og billeddannelsesstudier stiller Haarmeier og Thier (2007) imidlertid spørgsmål ved cerebellums rolle i opmærksomhed. Forskerne mener, at en forringet præstation på opmærksomhedstests snarere har at gøre med typiske testdesigns inddragelse af elementer, der involverer motorik, øjenbevægelser og arbejdshukommelse. Ud af 18 læsionsstudier finder forskerne således forringet opmærksomhed i 10 studier, men typisk i tests som spændvidde, trailmaking og SDMT-opgaverne, som netop indebærer visuomotoriske- og/eller arbejdshukommelsesfunktioner. Ingen af de 18

læsionsstudier viste, at en cerebellar skade er forbundet med forringet fokuseret opmærksomhed, og resultaterne for opmærksomhedsskift er blandede.

Forskerne kritiserer endvidere, at baseline opgaver i visuelle opmærksomhedsstudier typisk indebærer, at forsøgspersonen kigger passivt og ikke bevæger øjnene, og at studier, som f.eks. Allen og Buxtons (1997), derfor muligvis blot reflekterer okulomotorisk processering og ikke kognitiv opmærksomhedsprocessering. Dette understøttes ifølge Haarmeier og Thier (2007) af, at cerebellum netop aktiveres i opgaver, hvor forsøgspersoner skal følge et objekt med øjnene og ved sakkader.

I Allen og Buxtons eksperiment skulle deltagerne dog i selve opmærksomhedseksperimentet fokusere på samme sted på en skærm, hvor forskellige stimuli blev præsenteret på samme sted, og så blot tælle antallet af relevante stimuli indad. Baseline-opgaven foregik på akkurat samme måde, uden at deltagerne her skulle tælle bestemte stimuli. Problemet med opgaven synes derfor ikke at være, at der ikke kontrolleres for effekten af øjenbevægelser, men snarere, at opgaven indeholder et væsentligt arbejdshukommelselement og derfor bl.a. også kunne være et mål på dette.

Courchesne og Allen (1997) har bl.a. på grundlag af deres undersøgelser af opmærksomhed fremsat en hypotese om, at cerebellums overordnede kognitive funktion er:

*to predict internal conditions needed for a particular mental or motor operation and to set those conditions in preparation for the operation at hand. This cerebellar preparatory function is neither a sensory nor a motor activity but, rather a general one that prepares whichever neural system (e.g. sensory, motor, autonomic, memory, attention, affective, speech, language) may be needed in upcoming moments (...)Its preparatory actions thereby facilitate and improve sensory processing and mental and motor performance in response to subsequent sensory events.*

(Courchesne & Allen, 1997).

For at kunne gøre dette må cerebellum lære forudsigelige forhold mellem tidsligt ordnede flerdimensionelle sekvenser af f.eks. sensoriske hændelser udefra og kropslige indre signaler, inklusiv output af dens egne signaler. Courchesne og Allen foreslår, at cerebellum hele tiden er i gang med at forudsige, hvad der vil ske, og herved udløse forberedende handlinger i andre dele af hjernen. Cerebellum er således ikke decideret involveret i motorisk- eller procedural indlæring, men en helt generel forberedelselæring baseret på associativ indlæring.

Uden denne konstante hjælp til forberedelse, som cerebellum ifølge de to forskere bidrager med, ville andre systemer som f.eks. det motoriske, sensoriske, eller kognitive processer som opmærksomhed, sprog osv. godt nok kunne fortsætte med at fungere, men ville ikke gøre det optimalt i situationer, hvor forudsigelse og forberedelse understøtter funktionen.

Dette kan forklare, hvorfor en cerebellar skade sjældent fører til en total eliminering af en funktion, men snarere resulterer i en lettere forringet præstation i form af f.eks. større variabilitet, længere reaktionstider, og større anstrengelse under udførelse af såvel motoriske som mentale opgaver.

Courchesne og Allen ser cerebellums rolle i opmærksomhed som et udtryk for denne forberedelsesfunktion.

På grundlag af en gennemgang af en række billeddannelsestudier af cerebellum og indlæring, konkluderer forskerne, at cerebellum aktiveres ved starten af en indlæringsproces og herefter deaktiveres i takt med at en opgave indlæres og med tiden kan udføres automatisk (Courchesne & Allen, 1997).

En generel forberedelsesfunktion i cerebellum forklarer, hvorfor cerebellum ifølge billeddannelsestudier (Cabeza & Nyberg, 2000) synes at spille en rolle i mange forskellige kognitive og ikke-kognitive processer. Samtidigt forklares det massive input fra associationskortex, særligt præfrontal kortex, som er styrende ved påbegyndelsen og den bevidste monitorering af opgaver.

Hvordan denne forberedende støtte kunne tænkes at foregå vil blive analyseret i afsnittet om teorier om cerebellums funktion.

#### **4.3. Cerebellums rolle i emotion**

På grundlag af cerebellums reciprokke neuroanatomiske forbindelser med det limbiske system, det retikulære aktiverende system og monoaminproducerende kerner i hjernestammen, som forsyner hjernen med neurotransmitterstoffer, der indgår i emotionsprocessering, antages cerebellum at kunne modulere emotion på samme måde, som den modulerer motoriske og kognitive processer (Schmahmann, 1998; Schutter & Van Honk, 2005).

Denne antagelse understøttes af resultat fra dyreforsøg, der har vist, at aggression kan mildnes ved cerebellar læsion, og at elektrisk stimulation af cerebellum kan fremkalde neuronale reaktioner i det limbiske system (Schmahmann, 1991; Schutter & Van Honk, 2005).

Også elektrisk stimulation af cerebellum i mennesker antyder, at cerebellum bidrager til emotionsprocessering. En hyppigt refereret undersøgelse af R.G. Heath (1977, i Konarski et al., 2005;



Schmahmann , 1991) viste f.eks. at stimulation via indopererede elektroder forbedrede affektiv regulering i 11 patienter med svære affektive forstyrrelser. En ny undersøgelse med anvendelse af transkraniel magnetisk stimulation af cerebellum i raske førte til ændrede hjernebølger i præfrontal cortex og en følelse af forbedret humør og øget vågenhed i forsøgspersonerne (Konarski et al., 2005).

Schmahmann et al (1998, 2007) har fundet markante ændringer i affektregulering som følge af skader i cerebellum. I undersøgelsen af de 20 patienter med overvejende fokal cerebellar skade (1998) fandtes enten flad affekt eller u hæmmet adfærd, som viste sig ved ekstravagante og impulsive handlinger, upassende humor og regressiv barnlig adfærd. Obsessiv-kompulsiv adfærd sås også i nogle tilfælde. Disse forandringer var mere udtalte i patienter med store og bilaterale skader med vermal affektion. I patienter med ikke-fokale skader og snigende debut var forandringerne mindre udtalte, ligesom de var mindre udtalte 3-4 måneder efter et slagtilfælde og ved ganske små skader (Schmahmann & Sherman, 1998).

I en ny beskrivelse af 23 kasuistikker med cerebellar skade fandt Schmahmann og medarbejdere (2007) en række neuropsykiatriske symptomer, som de grupperede i fem kategorier: kontrol af opmærksomhed; kontrol af emotion; autisme spektrum; psykose spektrum og kontrol af sociale færdigheder. Endvidere inddelte forskerne patienternes symptomer i enten overdrevne eller reducerede reaktioner på det eksterne og interne miljø, på samme måde som bevægelser kan anses for at være hypermetriske eller hypometriske. Eksempler på overdrevne eller hypermetriske symptomer var uopmærksomhed, hyperaktivitet, impulsivitet, aggression, stereotyp adfærd og hallucinationer. Eksempler på reducerede eller hypometriske symptomer var perseveration, besvær med at ændre opmærksomhedsfokus, apati, depression, flad affekt og manglende empati, passivitet og barnlighed (Schmahmann et al., 2007). Forskerne foreslår selv, at deres inddeling i symptomkategorier bør undersøges i prospektive undersøgelser med faktoranalyse og struktur-funktionanalyser. Under alle omstændigheder er det i begge undersøgelser et lille sample med heterogene cerebellare skader.

Andre undersøgelser tyder dog også på, at læsion i cerebellum kan være forbundet med psykiatriske symptomer. F.eks. viste en undersøgelse af 31 patienter med cerebellar degeneration (35% med sporadisk cerebellar ataksi, 48% med nedarvet cerebellar ataksi, og 16% med den cerebellare form for Multi System Atrofi), at 80% havde haft en psykiatrisk diagnose et eller andet tidspunkt i livet. Det var dobbelt så mange som i kontrolgruppen. 67 % havde haft en depression, og 10 % havde haft en psykotisk episode (Leroi et al., 2002, i Margolis, 2006).

Dette tyder på, at såvel fokale skader som degenerative lidelser i cerebellum udgør en høj risikofaktor for udviklingen af psykiatriske symptomer, særligt i form af problemer med affektregulering, men også med forekomst af psykoser.

Undersøgelser af cerebellums rolle i psykiatriske sygdomme tyder også på, at cerebellum i hvert fald spiller en eller anden rolle både i kognition og emotionsprocessering. Spørgsmålet er her, om strukturelle og funktionelle cerebellare forstyrrelser i disse lidelser er en primær årsagsfaktor eller en følgevirkning af forstyrrelser andetsteds i hjernen?

Der er f.eks. undersøgelser, der tyder på, at cerebellum indgår i netværk, der påvirkes af eller direkte bidrager til udviklingen af skizofreni. Der er f.eks. fundet reduktion af vermis i både skannings- og post mortem undersøgelser af skizofrene (Schutter & Van Honk, 2005; Konarski et al., 2005), men også tilfælde af forstørrede vermis (Levitt et al., 1999, i Konarski et al., 2005). Derudover er mange symptomer ved skizofreni forenelige med cerebellar dysfunktion. Bl.a. kan følgende tegn forekomme: neurologiske "soft signs"/NSS, forringet motorisk koordinering, en unormal kropsholdning og proprioception, forringet øjenlågsbetingning, forringet tilpasning af den vestibulo-okulære refleks, og forringet præstation på tests for procedural indlæring. Endeligt viser korrelationsundersøgelser af skizofrenes kognitive præstationer og skanningsstudier cerebellare abnormaliteter hos skizofrene (Picard et al., 2008).

Inspireret af Schmahmanns hypotese om CCAS, har Andreasen og medarbejdere (1996), fremført en hypotese om, at skizofreni kan være et udtryk for kognitiv dysmetri. I en undersøgelse af skizofrene, der sammenholder PET skanninger med skizofrenes præstation på to kognitive genkaldelsestests, viste neural dysfunktion i cerebro-thalamo-cerebellare kredsløb. Andreasen og medarbejdere foreslår således, at den forringede koordinering og monitorering af kognitive (og sensorimotoriske) processer, som kognitiv dysmetri er et udtryk for, kan forklare de mange forskelligartede symptomer ved skizofreni. I forlængelse heraf argumenterer de for, at skizofreni skyldes abnormaliteter i neurale netværk, særligt det cerebro-thalamo-cerebellare netværk (Andreasen et al., 1996).

Der findes et begrænset antal undersøgelser, der udforsker cerebellums rolle i affektive forstyrrelser som depression og bipolar lidelse, og selvom nogle viser både reduktion af cerebellum og hypoperfusion, er der for få til, at man kan vurdere cerebellums eventuelle bidrag til emotionsprocessering på dette grundlag (Konarski et al., 2005; Schutter & Van Honk, 2005).

Yderligere forskning er nødvendig for at besvare spørgsmålet om problemer med affektregulering og neuropsykiatriske symptomer kan forårsages af cerebellar skade alene? Om de opstår gennem krydset

cerebello-cerebral diaskese eller er en følgevirkning af dysfunktioner andre steder i hjernen? Og hvad cerebellums præcise rolle er i emotionsprocessering?

#### **4.4. Cerebellar dysfunktion i udvalgte lidelser**

En række lidelser indebærer strukturelle og funktionelle skader i cerebellum og for at kaste yderligere lys over cerebellums mulige funktion i kognition og emotion analyseres i dette afsnit kort nogle udvalgte lidelser, herunder alkoholskader, fossa posterior syndrom, samt medfødte misdannelser, autisme og non-progressiv medfødt ataksi. Der er som nævnt fundet evidens for cerebellar affektion i mange andre lidelser, men en udtømmende gennemgang af alle relevante sygdomme er uden for dette speciales rammer.

##### **4.4.1. Alkoholskade**

Kronisk alkoholisme er den hyppigste årsag til cerebellar dysfunktion og mindst 50 % af alkoholikere udvikler kliniske eller histologiske tegn på cerebellar skade. (Margolis, 2006). Cerebellar alkoholskade er karakteriseret ved ataktisk holdning, bredsporet gang og balanceproblemer. Dysdiadokokinese, dysmetri og horisontal nystagmus forekommer og talen kan være langsom og uklar. Ataksi forekommer da også som ét af de tre symptomer, som udgør Wernicke-Korsakoff syndromet (WKS), der ses i 2-12 % af alkoholikere.

En række kognitive deficits kan forekomme hos alkoholikere og tidligere alkoholikere, særligt inden for følgende domæner: opmærksomhed, visuel og verbal indlæring og hukommelse, visuo-spatiale færdigheder, processeringshastighed og eksekutive funktioner (Fitzpatrick et al., 2008).

Kun ganske få undersøgelser har udforsket en mulig sammenhæng mellem cerebellar dysfunktion og kognitive deficits hos alkoholikere og resultaterne er tvetydige. En undersøgelse (Hillbom et al., 1986 i Fitzpatrick et al., 2008) fandt signifikante forskelle bl.a. i visuel og verbal indlæring og hukommelse, blokmønster og ræsonnement. En anden undersøgelse fandt ingen forskelle (Davila et al., 1994 i Fitzpatrick et al., 2008). Sullivan og medarbejdere (2003, i Fitzpatrick et al., 2008) foreslog, at kognitive og motoriske problemer observeret i alkoholikere forårsages af forstyrrelser i de cerebro-cerebellare kredsløb. I en undersøgelse af 25 alkoholikere med motoriske og kognitive deficits fandt forskerne reduceret volumen i alle de strukturer, der udgør disse kredsløb. Specifikt fandtes en sammenhæng mellem volumen af thalamus og vermis og problemløsningsfærdigheder, og en sammenhæng mellem hvid substans i de cerebellare hemisfærer og visuospatiale færdigheder.

Sammenhæng mellem cerebellar skade og emotionsprocessering i alkoholikere er endnu ikke undersøgt, men alkoholikere har hyppigt problemer med affektregulering, og udviser både uhæmmet adfærd, apati og flad affekt – som jo også er fundet hos mennesker med cerebellar skade. Forringet emotionsgenkendelse

og reduceret respons på følelsesmæssigt provokerende stimulusmateriale er fundet både hos alkoholikere og tidligere alkoholikere (Fitzpatrick et al., 2008), men det kan dog ikke udelukkes, at disse problemer går forud for alkoholismen og snarere reflekterer præmorbid problematik med affektregulering.

Ud over at der kun er et begrænset antal undersøgelser, er der også en del metodologiske problemer. Graden af ataktiske deficits måles f.eks. forskelligt, og i både Sullivan og Hillboms undersøgelser er der problemer med matchning af kontrolgrupperne, hvor faktorer som alkoholismens varighed, præmorbid intelligens og varighed af uddannelse ikke er taget i betragtning. Derudover forekommer cerebellar degeneration typisk sammen med reduceret volumen i mange andre områder af hjernen. Videre forskning, hvor cerebellums særlige bidrag til kognitive deficits og affektiv regulering i alkoholikere kan bestemmes, er nødvendig (Fitzpatrick et al., 2008).

#### 4.4.2. Fossa posterior syndrom

En type læsionsstudier, der også kan belyse cerebellums mulige rolle i kognition og emotion, og som adskiller sig fra de fleste andre læsionsstudier ved hyppigst at forekomme blandt børn, er fossa posterior syndrom, også kaldet cerebellar mutisme syndrom - et fænomen, der ansås at forekomme postoperativt hos op til 25 % af personer, der har fået fjernet tumorer af typen medulloblastom, der sidder i fossa posterior området (Wells et al., 2008; Frank et al., 2007). Infratentorielle tumorer forekommer oftest i børn og er den mest hyppige årsag til læsioner af cerebellum hos børn og unge. Der er siden syndromet først blev beskrevet i 1979 til i dag rapporteret om ca. 300 tilfælde af fossa posterior syndrom på verdensplan (Wells et al., 2008).

Syndromet karakteriseres ved svært nedsat eller fuldstændigt manglende tale (mutisme), der efter en kort periode på op til to døgn erstattes af dysartri; ataksi; hypotoni; forstyrrelser i affekt og personlighed enten i form af fladhed eller irritabilitet og uhæmmet adfærd; samt forringet kognitiv funktion. Syndromet starter 1-5 dage efter operation. Syndromet er midlertidigt og varer fra dage til måneder, men nogle prospektive undersøgelser viser, at mange patienter med fossa posterior syndrom har dysfunktioner også på længere sigt (Wells et al., 2008; Levisohn et al., 2000). En follow-up undersøgelse et år efter operation viste f.eks., at ud af 46 patienter med alvorlig fossa posterior syndrom, havde 92 % stadig ataksi, 66 % havde tale- og sprogproblemer, og 59 % havde stadig nedsat kognitiv funktion globalt. Ud af 52 patienter med moderat fossa posterior syndrom havde 78 % ataksi, 25 % havde tale- og sprogproblemer og 17 % havde nedsat global kognitiv funktion et år efter operation (Robertson et al., 2006).

I en gennemgang af ny forskning inden for området, finder Wells og medarbejdere (2008), at de kognitive deficits involverer både ekspressive og impressive sprogproblemer, visuospatiale problemer, deficits inden

for sekventiel hukommelse, arbejdshukommelse og eksekutive problemer med strategiskift, planlægning og ordmobilisering, samt nedsat opmærksomhed og mental processeringshastighed. Der var en lateraliseringseffekt med sprogproblemer associeret med læsion af højre side af cerebellum og visuospatiale problemer associeret med læsion i venstre side (Riva & Giorgi, 2000; Aarsen et al., 2004, i Wells et al., 2008). En undersøgelse af otte børn med resektion af cerebellare tumorer af Frank et al. (2008) fandt dog ingen forskelle mellem børnene og kontroller i tests for afasi og neglekt.

Wells og medarbejdere konkluderer imidlertid, at symptomerne er forenelige med dem, der ses ved CCAS.

Schmahmann og medarbejdere har også foretaget en neuropsykologisk undersøgelse af 19 børn i alderen tre til 14 år inden for to år efter bortoperation af en cerebellar tumor (11 af en medullablastom, syv af en astrocytom, og én af en ependymom) med det formål at undersøge om børnene havde kognitive og affektive forstyrrelser, og om disse ligner symptomerne, man ser hos voksne med CCAS (Levisohn et al., 2000). Undersøgelsen viste, at 37 % havde forringet ekspressivt sprog; 37 % havde visuo-spatiale deficits. 16 % havde problemer i både sprog og visuo-spatiale funktioner. Otte ud af de 14 med problemer i sprog eller visuo-spatiale funktioner havde forringet score på en spændviddetest, og fem, ud af 15 testet, havde verbale hukommelsesproblemer. Eksekutive funktioner blev ikke undersøgt (Levisohn et al., 2000). En psykologisk spørgeskemaundersøgelse viste, at 32 % havde problemer med affektregulering, og MR-skanning viste, at alle disse var associeret med omfattende vermisskade. I modsætning hertil, havde ingen af børnene uden affekt-problemer omfattende skade på vermis. Børn der havde problemer med affektregulering havde også kognitive problemer, mens børn med kognitive problemer ikke nødvendigvis havde affektive problemer

Undersøgelsen antyder, at børnene har symptomer, der er forenelige med CCAS, og understøtter endvidere Schmahmanns hypotese om, at affektregulering i cerebellum medieres af vermis, men at både vermis og hemisfærene er involveret i kognitiv processing.

Undersøgelsen har imidlertid nogle begrænsninger, der gælder generelt for undersøgelser af børn med post-operativ fossa posterior syndrom, og gør, at symptomerne ikke blot kan tillægges cerebellar affektion, og dermed ikke nødvendigvis er evidens for, at cerebellum har en kognitiv og/eller en funktion i affektiv og adfærdsmæssig regulering.

Frank og medarbejdere (2007) mener f.eks. for det første, at tumorer sjældent afficerer cerebellum alene, men også hjernestammen enten direkte eller indirekte ved tryk eller skade på blodkar. For det andet, så skaber tumorer øget intrakranielt tryk og eventuelt hydrocephalus. For det tredje kan effekten af stråle- og kemoterapi påvirke kognitiv funktion og affektiv regulering. Kemo- og strålebehandling iværksættes dog

typisk mere end 1-5 dage efter operationen, hvor syndromet typisk sætter ind. For det fjerde så indebærer de fleste neuropsykologiske tests en eller flere motoriske komponenter. For det femte bliver børnenes resultater typisk ikke sammenlignet med en kontrolgruppe, men blot med generelle normer. En kontrolgruppe bestående af børn med tumorer andetsteds i hjernen kunne f.eks. undersøge den generelle effekt af tumorresektion (Frank et al., 2007).

Fossa posterior syndromet kunne også skyldes post-operative ødemer, der, ifølge en undersøgelse, er et karakteristisk træk ved fossa posterior syndrom, når de forekommer fokalt ved hjernestammen og de cerebellare pedunkler (Pollack et al., 1995 i Wells et al., 2008). Dette resultat er imidlertid ikke replikeret i andre undersøgelser (Robertson et al., 2006). En kombination af cerebellar læsion, hjernestammeaffektion og hydrocephalus er dog ifølge nogle forskere en sandsynlig årsag til fossa posterior syndromet (Frank et al., 2007), som i så fald ikke kan anses for at have et rent cerebellart grundlag.

Også postoperativ iskæmi og vasospasme kunne forklare syndromet, men ses dog typisk ikke ved skanningsundersøgelser (Wells et al. 2008). Endnu en hypotese involverer læsion af nukleus dentatus og dens afferente og efferente forbindelser (Pollack et al., 1995, i Frank et al., 2007).

Endeligt kan det diskuteres, om i hvert fald de ikke-affektive aspekter af syndromet, herunder også mutismen og visse kognitive deficits, ikke kan forklares som motoriske problemer. Mutismen kan f.eks. anses for at være en ekstrem form for ataktisk dysartri, hvilket understøttes af forekomsten af dysartri efter perioden med mutisme (Frank et al., 2007, Wells et al., 2008).

#### 4.4.3. Medfødte misdannelser og dysfunktioner i cerebellum

Undersøgelserne omtalt ovenfor omhandler mennesker med skader i cerebellum eller neurodegenerative lidelser, hvor normal udvikling af cerebellum antages at ligge forud for sygdommens debut. Men hvordan forholder det sig med lidelser, hvor cerebellum er beskadiget fra fødslen eller før fødslen? Og hvad kan undersøgelser af mennesker med medfødte strukturelle og funktionelle cerebellare skader sige om cerebellums rolle i kognition og emotion?

##### Medfødte misdannelser

En ny stor undersøgelse af 27 børn og voksne med medfødte cerebellare misdannelser havde til formål at undersøge forekomsten af det symptom mønster, der karakteriserer CCAS. Hensigten var herudover også at undersøge, om der er en relation mellem læsionens lokalisation og omfang og de pågældende deficits, samt eventuelle ændringer i neuropsykologiske resultater og adfærd over tid (Tavano et al., 2007).

Deltagerne blev MR-skannet og gennemgik neurologisk, psykiatrisk, neuropsykologisk og neurolingvistisk undersøgelse, ligesom udviklingsmæssige milepæle blev noteret. Ifølge MR-skanningerne inddeltes deltagerne i type 1: total cerebellar agenesi; type 2: total eller delvis vermal agenesi; type 3: diffus cerebellar hypoplasi med affektion af både vermis og hemisfærerne; type 4: agenesi, hypoplasi eller dysplasi kun af hemisfærerne.

Der var kun én type 1-deltager med total cerebellar agenesi - det fremgår dog også i artiklen, at der var delvis bevarelse af vermis. Deltageren var blot let retarderet med normal affektregulering og ingen tegn på psykopatologi. Deltageren var 34 år og havde gennem et livslangt rehabiliteringsprogram opnået næsten normal kognitiv og affektiv funktion. Han kunne gå uden hjælp og havde kun ganske let ataktisk gang og mild dysmetri. Dette viser, at cerebellums funktion gennem udvikling i opvæksten delvist kan erstattes af andre hjerneområder, og at cerebellum ikke er nødvendig for næsten normal udvikling og funktion. Herudover bekræftes resultater fra andre undersøgelser, der viser, at cerebellum synes at have en støttefunktion ift. andre hjerneprocesser – en generel modulerende funktion, der hverken er nødvendig eller tilstrækkelig for motorik, kognition og emotionsprocessering, men snarere understøtter et optimalt funktionsniveau.

Alle type 2- og nogle af type 3- deltagerne var imidlertid svært retarderede med diagnosen gennemgribende udviklingsforstyrrelse og kunne ikke testes neuropsykologisk eller neurolingvistisk. De havde svært forringede kommunikationsfærdigheder og manglende evne til socialt samspil. De var aggressive, havde selvskadende adfærd og adfærdsmæssige stereotyper. De kvalificerer hermed mere specifikt til diagnosen, autisme. Det fremgår ikke, hvorfor disse deltagere i modsætning til type-1 deltageren og på trods af lignende livslange rehabiliteringsprogrammer ikke havde udviklet sig lige så meget. Hermed nuanceres type 1-deltagerens resultat og antyder, at en vis vermal integritet faktisk er nødvendig for normal udvikling inden for både motoriske, kognitive og affektive domæner.

Blandt de 17 type-3 deltagere med diffus hypoplasi kunne otte gennemgå en intelligenstag, samt neuropsykologisk- og neurolingvistisk undersøgelse. De fire type-4 deltagere kunne alle testes. I intelligenstagsten klarede de generelt de verbale tests bedre end de non-verbale, med regning som den dårligste, og den neuropsykologiske undersøgelse viste forringet opmærksomhed, forringede visuoperceptuelle- og visuospatiale færdigheder, og forringet hukommelse særligt for visuospatialt materiale. Den neurolingvistiske test viste, at deres sprog var karakteriseret af fonologiske, syntaktiske og morfosyntaktiske vanskeligheder i både sprogproduktion og -forståelse.

Type-3 deltagerne var følelsesmæssigt skrøbelige, tålte ingen frustration og var lettere depressive, mens type-4 deltagerne ikke havde nogen psykopatologiske problemer. Den neurologiske undersøgelse viste dysdiadokokinese, men ingen ataksi eller dysartri (Tavano et al., 2007).

Undersøgelsen bekræfter sammenhængen mellem cerebellar dysfunktion og forekomsten af symptomerne ved CCAS. Medfødte misdannelser i cerebellum medfører et lignende symptombillede med forstyrret affektregulering – dog med symptomer af sværere grad, motoriske problemer og kognitive deficits særligt inden for opmærksomhed, samt visuospatiale færdigheder og sprog.

Man fandt ingen lateraliseringseffekt, men en asymmetrisk forekomst af problemer i visuospatiale funktioner og opmærksomhed i forhold til sprogproblemer. Det var ikke muligt at korrelere deficit-type og læsionslokalisation, men udviklingen inden for alle områder var ringere, og deltagerne fik diagnosen gennemgribende udviklingsforstyrrelse med symptomer på autisme, når den cerebellare misdannelse selektivt afficerede vermis. Vermis synes således særligt vigtig og nødvendig for normal udvikling.

Dette resultat er i tråd med bl.a. Levisohn et al.'s undersøgelse (2000), der viste, at når vermis blev beskadiget blev både affekt-regulering og kognitiv funktion påvirket og Schmahmanns hypotese om, at affektregulering i cerebellum medieres af vermis, men at både vermis og hemisfærene er involveret i kognitiv processering.

## Autisme

Resultater fra postmortem undersøgelser og billeddannelsesstudier viser da også, at cerebellum – og andre hjernestrukturer<sup>2</sup> - ikke udvikler sig normalt ved autisme. I en oversigtsartikel fra 2005 rapporterer Bauman og Kemper f.eks., at antallet af purkinjeceller er signifikant reduceret i den posterolaterale neocerebellare korteks og den nærliggende archicerebellare korteks i alle undersøgte autistiske hjerner, ligegyldigt hvilken alder, køn eller kognitive evner personen har,

*“...thus making the presence of reduced numbers of purkinje cells the most reproducible pathological observation in the autopsied autistic brain.”* (Bauman & Kemper, 2005, p. 185).

Derudover er der også fundet abnormaliteter i de dybe cerebellare kerner, hvor der hos voksne ses små blege neuroner, der er reduceret i antal, og hos børn mange forstørrede neuroner.

---

<sup>2</sup> Herunder gyrus cingularis anterior, hippocampus, subiculum, korteks entorhinalis, amygdala, septum og corpora mamillare og Brocas diagonale bånd.



I en undersøgelse med anvendelse af DT-MRI traktografi er desuden fundet signifikant forringet integritet af de efferente nerveforbindelser, der løber i den øvre cerebellare pedunkel fra cerebellum til cerebral cortex, samt i intracerebellare fibrer i personer med Asperger Syndrom (Catani et al., 2008). Disse resultater antyder, at cerebral cortex ikke modtager input fra cerebellum, som er nødvendig for normal adfærd. De forringede forbindelser er i overensstemmelse med en primær dysfunktion i cerebellum, hvor purkinjecellerne og de dybe kerner er afficeret.

Purkinjecellerne, der er exceptionelt store (50-80 µm) med en tilsvarende stor metabolisk omsætning, er særligt følsomme ikke bare over for iltmangel, men også over for excitotoksitet f.eks. pga. et øget kalciumniveau, og én hypotese om autisms ætiologi er, at en tidlig dysfunktion i cerebellare purkinjeceller gør, at de funktioner, som cerebellum formodes at varetage, er forringede eller slet ikke kan finde sted. Det kan være at denne patologiske dysfunktion i cerebellum på et tidligt udviklingstrin er en hovedfaktor i udviklingen af autisme (Kern, 2003).

#### Medfødt non-progressiv ataksi

I en undersøgelse af 32 børn og unge med non-progressiv medfødt ataksi<sup>3</sup> opfyldte 16 børn samtidigt kriterierne for autisme og det antydes hermed, at der er en sammenhæng mellem ataksi og autisme. Undersøgelsen fandt imidlertid ikke nogen korrelation mellem cerebellare misdannelser og autisme – en billeddannelsesundersøgelse viste, at kun fem deltagere havde cerebellar hypoplasi (Åhsgren et al., 2005). Dette resultat synes umiddelbart i uoverensstemmelse med Bauman og Kempers konsistente fund af et reduceret antal purkinjeceller i post-mortem undersøgelser af autisters hjerner, men kan måske forklares ved, at et reduceret antal purkinjeceller ikke er synligt i en makropatologisk undersøgelse som CT- eller MR skanning.

I en anden undersøgelse af 11 mennesker med medfødt non-progressiv ataksi, havde otte cerebellar hypoplasi (Steinlin et al., 1999). I tråd med Åhsgren et al.'s undersøgelse var der ingen sammenhæng mellem graden af hypoplasi og kognitive deficits. De kognitive deficits lå, som i Tavano et al.'s undersøgelse af mennesker med medfødte cerebellare misdannelser, overvejende inden for det visuospatiale domæne. Dette selvom der enten ingen cerebellar hypoplasi var til stede, eller selvom den som i tilfælde af de otte andre var bilateral.

Ud fra en antagelse om krydset cerebello-cerebral diaskese, spekulerede Steinlin et al. (1999) på, om denne dominans af venstre-hemisfære medierede sprogfunktioner kan være forårsaget af større plasticitet i

---

<sup>3</sup> Diagnose af non-progressiv medfødt ataksi ved forekomst af to af følgende tre tegn: gangataksi, trunkal ataksi eller ataksi i øvre kropsdele. (Åhsgren et al., 2005).

venstre hemisfære end i højre, eller en dominans af sprogfunktioner i den menneskelige hjerne, der gør, at højre hemisfære overtager (nogle af) sprogfunktionerne, når der er dysfunktion i både venstre- og højre hemisfærer.

#### **4.5. Delkonklusion**

Både læsionsstudier og funktionelle skanningsundersøgelser af normale understøtter Leiner og Leiners og Schmahmans hypotese om, at cerebellum har en generel modulerende funktion i kognition og emotion. På grund af cerebellums regelmæssige neuroanatomiske struktur bestående af ensartede moduler, er det sandsynligt, at cerebellum udfører samme slags kodning eller beregning både inden for motorik, kognition og emotion, og at det er de lokale input-output forhold, der er afgørende for, hvilke processer der moduleres.

Der er evidens for at forbindelserne mellem cerebellum og resten af hjernen er topografisk organiseret, og at læsioner i cerebellum kan føre til krydset cerebello-cerebral diaskese og herved skabe kognitive og affektive forstyrrelser i de områder, som den læderede del af cerebellum er forbundet med. Affektion af vermis synes at være associeret med både kognitive og affektive forstyrrelser, hvorimod skade i de cerebellare hemisfærer blot er relateret til kognitive forstyrrelser.

En analyse af hvordan cerebellums kognitive funktion kommer til udtryk, og hvordan den evt. kan dissocieres fra kognitive processer medieret af cerebrum, viser, at cerebellum synes at have en funktion i verbal arbejdshukommelse, hvorved et frontal/øvre cerebellum-netværk kunne mediere indprentning og artikulatorisk repetition, og et parietal/nedre cerebellum netværk kunne mediere opretholdelsen af det fonologiske lager, men videre forskning er nødvendig for at dissociere disse processer både inden for det cerebellare område, og også mellem områder i cerebellum og cerebrum. Der er også evidens for, at cerebellum kunne spille en rolle i procedural indlæring og hukommelse i form af processering af sekvenser. Endeligt viser en del undersøgelser, at læsion i cerebellum er relateret til vanskeligheder med at skifte fokus for opmærksomheden, en funktion, som har ført til en hypotese om, at cerebellum har en generelt forberedende funktion.

Verbal arbejdshukommelse, sekventiel processering eller evnen til hurtigt at skifte fokus for opmærksomheden er alle udtryk for cerebellums modulerende funktion. Men hvori kunne denne modulerende funktion bestå? Dette forsøges besvaret i afsnit fem om teorier om cerebellums funktion.

Hvad angår cerebellums rolle i emotion, så tyder undersøgelser på, at såvel fokale skader som degenerative lidelser i cerebellum udgør en høj risikofaktor for udviklingen af psykiatriske symptomer, særligt i form af

problemer med affektregulering, men også med forekomst af psykoser. Også undersøgelser af cerebellums rolle i psykiatriske sygdomme tyder på, at cerebellum spiller en eller anden rolle i emotionsprocessing. Yderligere forskning er imidlertid nødvendig for at besvare spørgsmålet om problemer med affektregulering og neuropsykiatriske symptomer kan forårsages af manglende cerebellar modulerende alene? Om de opstår gennem krydset cerebello-cerebral diaskese eller er en følgevirkning af dysfunktioner andre steder i hjernen?

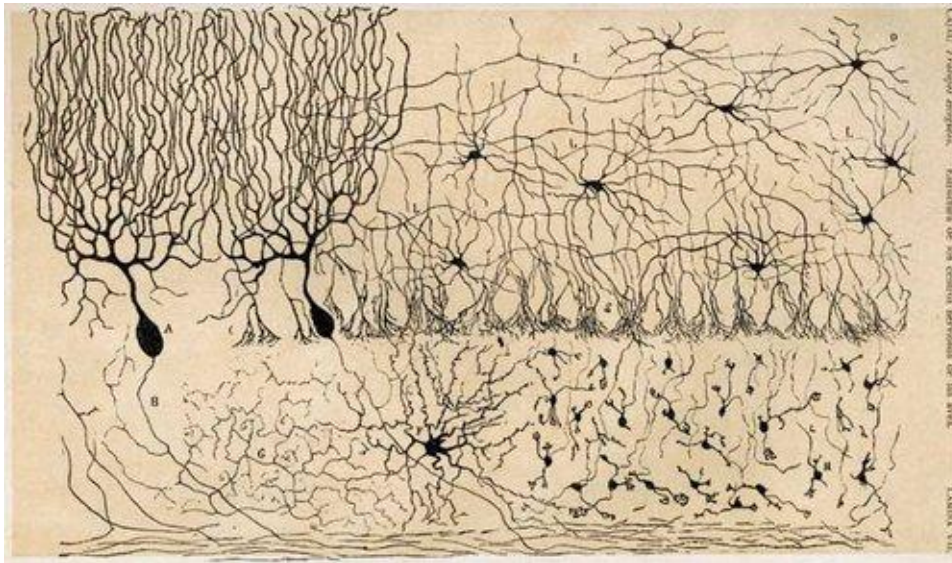
Analysen af udvalgte lidelser med cerebellar affektion bekræfter, at cerebellum spiller en rolle i både kognition og emotion, og at den formodentligt er generelt modulerende. Undersøgelser af medfødte misdannelser og dysfunktioner i cerebellum viser, at forstyrrelsernes sværhedsgrad er påvirket af den cerebellare skades debut. Sen debut er relateret til forholdsvis lette forstyrrelser i kognition og emotion. Tillærte færdigheder er her grundlæggende bevaret, men udføres ikke optimalt som før. Jo tidligere skaden sker, jo sværere deficits inden for kognition og emotion, og selektiv affektion af vermis er forbundet med retardering og svære motoriske, affektive og kognitive deficits i form af autistiske symptomer. Dette antyder, at den fylogenetisk ældste del af cerebellum er nødvendig for en normal udvikling, og at normal funktion i vermis understøtter indlæring og automatisk udførelse af motoriske, kognitive og affektive processer. Skades de cerebellare hemisfærer under udviklingen peger undersøgelserne på, at det særligt er færdigheder inden for det visuo-spatiale område, der er forstyrret. Dette kunne skyldes dominans af sprogfunktioner i den menneskelige hjerne (Steinlin et al., 1999), eller måske udvælgelsen af deltagerne til neuropsykologisk testning, således at deltagere med forholdsvis større sprogproblemer vurderes som sværere retarderet og hermed ikke udvælges.

I det følgende afsnit søges cerebellums modulerende funktion i kognition og emotion nærmere belyst.

## **5. Teorier om cerebellums funktion**

Teorier om cerebellums funktion er centreret omkring cerebellums unikke og ensartede neuroanatomiske.

De første undersøgelser af cerebellums neuroanatomiske kan dateres tilbage til Santiago Ramon Y Cajals (1852-1934) studier af cerebellum i kyllingehjerner, der førte til beviset for neurondoktrinen i den gyldne æra i slutningen af 1800-tallet. Ved hjælp af golgi-pletfarvningsmetoden kortlagde Santiago Ramón Y Cajal de fem forskellige neuron-typer i cerebellum: purkinje-, granulær-, golgi-, stjerne- og kurveceller. (Se figur 1).



**Figur 1. De fem typer neuroner i cerebellum: purkinjeceller, stjerneceller, kurveceller, granulære celler og en golgicelle. Santiago Ramón Y Cajal, "Estructura de los centros nerviosos de las aves", Madrid, 1905, I Sotelo, 2003.**

Han identificerede de såkaldte klatrefibre, mosfibre og parallelfibre og opdagede, at kurvecellernes aksoner endte frit nær purkinjecellernes soma, at klatrefibrene slyngede sig om purkinjecellernes dendritnetværk i et en-til-en forhold og mosfibrene kontaktede granulærcellernes dendritter (Sotelo, 2003). Hermed beviste han, at også nervesystemet består af adskilte celler, der grænser op til hinanden og forbindes i funktionelle netværk. Santiago Ramón Y Cajal's pionerarbejde udgør grundlaget for vores viden om cerebellums anatomiske organisation (Sotelo, 2003, 2008).

### 5.1. Indlæring

Grundlaget for senere teorier om cerebellums rolle i kognition er tidlige teorier om cerebellums motoriske funktion. Der er hidtil, så vidt vides, ikke publiceret nogen teorier om cerebellums funktion i emotion. Disse tidlige teorier om cerebellums motoriske funktion fokuserede på indlæring.

Én af de første<sup>4</sup> detaljerede teorier om cerebellums funktion fremførtes af Eccles, Ito og Szentágothai i 1967 i bogen "The Cerebellum as a Neuronal Machine", som var baseret på tre års studier af cerebellum ved anvendelse af elektronmikroskopi, Golgi- og Nautapletfarvning og elektrofysiologiske eksperimenter.

De tre forskere argumenterede her, som Leiner og Leiner to årtier senere for, hvordan de forskellige neuroner i cerebellum indgår i operationelle enheder, og at cerebellum fungerer som en slags computer, der skal sikre en effektiv indlæring og kontrol af bevægelser. En operationel enhed antages at modtage

<sup>4</sup> Andre tidlige undersøgelser gennemførtes af bl.a. Dow, R. S. (1942) og Dow R.S. og Moruzzi, G. (1958), Jansen, J. og Brodal, A. (1954) og Brindley (1964 og 1969).

input fra mosfibre og klatrefibre og udsende output fra purkinjecellerne gennem de dybe cerebellare kerner. Selve enheden består af små smalle bånd af purkinjeceller exciteret af mosfibre (via parallelfibre) og omgivet af andre purkinjeceller, der er inhiberet af kurve-, Golgi- og stjerne- "b" celler. Summen af excitatorisk og inhibitorisk synaptisk aktivitet udgør til en hver tid et mønster, som antages f.eks. at repræsentere en kropslig bevægelse eller positur. Klatrefibre påvirker purkinjecellerne excitatorisk ca. 10 msek. efter mosfiberaktiviteten, og purkinjecellerne formodes herved at aflæse det pågældende mønster. Enhederne udgør således en slags mønstergenkendelsesanordning og det formodes, at det er gennem denne integration af information, at cerebellum varetager indlæring og kontrol af bevægelser (Eccles et al., 1967).

#### 5.1.1. Marr's teori om cerebellar cortex

Med udgangspunkt i Eccles et al's observationer kom David Marr to år senere med en detaljeret matematisk teori om, hvordan de operationelle enheder i cerebellum lærer at udføre motoriske handlinger, (Marr, 1969).

Marr's teori er også inspireret af Brindley (1964, 1969 i Marr, 1969 og Ramnani, 2006), som foreslog, at nye handlinger til at begynde med er under bevidst kontrol af cerebrale mekanismer, og at cerebellare kredsløb lærer sammenhængen mellem disse handlinger og de kontekster, de foregår i, så at konteksten kommer til at fremkalde en automatisk, ubevidst kontrol af samme handling i cerebellum.

Marr beskriver denne proces i en model baseret på erfaringsafhængig indlæring og lagring af motorisk hukommelse. Det foreslås i denne model, at disse repræsentationer antageligt kodes af Hebbske synapser mellem parallelfibre og purkinjeceller. Han beskriver to slags input-output forhold: ét, som anvendes til at indlære bevægelser og handlinger, et andet som anvendes til at indlære opretholdelse af holdning og balance.

Hvad angår indlæring af bevægelser og handlinger, så læres de ifølge Marr gennem en aktivering af purkinjeceller af både mosfibre og klatrefibre samtidigt. Mosfibrene antages at formidle information om den kontekst en handling udføres i, og klatrefibrene at formidle information fra cerebrum via nukleus olivarius om selve handlingens karakter. Hver handling antages at bestå af elementære bevægelser, som repræsenteres ved bestemte fyringsmønstre i nukleus olivarius. Ved at gentage en handling, formodes en purkinjecelle at lære at genkende konteksten for en bestemt handling formodentligt gennem Hebbske synapser (Marr, pp. 455-456). Når en handling så er indlært, så er forekomsten af konteksten alene nok til, at en purkinjecelle fyrer, uden at der behøver være excitation fra en klatrefiber. Konteksten alene kan så forårsage en serie elementære bevægelser, der automatisk følger den ene efter den anden. Konteksters

forskellighed formidles i mosfiber-granulær celle forbindelserne, som Marr antog fungerer som en mønstergenkendelsesorden, hvor samlinger af mosfibre med input fra golgiceller organiseres i bundter af parallelfibre med kontakt til en samling purkinjeceller. Med reference til et begreb fra litteraturen om kunstig intelligens, anskuede Marr den synaptiske aktivitet mellem samlingerne af mosfibre og de granulære celler som bestående af undergrupper af aktive mosfibre, som han betegner "codons". Repræsentation af et mosfiberinput ved hjælp af en mængde "codons" betegner Marr som "codon repræsentationen" af et input (Marr, p. 444). Ideen om codons er central for Marrs teori, idet codons kan være en forklaring på det sprog eller kommunikationsform, som cerebellum anvender til informationsbearbejdning.

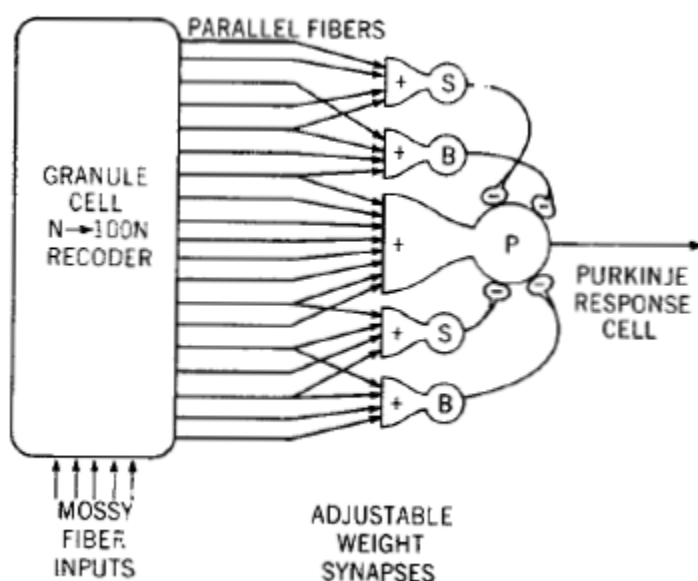
Vedrørende indlæring af opretholdelse af balance og holdning, argumenterede Marr for, at cerebellum lærer reflekser, som har til formål at sørge for denne opretholdelse, og at disse reflekser bør anses som betingede reflekser. Marr foreslog, at en betinget refleks kun sættes i gang, når visse betingelser er til stede. Disse betingelser kan beskrives som refleksens kontekst, og en indlært betinget refleks er derfor en betinget refleks, hvis kontekst er indlært. Et eksempel er barnet der er ved at lære at stå. Konteksten er "tilstanden at stå" og den betingede refleks er det at stå (Marr, p. 466). I lighed med proceduren for indlæring af bevægelser nævnt ovenfor, vil evnen til at danne betingede reflekser gøre opgaven med at opretholde balance og holdning meget lettere for nervesystemet, idet en indlært betinget refleks automatisk udføres, når den rette kontekst opstår.

Marr argumenterer for, at et bestemt par bestående af en nukleus olivarius celle og en purkinjecelle udgør en lagringsenhed for en bestemt betinget refleks, når cellerne indgår i følgende kredsløb: miljø – receptor – olivarius celle – purkinjecelle – effektor – miljø, som er aktiveret af en bestemt kontekst formidlet af input fra mosfibre. Indlæring af en kontekst vil finde sted, når kombinationen af fyringer i olivarius cellen og den bestemte kontekst hyppigt forekommer samtidigt (Marr, p. 467).

Disse to slags input-output forhold sætter cerebellum i stand til at lære enhver handling, hvis udførelse er tæt relateret til kontekstuel information formidlet via mosfibre, og på samme tid reagere med reflekser, som opretholder balancen og holdningen under udførelse af disse handlinger. På denne måde frigøres cerebrum fra rutinehandlinger relateret til bevægelse og stand. Marr spekulerer endvidere på, om cerebellum ikke også lagrer information om udførelsen af rutinemæssig gestik og handlinger baseret på f.eks. visuel information fra visuel cortex eller information om, hvilket humør man er i, og ikke blot information fra motorisk cortex. Cerebellum antages således at fungere som en slags oversætter mellem cerebrum og musklerne, der med sit særlige sprog sørger for indlæring og udførelsen af bevægelser og opretholdelsen af holdning og balance (Marr, 1969).

### 5.1.2. Albus' teori om cerebellar funktion

I en videreudvikling og modifikation af Marrs teori og under indflydelse af informationsteori foreslog James Albus (1971), at cerebellum kan siges at fungere som en modificeret såkaldt Perceptron mønster-klassifikationsanordning, og at mosfiber-granulær celle forbindelsen sammen med Golgicelleinputtet foretager en ekspansionsomkodning, der fremmer mønstergenkendelseskapaleten og indlæringshastigheden i purkinjecellerne.



Figur 2. Cerebellar Perceptron. P: purkinjecelle, B: kurveceller, S: Stjerne-"b" celler. Hver purkinjecelle har inputs som vist her. (Albus, 1971, p. 43).

Figur 2 viser en model af cerebellums funktion som en Perceptron. En Perceptron er en mønstergenkendelsesmodel udviklet af Rosenblatt (1961, i Albus, 1971) og baseret på viden om nerveceller i øjet. En Perceptron har indbygget en basal kapacitet for indlæring, idet den efter adskillige gentagelser kan gruppere forskellige mønstre i kategorier. For at Perceptronen skal være en realistisk model for cerebellar funktion er det nødvendigt at modificere den ved at omkode  $N$  antal inputfibre, dvs. mosfibre, til  $100N$  antal associationsceller, hvilket antages at udføres af granulær celler, som omkoder inputs til 100 gange så mange parallelfibre. Tærsklen for granulær cellernes firing antages at reguleres af Golgiceller, som opretholder granulær celleraktiviteten og dermed parallelfiberaktiviteten på et forholdsvis jævnt niveau. Purkinjecellerne antages at udgøre såkaldte responsceller, som aktiveres gennem summation af excitation via parallelfibre og inhibition via kurve- og stjerne B celler.

Albus foreslog endvidere, at parallelfibersynapserne på purkinjecellerne, kurvecellerne og stjernecellerne varierer med den samtidige klatrefiberaktivitet (dette fremgår ikke af illustrationen), og at det er denne

variabilitet, som udgør mekanismen, hvorved mønsteret lagres og læres og han demonstrerede, at det er mere sandsynligt, at mønsterlagringen eller indlæringen foregår ved hjælp af svækket synaptisk vægtning end ved hjælp af øget vægtning (Albus, 1971).

### 5.1.3. Cerebellare mikrokomplekser

En lidt udvidet udgave af cerebellums strukturelle og funktionelle enheder er af Masao Ito blevet betegnet "cerebellare mikrokomplekser" (Ito, 1997, 2008). Et cerebellart mikrokompleks modtager et dobbelt input fra både mosfibre og klatrefibre, der er specifikt for hvert mikrokompleks og bestemmende for, hvilken elementær bevægelse varetages. Her antages mosfibrene at drive mikrokomplekserne, mens klatrefibrene signalerer fejl og forårsager en reorganisering af forbindelserne i mikrokomplekserne (Ito, 1997). Et mikrokompleks består af en lille gruppe neuroner, væsentligst purkinjeceller i en kortikal mikrozone; en lille gruppe neuroner i de cerebellare eller vestibulære kerner, der modtager inhibitoriske signaler fra purkinjecellerne i denne mikrozone; en lille gruppe neuroner i nukleus olivarius inferior, der sender klatrefibre til purkinjecellerne og kollaterale fibre til de cerebellare kerner, samt en lille gruppe neuroner i præ-cerebellare kerner i hjernestammen eller rygmarven, som forsyner mikrokomplekset med afferente mosfibre. Den tilpasning af handlinger eller indlæringsproces, som mikrokomplekserne varetager, antages at udgøre cerebellums funktion (Ito, 1997).

## 5.2. Kontrol teori – interne modeller

På grund af deres ensartede struktur og funktion antages cerebellare mikrokomplekser at fungere på grundlag af samme principper både i højere- og lavere ordens informationsprocessering og spille samme rolle i interaktionen med alle funktionerne i centralnervesystemet. Tilpasnings- eller indlæringsprocessen, som de antages at varetage kan forklares ved kontrolteori, som tager udgangspunkt i forklaringen af kontrol af bevægelser, men som også kan anvendes til forklaring af kognitiv informationsprocessering (Ito, 1997, 2005, 2008; Ramnani, 2006).

Det centrale i kontrolteori er ideen om en intern model, som er en neural repræsentation, der simulerer neurale processer bag udførelsen af faktiske bevægelser. Ideen om motorisk kontrol gennem en intern model understøttes af computationel modellering og eksperimentel neurovidenskab. Der findes to slags interne modeller – en "forward" og en "invers" model.

### 5.2.1. Kontrol af motorik

Forward modeller består af repræsentationer af korrekte input-output forhold lært gennem feedback om fejl i virkelige situationer (Ramnani, 2006). Inputdelen i forward modeller udgøres af *efference kopier* af den

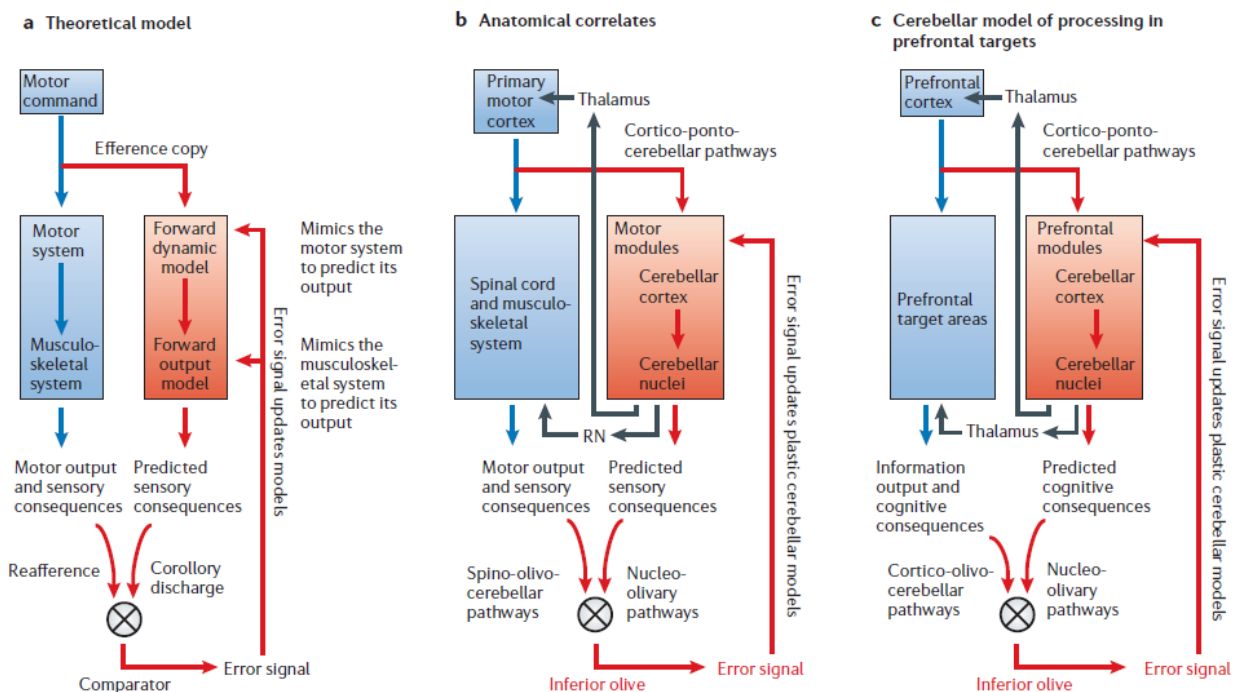


faktiske informationsprocessing, som anvendes til at generere bevægelser. Outputdelen udgøres af forventede sensoriske konsekvenser af ideelle bevægelser.

Ideen er så, at en direkte informationsprocesseringsstrøm, der omsætter motoriske kommandoer til faktiske bevægelser, suppleres af en parallel processeringsstrøm i et sidekredsløb, som spejler processeringen i den direkte strøm. Ved hjælp af en "comparator" ("sammenligner") opdages forskelle mellem forventede og faktiske sensoriske konsekvenser af kroppens bevægelser og signalerer, at der er fejl i forwardmodellens præcision. Dette fejlsignal anvendes til at ændre input-output forhold i modellen, så at dens efterfølgende forudsigelser af situationen bliver akkurate (Ramnani, 2006). (Se figur 3, a).

Men hvordan kan denne teoretiske model aktualiseres i hjernens neurale netværk? Ramnani foreslår, at den direkte strøm kunne udgøres af den supraspinale kontrol af bevægeapparatet og det parallelle sidekredsløb af det kortiko-ponto-cerebellare system i inputdelen, og dels de cerebello-thalamiske forbindelser til motorisk korteks, dels de cerebellare forbindelser til den rubro-spinale bane i outputdelen. Comparatordelen antages så at udgøres af nukleus olivarius inferior, fordi den både modtager afferente sensoriske og proprioceptive signaler via rygmarven og samtidigt modtager "corollary discharge" information fra cerebellum direkte og gennem nukleus ruber (Ramnani, 2006). Se figur 3,

b).



**Figur 3. Teoretisk og neural organisation af forward modeller. a: motorisk kontrol, b: anatomiske korrelater til motorisk kontrol, c: anatomiske korrelater til kognitiv processing, (Ramnani, 2006).**

Ito beskriver kontrolsystemet for bevægelse lidt anderledes som bestående af en instruktør (i præmotorisk cortex, supplementær motorisk cortex eller gyrus cingularis anterior), en kontrollør (i motorisk cortex), det kontrollerede objekt (en kropsdel eller et lavere ordens motorisk center), en formidler af sensorisk information (visuel cortex) og forward modellen (i cerebellum) (Ito, 2008). Ideen er her, at kontrolløren sender instruktørens kommando til det kontrollerede objekt med kopi til cerebellum i en direkte informationsprocesseringsstrøm. Sensorisk information fra det kontrollerede objekt sendes både til cerebellum og via visuel cortex til kontrolløren. I cerebellum dannes gennem tilpasning og indlæring så en model for korrekt bevægelse, som gør at kontrolløren kan justere bevægelsen uden sensorisk feedback fra det kontrollerede objekt, men udelukkende på grundlag af forward modellen. En invers model antages at kunne erstatte selve kontrollørens funktion ved at varetage kontrollen med det kontrollerede objekt (Ito, 2008). Se figur 4, a og b.

En kontrolteoretisk tilgang, der indebærer to sådanne systemer, der arbejder parallelt og hvor det ene lærer af og simulerer det andet, har flere fordele:

Fordi cerebral informationsprocessing er fleksibel, men forholdsvis langsom, så er det for det første en fordel at anvende det cerebellare parallelle sidekredsløb i situationer, der er rutineprægede og som ikke fordrer fleksibilitet.

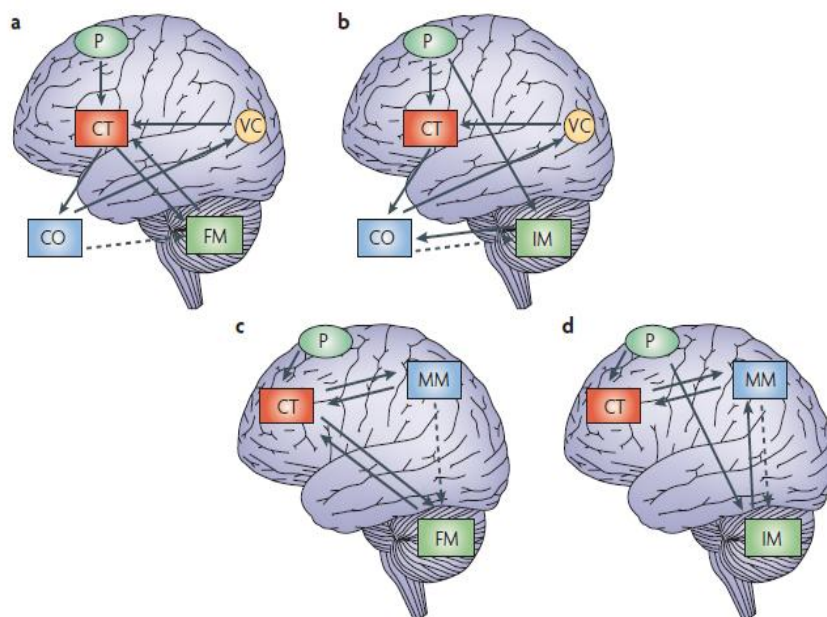
For det andet kan det anvendes i situationer, hvor der kræves *samtidig* processing af rutineopgaver og opgaver, der kræver fleksibilitet. Her kan sidekredsløbet varetage processing af rutinepræget baggrundsinformation, medens cerebrum processerer kompleks information (Ramnani, 2006).

En kontrolteoretisk tilgang med interne modeller kan forklare cerebellums generelle støttende og modulerende effekt. Cerebellar skade ville således kunne medføre problemer med at danne disse interne modeller, hvorved bevægelser ville blive upræcise, langsomme og udført med stor anstrengelse ved hjælp af cerebralt medierede kognitive ressourcer, som formentlig belastes ekstra uden cerebellums støttende funktion.

#### 5.2.2. Kontrol af kognitive processer

I en analogi til kontrollen af bevægelse foreslår Ito (2008), at præfrontal cortex, ifølge instruktion fra hjerneområder, der inkluderer gyrus cingularis anterior, sender kommandosignaler til temporo-parietale områder af associationscortex, som nu udgør det kontrollerede objekt (figur 4, c og d). Her antages mentale modeller af virkeligheden, bestående af ideer og koncepter eller visuelle konstruktioner, at være lagret.

Gennem sin eksekutive funktion antages præfrontal cortex at manipulere disse mentale modeller, hvilket konstituerer tænkning. Cerebellum indgår i denne kognitive processering ved at danne en forward eller invers model af de mentale modeller. Gennem repetition af en tanke antages den mentale model at overføres fra temporo-parietal associationskortex til cerebellare mikrokomplekser. En forward model erstatter den mentale model som det kontrollerede objekt og en invers model erstatter præfrontal cortex som kontrollør. Se figur 4, c og d.



**Figur 4. Kontrolteoretiske systemer for frivillig bevægelse (a og b) og kognitiv processering (c og d). Illustrationerne a og c viser anvendelse af en forward model, og b og d anvendelsen af en invers model. P: instruktør, CT: kontrollør, CO: kontrolleret objekt, VC: visuel korteks, FM: forward model, IM: invers model, MM: mental model (Ito, 2008.)**

De cerebellare modeller antages ikke at ligne de algoritmer, som de kopierer. De formodes at være hurtigere, mere akkurate og automatiske end de langsommere cerebrale processer, som de simulerer. I kontrast til cerebrale processer, som antages at kunne abstrahere regler fra de kontekster, hvori de er indlært og siden anvende dem fleksibelt i forskellige kontekster, formodes cerebellare simuleringer at integrere kontekst og regel i samme repræsentation (intern model), sådan at den kun kan anvendes i denne bestemte kontekst (Ramnani, 2006).

På samme måde som interne modeller kan forklare cerebellums støttende og modulerende funktion i motorik, forklares dens støttende og modulerende funktion i kognition og måske endda emotion. Overordnet tænkes cerebellum således at modulere kognitive og affektive processer ved at regulere hastigheden, regelmæssigheden og hensigtsmæssigheden af disse processer (Ito, 1997) og en dysfunktion i cerebellum ville således kunne føre til tankedysmetri i overensstemmelse med Schmahmanns hypotese om samme (Schmahmann, 1991). Et sådant adaptivt kontrolsystem ville endvidere, som ved udførelsen af bevægelser, have den generelle modulerende funktion at støtte automatiseringen af processer, sådan at de med tiden udføres uden styring fra præfrontal cortex.

Mere specifikt foreslår Ito (2008), at interne forward- og inverse modeller medierer intuition og implicitte tankeprocesser. Fordi aktivitet i cerebellum er ubevidst, vil vi under manipulation af en forward model ikke være klar over en tankes indhold. Vi ville dog være klar over, at vi tænker, fordi kontrolløren ifølge Ito er i præfrontal cortex, hvor aktivitet typisk er bevidst. Under manipulation af en invers model er vi ikke engang klar over, at vi tænker, idet modellen varetager kontrolfunktionen, der sædvanligvis repræsenteres i præfrontal cortex. På denne måde kunne vi ved problemløsning opleve, at svaret pludseligt kommer til os, når modellen efter gentaget manipulation på én gang repræsenterer den rette løsning, og sender svaret til præfrontal cortex. Denne oplevelse af pludselig indsigt uden ræsonnering kan beskrives som intuition. Cerebellum kunne således være sædet for implicit tænkning, ligesom også motorisk indlæring i cerebellum synes at foregå implicit (Ito, 2008).

Hvordan en manglende evne til at danne interne modeller, og på denne måde modulere og støtte kognitive og affektive processer, kommer til udtryk vil, pga. cerebellums topografisk ordnede forbindelser, afhænge af læsionens lokalisation, omfang og debut. Dette forklarer, hvorledes alle slags kognitive deficits kan forekomme. Men det forklarer også, hvorfor færdigheder som verbal arbejdshukommelse, processering af sekvenser, samt koncentration og opmærksomheds særligt rammes.

Verbal arbejdshukommelse formodes særligt at påvirkes, fordi hjernen her betjener sig af et samspil mellem automatiserede implicitte processer og viljestyrede eksplicitte processer.

Processering af sekvenser kan siges at være indbygget i intern-model konceptet på den måde, at sekvenser af motoriske, kognitive eller affektive elementer gennem repetition eller indlæring associeres med en bestemt adfærdsmæssig kontekst i starten gennem trial and error og siden automatisk og implicit som procedural hukommelse. Mistes evnen til at danne interne modeller bliver udførelsen eksplicit og uautomatisk. Helt grundlæggende kunne også evnen til at strukturere sekvenser forringes, hvilket ville forklare sådanne kognitive deficits i nogle mennesker med cerebellar skade.

I forhold til at cerebellum skulle have en generel forberedende funktion, som Courchesne og Allen argumenterede for som forklaring på problemer med evnen til hurtigt af foretage opmærksomhedsskift, så er ideen om interne modeller helt i tråd med dette, idet cerebellum jo her netop har en forudsigende funktion og er med til hele tiden at justere faktisk output, så det matcher ønsket output.

Også problemer med social kognition i autisme kunne forklares ved manglende modeller – både forward modeller i cerebellum og mentale modeller i parietal cortex. Derudover kunne vores fornemmelse af selv og følelsen af at have kontrol over ens tanker og bevægelser også være afhængig af feedback fra interne modeller i cerebellum til præfrontal cortex. På denne måde kunne hallucinationer og følelser af fremmedstyring hos skizofrene også forklares ved hjælp af dysfunktion i cerebellum (Ito, 2005).

Interne modeller kan også forklare andre hidtil uforklarlige fænomener både inden for motorik og kognition. F.eks. forklarer den, hvordan vi kan udføre en bevægelse helt præcist selv med øjnene lukket, uden visuelt feedback, og hvordan vi kan slå til en bold, selv når den kommer imod os med så stor fart, at bevægelsen er for hurtig til at kontrolleres af visuelt feedback. Anvendelse af interne modeller kan også forklare automatiseringen af bevægelser, som sætter os i stand til udføre præcise bevægelser uden at have opmærksomhed på konsekvensen af bevægelserne. En invers model antages at gå helt uden om kontrolløren i enten motorisk cortex eller præfrontal cortex og kontrollerer bevægelse, uden at denne kontrol er bevidst, og kan således forklare bevægelser udført under hypnose, hvor der ikke er nogen oplevet bevidst vilje (Ito, 2005).

Opsummerende kan interne modeller siges at give en elegant løsning til problemet med sensorisk eller ekstern feedback, som er for langsomt til, at det kan nå at påvirke konsekutive bevægelser, tanker eller følelser. Desuden giver en intern model det referencesignal, som er nødvendigt, for at hjernen kan sammenligne sensorisk/ekstern feedback med en ideel præstation (Ramnani, 2006).

Videre forskning inden for kontrolteori og interne modeller kunne undersøge synaptisk plasticitet og indlærings/hukommelsesmekanismer i cerebellum yderligere; store områder af cerebellar cortex og dens forbindelser er endnu udforsket og kunne undersøges; forbindelse og samarbejde mellem individuelle forward/invers modeller kunne udforskes; og endeligt bør analogien mellem motorisk kontrol og kognitiv kontrol undersøges nærmere evt. gennem matematisk modellering og konkret dokumentation for mentale modellers karakter (Ito, 2005).

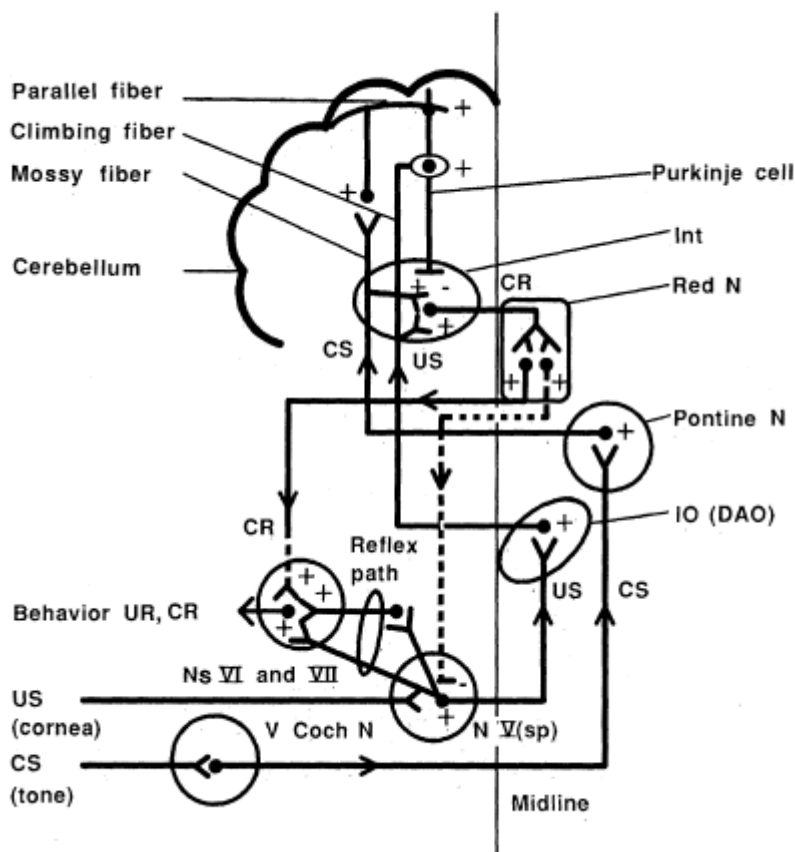
### 5.3. Associativ indlæring og hukommelse

Guidet af Eccles', Marrs, Albus' og Itos modeller har Thompson og medarbejdere udført en række eksperimenter for at undersøge, hvordan indlæring i cerebellum finder sted. Det eksperimentelle design indebærer en undersøgelse af klassisk betingning i en enkel dyremodel, hvor øjenlågsbetingning af kaniner anvendes. Betingningen udføres ved at parre et luftpust mod kaninens øje som den ubetingede stimulus (US) med en tone eller et lysglimt som den betingede stimulus (CS), og blink med øjet, nærmere bestemt en lukning af øjet med kaninens tredje øjenlåg (eng=nictitating membrane) som den betingede og ubetingede respons (CR og UR)). Ved anvendelse af læsion, elektrisk stimulation og enkeltcellemålinger har Thompson og medarbejdere forsøgt at identificere det neurale kredsløb, der medierer denne associative indlæring (Thompson et al, 1997, 1986).

De har vist, at neuroner i interpositus og cerebellar cortex reagerer på US og CS og udvikler amplitude tidsforløbsmodeller af den indlærte adfærd, som går forud for og forudsiger CR. Elektrisk stimulation af interpositus fremkalder øjenblink, og læsioner i interpositus forhindrer CR uden at have nogen effekt på UR – et resultat, der er blevet replikeret i senere forsøg, og som kraftigt antyder, at interpositus og cerebellar cortex er nødvendig for CR (Thompson et al, 1997). Cerebellar cortex, interpositus, nucleus ruber og kranienervene samt den øvre cerebellare pedunkel anses således for at være den del af kredsløbet der formidler CR.

Læsion af den del af nukleus olivarius inferior, hvor kaninens ansigtsrepræsentation er, DAO (eng= dorsal accessory olivary), forhindrer indlæring, hvis den påføres inden træning og resulterer i udslukning af CR, hvis påført efter træning. Derudover udgør elektrisk stimulation af denne region et kraftigt US, som kan parres med ethvert neutralt CS. Der er ingen reaktioner i denne region på CS som f.eks. en tone, og regionen anses derfor for at udgøre den del af kredsløbet, der medierer US.

Den del af kredsløbet, der medierer CS, antages at udgøres af de pontine kerner samt mosfibrene, idet de formidler sensorisk information til cerebellar cortex og interpositus, og ved læsion forhindrer CR. Elektrisk stimulation af de pontine kerner udgør en ekstra stærk CS, idet kaninen lærer hurtigere end ved en tone eller et lysglimt som CS (Se figur 5).



Figur 5. Kredsløb, der antages at mediere associativ indlæring. US= ubetinget stimulus; CS= betinget stimulus; CR= betinget respons; Int= nukleus interpositus; Red N= nukleus ruber; IO (DAO) = nukleus olivarius inferior, (dorsal accessory olive); Ns VI og VII= sjette og syvende kranienner; V Coch N= ventral cochlear nukleus; N V (sp)= femte kranienner (spinal). Plusser indikerer eksitatorisk synaptisk aktivitet; minusser indikerer inhibitorisk synaptisk aktivitet (Thompson, 1986, p. 943).

Opsummerende antages kredsløbet, der medierer associativ indlæring således at bestå af de pontine kerner og mosfibrene, der formidler CS; nukleus olivarius inferior og klatrefibre, der formidler US; samt cerebellar cortex, nukleus interpositus og extracerebellare komponenter som nukleus ruber, kraniennerne og den øvre cerebellare pedunkel, der formidler CR (Thompson et al., 1997).

Gennem reversibel inaktivering af de forskellige komponenter i kredsløbet ved injektion af enten muscimol, lidocain eller tetrodotoxin, som forhindrer normal synaptisk transmission, eller ved nedkøling, har Thompson og medarbejdere undersøgt, hvordan kredsløbet medierer associativ indlæring: Et ophør af CR i trænedede dyr skete som følge af inaktivering af hver komponent i kredsløbet. Når kaninerne blev trænet under inaktivering af de motoriske kerner, nukleus ruber og den øvre pedunkel, og herefter testet post-inaktivering, så havde dyrene alligevel indlært på samme niveau som kontroller. En inaktivering af interpositus og overliggende cerebellar cortex, derimod, resulterede i, at dyrene ikke indlærte noget. Thompson og medarbejdere konkluderer derfor, at interpositus og cerebellar cortex er de komponenter i

kredsløbet, der er nødvendige for associativ indlæring, og at deres resultater støtter en teori om, at interpositus og cerebellar cortex danner og lagrer hukommelsesspor, der medierer klassisk betingning af diskrete motoriske reaktioner som øjenblink (Thompson et al., 1997).

#### 5.3.1. Associativ indlæring af diskrete motoriske reaktioner hos mennesker

Undersøgelser af associativ indlæring i mennesker bekræfter Thompson og medarbejderes resultater fra dyreforsøg. En undersøgelse af øjenlågsbetingning af syv personer med læsioner eller atrofi i cerebellum viste, at indlæring via betingning var svært svækket og at den gennemsnitlige indlæringskurve nærmede sig nul. Dette deficit i CR observeredes samtidigt med en intakt UR målt ved forsøgets start (Daum et al., 1993). Der var imidlertid stor individuel variabilitet, hvor to ud af syv personer havde samme indlæring som kontrolgruppen. Dette er muligvis forårsaget af læsionens lokalisation og omfang, idet den ene forsøgspersons cerebellum var meget lidt atrofieret og den andens læsion ikke omfattede de dybe cerebellare kerner, herunder interpositus (Daum et al., 1993).

Undersøgelser af Bracha et al. (1997, 2000) støtter Daum et al.'s fund, men tilføjer, at mennesker godt kan bevare øjenlågsbetingninger, som er indlært *før* eksperimentets start. Bracha og medarbejdere anvender en lidt anden undersøgelsesmodel, hvor forsøgspersonerne dels testes for evnen til indlæring via klassisk betingning, her en tone parret med et let slag i panden tæt på øjnene; dels for evnen til at bevare tidligere indlært betingning. Den tidligere indlærte viden kan i begge undersøgelser betegnes som naturligt indlært betinget viden, i det ene tilfælde en kinestetisk trussel (armen bevæger sig mod forsøgspersonens øjne) og den anden en visuel trussel (en bold bevæger sig mod forsøgspersonens øjne). Denne viden kunne udslukkes i kontrolgruppen, men ikke i forsøgspersonerne med læsion af cerebellum, hvilket antyder, at de komponenter i det cerebellare kredsløb, som står for tilegnelsen af ny associativ viden og også for udslukning, ikke er involveret i langtidslagringen af hukommelsesspor (Bracha et al., 2000). Hermed anfægtes Thompson's hypotese om, at cerebellum også langtidslagrer hukommelsesspor.

#### 5.4. Hypotesen om Network Performance

Thompson og medarbejderes resultater er videre blevet udfordret af Bloedel og Bracha (1998), som stiller spørgsmålstejn ved, om cerebellum virkeligt har en hukommelsesfunktion eller snarere bidrager til et højt præstationsniveau. Derudover fandt Kelly og medarbejdere, at decerebrerede og decerebellate kaniner godt kunne indlære ved klassisk betingning (Kelly et al., 1990). Dette resultat gendrives dog af Thompson og medarbejdere på et metodologisk grundlag – Kelly og medarbejdere kontrollerede ikke for sensitivering og havde meget korte træningsintervaller, der sædvanligvis ikke fører til indlæring (Thompson et al., 1997).



I en analyse af forskellige antagelser om klatrefibres funktion, herunder ideen om, at klatrefibre signalerer en ny begivenhed eller en fejl og aktiveres, når der er et mismatch mellem forventet og ikke-forventet adfærd eller eksterne stimuli, som i Ito og Ramnanis modeller; og en ide om klatrefibre som regulatorer af tonisk aktivitet, udfordrer Bloedel og Bracha hypotesen om, at cerebellum medierer langtidsmodifikationer i purkinjecellers reaktioner som den mekanisme, hvorved hukommelsesspor dannes og lagres.

Bloedel og Bracha har i dyreforsøg undersøgt klatrefibres korttidseffekt på purkinjeceller ved enkeltcellemålinger og fandt, at et spontant klatrefiberinput (forårsaget af naturlig forpote-stimulus) ikke blot skaber en pause i enkelt spike aktiviteten, men at det også kan resultere i en øgning eller fald i purkinjecellers fyringsrater, hvilket antyder, at klatrefibre kan modificere purkinjecellers korttidsreaktion på mosfiberinput. Bloedel og Bracha har på dette grundlag udviklet den såkaldte "dynamiske selektionshypotese", hvor mosfibre selekteres af de somatotopisk organiserede klatrefibre ifølge de adfærdsmæssige betingelser, som de aktiveres under. Denne adfærdsmæssigt betingede distribution af aktiverede klatrefiberinput bestemmer, hvilke purkinjeceller der reagerer mest på en modulering af input fra parallelfibre og interneuronen. Denne hypotese forklarer, hvordan klatrefibre kan blive aktiveret i forskellige funktionelle kontekster og som en reaktion både på passive og aktive stimuli (Bloedel og Bracha, 1998).

Senest har Bloedel, Bracha og medarbejdere (in press) videre udfordret selve paradigmet, der ligger til grund for konceptet om, at cerebellum har en indlærings- og hukommelsesfunktion. Ifølge dem er indlæringshypotesen baseret på et paradigme om cerebellums funktion som et telekommunikationsnetværk bestående af forbindelser mellem knudepunkter, sådan at beskeder sendes fra en del af netværket til andre dele. Knudepunkterne antages at udgøres af de forskellige kerner og forbindelserne af aksoner, der forbinder kernerne. Knudepunkterne eller kernerne antages så at fungere som input-output transformatorer og det antages, at den lokale informationsprocessering forstyrres ved inaktivering af de enkelte kerner, hvilket fører til, at netværket ikke modtager signaler herfra.

Svagheden ved dette paradigme er i følge Bloedel og medarbejdere, at det ignorerer, at kerner i hjernens kredsløb fortløbende udveksler spontan tonisk aktivitet. En inaktivering af enkelte kerner forhindrer således ikke blot videreføring af et enkelt fasisk signal, men påvirker også den spontane toniske aktivitet både i kernerne og som en kaskade videre til andre celler i netværket. Derudover indgår cellerne i forskellige sløjfer på en dynamisk ikke-lineær vis og en inaktivering af enkelte kerner forstyrrer således hele den selvregulerende dynamiske funktionelle tilstand i netværket (Bracha et al., in press).

Bracha og medarbejdere mener derfor, at en inaktivering af forskellige kerner i et kredsløb ikke blot ændrer synaptisk transmission og plasticitet i de pågældende kerner, men også i de kerner med hvilke de er forbundet. De foreslår en alternativ hypotese, "network performance"-hypotesen, som rummer den toniske aktivitet i hjernens kredsløb og forklarer forandringer forårsaget af manipulation af kredsløb som en ikke-specifik, udbredt dysfunktion i netværk, som står for indlæring og lagring af hukommelsesspor (Bracha et al., in press).

Et forsøg med mikroinjektion af kombineret receptor-agonister og antagonist (muscimol og picrotoxin) i nukleus interpositus bevarede tonisk aktivitet på et normalt niveau, samtidig med at event-related potentialer kunne måles (Aksenov et al., 2004 i Bracha et al., in press). Forsøget viste, at når tonisk aktivitet var forstyrret fandt ingen indlæring sted, mens der under normal tonisk aktivitet var indlæring. En eliminerende af synaptisk input fra klatre- og mosfibre var ikke afgørende for om indlæring fandt sted, og forsøget antyder derfor, at indlæring ikke finder sted i nukleus interpositus, og at normal tonisk aktivitet er en forudsætning for indlæring. Bracha og medarbejdere foreslår, at de cellulære forandringer i plasticitet, som ligger til grund for indlæring og hukommelse er distribueret over flere komponenter i det kredsløb, der medierer øjenblinksbetjning (Bracha et al., in press).

Thompson og medarbejdere og Bracha og medarbejderes respektive forsøg viser således, at indlæring i cerebellum kunne foregå på to forskellige måder, enten ved gentagne parringer af stimuli fra mosfibre og klatrefibre gennem fasiske aktivitet, hvor hukommelsesspor dannes og lagres i cerebellar cortex og nukleus interpositus, eller på en distribueret ikke-specifik måde, hvor hukommelsesspor dannes og lagres gennem tonisk aktivitet (network-performance teori). De to hypoteser er ikke antitetiske og fremtidig forskning kunne fokusere på at dissociere indlæringsprocesserne i de to hypoteser.

## 5.5. Timing

Ivry og medarbejdere har foreslået en alternativ hypotese om cerebellums funktion (1997, 2004). Hypotesen tager udgangspunkt i læsionsstudier og patienters problemer med motorisk koordination (Holmes, 1922) og forklarer dem som et problem med timing.

Hypotesen bygger på en modulær forståelse af koordination af bevægelse, dvs. at det antages, at det motoriske system er organiseret i moduler på den måde, at forskellige hjernestrukturer udgør moduler, der hver især bidrager til bevægelsens udførelse med bestemte beregninger, der tilsammen bestemmer, om en bevægelse koordineres. På denne måde antages cerebellums funktion ikke for at være opgavebestemt, men er unik for cerebellum og generel for alle opgaver.

I tabel 1 ses Ivrys forslag til modulerne i det motoriske system (1997).

| <u>Hjerneregion</u> | <u>Beregninger vedr. sekventiel bevægelse</u> |
|---------------------|-----------------------------------------------|
| Frontallap          | Udvikling af mål                              |
| Parietallap         | Spatial repræsentation og planlægning         |
| Præmotorisk og SMA  | Udvælgelse af bevægelse                       |
| Cerebellum          | Temporale aktiveringsmønstre                  |
| Basalganglier       | Skift mellem forskellige mønstre              |
| Motorisk kortex     | Udførelse af bevægelse                        |

**Tabel 1. Moduler nødvendige for udførelse af sekventiel bevægelse (Ivry, 1997).**

Ivry og medarbejdere anskuer cerebellum som det modul, der står for aktivering af temporale mønstre. Denne aktivering af temporale mønstre konceptualiseres som en særlig beregningsevne, der både kan beregne temporale mønstre i aktivering af muskler og beregne varigheden af stimuli enten eksplicit som i varighedsdiskriminationsopgaver og implicit som ved øjenblinkbetinging, dvs. cerebellum ansues som et internt timingsystem, som estimerer og regulerer timing (Ivry, 1997; Ivry og Spencer, 2004).

Ivry argumenterer for at cerebellums rolle i øjenlågsbetinging har med timing at gøre. Forsøg med klassisk betinging, der ikke har noget tidsligt aspekt, involverer ikke cerebellum, og Ivry foreslår, at det er kravet om præcis timing i øjenlågsbetinging, der gør, at cerebellum synes nødvendig for denne type indlæring. Ivry refererer desuden til et forsøg, hvor der var dissociation mellem effekten af læsioner af de dybe cerebellare kerner og af cerebellar kortex (Perret et al., 2003 i Ivry, 1997). Læsion af de dybe kerner resulterede i manglende CR, mens læsion i kortex ikke forhindrede CR, men var associeret med en forstyrrelse af timingen af øjenblink, som hyppigt forekom lige efter tonen (CS). Ivry tolker dette som et tegn på, at kortex' beregning af timing er forstyrret.

Forsøg har også vist, at mennesker med cerebellare læsioner har sværere ved varighedsdiskriminationsopgaver både for varighed af lyd (tone) og bevægelse (farten på visuelle stimuli i bevægelse) (Ivry, 1997).

Derudover har forsøg også vist, at mennesker med læsioner i cerebellum har større variabilitet i rytmen i en fingertapningsopgave end normale og EMG målinger viser en forsinket muskulær antagonist bevægelse, der gør, at den muskulære agonistbevægelse ikke reguleres, hvorved en hypermetrisk bevægelse skabes. Intentionstremor forekommer også, idet personen forsøger at styre sin bevægelse i overensstemmelse med bevægelsens endelige mål. Ivry tolker dette som evidens for problemer med timing af muskulær aktivitet (Ivry, 1997).

Anvendelse af begge hænder hos patienter med unilateral cerebellar læsion i fingertapningsopgaver resulterer noget overraskende i, at begge hænder klarer opgaven lige godt, og at hånden ipsilateralt til læsionen nu klarer sig langt bedre, end da der tappedes alene med denne hånd. Også kontrolgruppen udviste forbedret timing ved anvendelse af begge hænder. Ivry konkluderer derfor, at der må være flere timer'ere i cerebellum og en fælles integrativ funktion, som ligger uden for cerebellum.

Heraf følger Ivrys forestilling om cerebellum som bestående af et distribueret næsten uendeligt antal timere, som ikke blot beregner muskulære aktiveringsmønstre, men også repræsenterer temporale aktiveringsmønstre inden for perception og indlæring og kan være en forklaring på cerebellums rolle i kognition (Ivry, 1997).

En timing funktion i cerebellum kunne da også forklare cerebellums rolle i verbal arbejdshukommelse, procedural indlæring og hukommelse samt koncentration og opmærksomhed. Ackermann et al. (2007) foreslår, at en forringet repetitionsmekanisme kan forklares ved manglende tidslig organisation af ords lydstrukturer, der afspejles i dysartrisk tale, men også viser sig i præartikulatorisk repetition, som bliver forringet og herved skaber yderligere deficits i kognitive processer, der er afhængige af normal verbal arbejdshukommelse.

En timing funktion kunne også vise sig i evnen til at indkode rækkefølgen af elementer i en sekvens – noget der både er nødvendig for arbejdshukommelse, procedural hukommelse og en generel forberedelsesfunktion. Grunden til at patienter med cerebellar skade klarer sig dårligere i sekvensstrukturering kunne være at timing er kritisk for at kunne danne associationer mellem successive stimuli og at en forringet præstation på SRT-opgaver reflekterer en manglende tidslig processering (Shin & Ivry, 2003).

Endeligt er processering af tidsligt ordnede flerdimensionelle sekvenser af f.eks. sensoriske hændelser udefra og kropslige indre signaler nødvendige, hvis cerebellum skulle have den forberedende funktion, som Courchesne og Allen foreslår, og som de mener problemer med opmærksomhedsskift i patienter med cerebellar skade er et udtryk for.

## 5.6. Koordination gennem tidsspecifik indlæring

Senest foreslår Mauk, Ohyama og medarbejdere, at cerebellum integrerer koordination, timing og indlæring (Mauk et al., 2000, Ohyama et al., 2003). Med udgangspunkt i en gennemgang af litteraturen vedr. øjenlåg betingning og associativ indlæring påvises, at indlæring i cerebellum er tidsspecifik. Litteraturen viser, at den betingede stimulus sendes til cerebellum via mosfibre og den ubetingede stimulus via klatrefibre, og at den betingede respons består i output fra cerebellum. Mauk, Ohyama og medarbejdere gør så den observation, at øjenlågsbetingning er tidsspecifik. Det er kun, når latenstiden mellem den betingede stimulus, f.eks. en tone eller en bevægelse, og den ubetingede stimulus, et luftpust, har en bestemt længde, at indlæring finder sted. Med en latenstid på under 100 msek. finder ingen indlæring sted, medens indlæringen er optimal, når latenstiden er mellem 150 og 500 msek (Mauk et al., 2000, Ohyama et al., 2003)

Når der er en effektiv latenstid, og mosfibre gentagne gange forudsiger et klatrefibersignal, så vil der være en øgning i respons "timet" til at peak'e ca. 100 msek før den ubetingede stimulus repræsenteret ved klatrefibersignalet. Dvs. når der er en fejl, signaleret vha. klatrefibre, så øges latenstiden for ændringen i output ift. mosfibreneres signal. På denne måde vil ændringen i output påvirke kommandoerne, som forårsager fejlen, så den rettes og den efterfølgende præstation forbedres. indlæring er således tidsspecifik (Mauk et al., 2000). Denne type indlæring er endvidere i overensstemmelse med en feedforward kontrolmodel af cerebellums funktion. Feedforward kontrol kombinerer sensorisk input og tidligere indlært erfaring til at forudsige et passende output, hvilket vil sige at fejl forudsiges (og ikke opdages som ved feedback kontrol).

Problemet med at tage udgangspunkt i øjenlågsbetingning som grundlag for en generel teori om cerebellums funktion er, at det er et laboratorieforsøg og dermed kunstigt. Til gengæld er der tre faktorer, der understøtter teoriens generaliserbarhed. For det første, er cerebellums neuronale forbindelser ensartede over hele cerebellare cortex, hvilket antyder, at beregninger i én region gælder i alle regioner. For det andet, så er den beregning, som finder sted ved øjenlågsbetingning uafhængig af, hvad mosfibrener koder. Lige gyldigt om mosfibrener aktiveres af en tone, af en kropsdels position eller af en eller anden kognitiv proces, så processerer cerebellum mosfiberinputs som arbitrære signaler, der enten forudsiger eller ikke forudsiger begivenheder. Endeligt så bidrager cerebellare beregninger på samme vis som ved øjenlågsbetingning til kontrol af øjenbevægelser (Ohyama et al., 2003).

Ohyama, Mauk og medarbejdere argumenterer på denne måde for, at cerebellums funktion består i en tidsspecifik indlæring, der ligger til grund for mange af de funktioner, som tidligere er blevet foreslået f.eks.

motorisk indlæring, senso-motorisk integration, timing og motorisk koordination, og at det kan forklare de dysmetriske og ukoordinerede bevægelser, som ses ved cerebellar skade. De foreslår endvidere, at samme beregning er basis for at forstå, hvordan cerebellum bidrager til kognitive processer (Ohya et al. 2003).

#### 5.7. Interaktionseffekt af kognitive og motoriske faktorer

Et problem med undersøgelse af kognition i mennesker er, at der altid er et element af motorisk og perceptuel processering i kognitive tests. Det er sandsynligt, at selvom personer med cerebellare læsioner eller atrofi kan klare motoriske udfordringer i en test, så kan deres præstation være præget af et forsøg på kompensation, der kræver mere opmærksomhed eller andre kognitive processeringsressourcer end hos raske forsøgspersoner. For at undersøge sådanne interaktionseffekter mellem kognitive og motoriske elementer af en test, har Timmann et al. (2002) anvendt Sternbergs model af additive faktorer som grundlag for deres eksperimentelle design. Ifølge Sternbergs model skal to komponenter af en opgave ændres uafhængigt af hinanden, dvs. hvis den motoriske og kognitive komponent af en opgave er systematisk ændret, kan effekten af de to faktorer og interaktionen mellem dem vurderes.

I en undersøgelse af ni patienter med afgrænset cerebellar lidelse, undersøgte Timmann et al. (2002) således evnen til associativ indlæring og motoriske færdigheder. Forsøgspersonerne skulle lære associationen mellem farvede firkanter, hvor den kognitive udfordring blev øget ved hurtigere præsentation af stimuli og den motoriske færdighed blev øget ved at presse en knap tre gange i stedet for blot én gang.

En statistisk analyse af resultaterne viste, at patienterne havde signifikant sværere ved at lære associationen mellem de farvede firkanter end normale. Der var ingen evidens for, at denne forringelse i kognitiv associativ indlæring var relateret til forringet motorisk udførelse eller øgede opmærksomhedsmæssige krav, idet der ikke var nogen signifikant interaktionseffekt af motoriske krav og kognitive krav. Dog må der tages forbehold for, at øgningen af den motoriske komponent muligvis ikke var svær nok (fra ét til tre tryk på en knap) til at tage tilstrækkelige opmærksomhedsmæssige ressourcer fra den kognitive komponent af opgaven (Timmann et al., 2002).

Resultaterne bekræfter under alle omstændigheder, at cerebellum spiller en rolle i kognitiv associativ indlæring. Enten fordi det er her associationen mellem stimuli bliver dannet. Eller fordi cerebellum spiller en rolle i timing eller dannelse af sekvenser af stimuli og respons. Eller fordi cerebellum har den funktion at lære at foretage korrekte forudsigelser om både sekvenser og associativ indlæring gennem interne modeller.

## 5.8. Delkonklusion

Forklaringer på cerebellums modulerende og støttende funktion i kognition og emotion tager udgangspunkt i teorier om cerebellums motoriske funktion. Disse er centreret omkring cerebellums ensartede neuroanatomi, der antyder, at en given funktion kan generaliseres til hele cerebellum, men hvis udtryk bestemmes af lokale neurale input-output forhold. Dvs. at en læsions lokalisation er afgørende for hvorvidt motoriske, affektive og/eller kognitive processer påvirkes.

De tidligste teorier sandsynliggjorde cerebellums rolle i indlæring og kontrol af bevægelser gennem homogene funktionelle enheder bestående af purkinjeceller med dobbelt input fra klatrefibre og mosfibre og output via de dybe cerebellare kerner (Eccles et al., 1967). Marr (1969) og Albus (1971) argumenterede videre for, at indlæring i cerebellum er kontekstafhængig, således at mosfibre formidler information om en bevægelses eller refleks' kontekst, klatrefiberen om selve bevægelsens eller refleksens karakter, og at purkinjeceller gennem gentaget parring af disse signaler lærer at associere dem, således at efter noget tid, er blot information om konteksten nok til at en bestemt bevægelse eller refleks udføres.

Ito (1997, 2008) kalder disse funktionelle enheder mikrokomplekser og foreslår en lidt anden model, hvor mosfibre driver handlinger, mens klatrefibre signalerer eventuelle fejl i disse – en indlæringsproces, der fører til en tilpasning af handlinger, der kan siges at udgøre cerebellums funktion.

Ito (2005, 2008) og også Ramnani (2006) har videreført denne idé i en kontrolteoretisk tilgang med interne modeller som forklaringsmodel, hvor klatrefibre signalerer eventuelle manglende overensstemmelse mellem faktiske og forventede kognitive eller affektive processer, således at cerebellums støttende og modulerende funktion består i at hjælpe med at forudsige og kontrollere kognitive og affektive processer, så at de er passende i situationen, akkurate, regelmæssige og hurtige. Gennem gentagelse antages cerebellum endvidere at støtte en automatisering af processer, sådan at de med tiden kan udføres uden styring fra præfrontal cortex. Aktivitet i cerebellum er ikke bevidst, og såvel motoriske, som kognitive og affektive processer medieret af cerebellum antages at være implicite, intuitive og automatiske.

På grund af at cerebellums forbindelser med resten af hjernen er topografisk ordnet, er det en læsions lokalisation, der er afgørende for, om motoriske, affektive og/eller kognitive processer påvirkes. Dette forklarer også, hvorfor mange forskellige kognitive domæner kan være forringet ved cerebellar skade. Verbal arbejdshukommelse samt koncentration og opmærksomhed kunne siges særligt at påvirkes, fordi hjernen her betjener sig af et samspil mellem automatiserede implicite processer og viljestyrede eksplicite processer.

Processering af sekvenser kan siges at være indbygget i den kontrolteoretiske ide om interne modeller på den måde, at det ikke er enkelte elementer, men snarere sekvenser af motoriske, kognitive eller affektive elementer, der indlæres, først gennem trial and error, og siden automatisk og implicit som procedural hukommelse. Måsten evnen til at danne interne modeller bliver udførelsen eksplicit og uautomatisk og det bliver vanskeligt at processere sekvenser.

I forhold til at cerebellum skulle have en generel forberedende funktion, så er ideen om interne modeller helt i overensstemmelse med dette, da cerebellum jo her netop har en forudsigende funktion og er med til hele tiden at justere faktisk output, så det matcher ønsket output.

Også problemer med social kognition i autisme og følelsen af at have kontrol over ens tanker og bevægelser kunne være afhængig af feedback fra interne modeller i cerebellum til præfrontal cortex.

Der præsenteres to forskellige teorier om, hvordan indlæring i cerebellum kunne finde sted, enten ved gentagne paringer af stimuli fra muskelfibre og klatrefibre gennem fasisk aktivitet, hvor hukommelsesspor dannes og lagres i cerebellar cortex og nukleus interpositus (Thompson et al., 1987, 1996; Daum et al., 1993), eller på en distribueret ikke-specifik måde, hvor hukommelsesspor dannes og lagres gennem tonisk aktivitet (network-performance teori) (Bloedel & Bracha, 1998; Bracha et al., in press). De to hypoteser er ikke antitætske og fremtidig forskning kunne fokusere på at dissociere indlæringsprocesserne i de to hypoteser.

Ivry og medarbejdere (1997, 2003, 2004) har foreslået en alternativ teori om cerebellums funktion som et internt tidsystem, der estimerer og regulerer timing både eksplicit som i varighedsdiskriminationsopgaver og implicit som ved øjenlågsbetænkning.

En timing funktion i cerebellum kunne da også forklare en forringet verbal arbejdshukommelse evt. gennem en manglende tidlig organisation af ords lydstrukturer, der afspejles i dysartrisk tale, og som også viser sig i præartikulatorisk repetition. En timing funktion kunne også vise sig i evnen til at indkode rækkefølgen af elementer i en sekvens – noget der både er nødvendigt for arbejdshukommelse, procedural hukommelse og en generel forberedelsesfunktion. Det kan være, at timing er kritisk for at kunne danne associationer mellem successive stimuli, og at en forringet præstation på SRT-opgaver reflekterer en manglende tidlig processering (Shin & Ivry, 2003). Endeligt er processering af tidligt ordnede flerdimensionelle sekvenser af information både fra det eksterne og interne miljø nødvendig, hvis cerebellum har en forberedende funktion.



Mauk, Ohyama og medarbejdere (Mauk et al., 2000; Ohyama et al., 2003) har fremsat en teori, der integrerer alle disse tilgange og foreslår, at cerebellums funktion består i en integration af timing, kooordination og indlæring.

## **6. Empirisk undersøgelse af personer med spinocerebellar ataksi, type 6**

Jeg har gennemført en neuropsykologisk pilotundersøgelse af otte personer med spinocerebellar ataksi, type 6 (SCA6). Ataksi er en fællesbetegnelse for sygdomme med tegn på koordinationsforstyrrelser. De fleste spinocerebellare ataksier involverer ekstra-cerebellare områder, særligt hjernestammen, men lige præcis SCA6 anses for at være en ren cerebellar lidelse, dvs. at affektion er afgrænset til cerebellum. En undersøgelse af kognitiv funktion hos disse personer kan derfor udgøre et væsentligt bidrag til en analyse af hypotesen om cerebellums funktion i kognition.

### **6.1. Spinocerebellar ataksi, type seks - klassifikation**

Spinocerebellar ataksi er en autosomal dominant arvet lidelse, som er inddelt i typer (SCA1, SCA2, SCA3 (= Machado-Josephs sygdom, MJD), SCA6, SCA7, SCA8 og mange flere) efter den rækkefølge, de er blevet opdaget i, og ifølge det kromosom, hvor genmutationen er lokaliseret. Tidligere blev SCA-lidelserne kaldt de autosomale dominante cerebellare ataksier (ADCA) og var klassificeret efter kliniske tegn (ADCA I-III). I dag klassificeres SCA-lidelserne i de ovennævnte typer vha. molekylær genetisk analyse.

Overordnet kan ataksi-lidelserne inddeles i arvelige og sporadiske ataksier. De sporadiske ataksier kan være symptomatiske og f.eks. skyldes en toksisk påvirkning af alkohol eller stoffer; eller de kan være idiopatiske, f.eks. MSA eller idiopatisk late onset cerebellar ataksi (ILOSCA).

De arvelige ataksisygdomme kan inddeles i:

- a. Autosomal dominant cerebellar ataksi (herunder SCA6)
- b. Autosomal recessiv cerebellar ataksi
- c. X-linked cerebellar ataksi
- d. Mitokondrial cerebellar ataksi

(Brusse et al., 2007).

### **6.2. Epidemiologi**

Den samlede forekomst af SCA estimeres til at være 1-4/100.000 (Manto, 2005). Sammen med SCA1, SCA2, SCA3 og SCA7 er SCA6 én af de hyppigst forekommende. På verdensplan kan 50 %-65 % af alle autosomale dominante cerebellare ataksier forklares af disse SCA-typer med SCA3 som den mest almindelige type

(Brusse et al., 2007). Forekomsten af SCA6 varierer meget geografisk mellem befolkningsgrupper. I Spanien og Frankrig udgør den f.eks. kun 1 % - 2 % af autosomale dominante cerebellare ataksier (Butteriss et al., 2005), hvorimod 31 % og 25 % af ataktiske familier i henholdsvis Japan og Tyskland har SCA6 (Paulson & Ammache, 2001).

SCA6 bryder typisk ud omkring 50-års alderen, men kan sætte ind senere (op til 70-års alderen) og tidligere (ned til 30-års alderen). Sygdommen progredierer langsomt og er relativt mild i forhold til de andre spinocerebellare ataksier, og mange har en normal levetid.

### 6.3. Ætiologi

Hovedparten af SCA-lidelserne, herunder SCA6, skyldes gentagne trinucleotid (DNA tripletter) ekspansioner i et gen. Nogle trinucleotid ekspansioner finder sted uden for proteinkodningsområdet og resulterer i manglende udtryk af et gen (ses f.eks. ved Fragilt X syndrom eller Friedrichs Ataksi). Hyppigst finder ekspansionen dog sted i proteinkodningsområdet af genet, og de fleste lidelser forårsaget af gentagne trinucleotid ekspansioner skyldes en CAG gentagelse, der medfører dannelse af et ekspanderet polyglutamin (polyQ) bundt i et protein. Disse såkaldte polyQ lidelser omfatter SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 og SCA7; Huntingtons sygdom, Dentatorubral-Pallidoluysian atrofi (DRPLA) og spinobulbar muskulær atrofi (SBMA) (Paulson og Ammache, 2001).

SCA6 specifikt er forårsaget af en forholdsvis lille CAG/polyQ repeat ekspansion i genet (CACNA1A), der koder for et membranprotein (den eneste SCA-lidelse, hvor dette er tilfældet), den spændingsafhængige P/Q type calcium ionkanal, på kromosom 19 (Frontali & Jodice, 2002).

P/Q calciumkanalen er udtrykt overalt i centralnervesystemet, dog særligt i celler i

PolyQ lidelser med CAG gentagelser har følgende til fælles:

1. Medfører progressiv degeneration af nerveceller i hjernen.
2. Stor fænotypisk variabilitet også inden for familier.
3. Længden på gentagelsen er associeret med både debutalder og sygdommens alvor, med længere gentagelser jo yngre debutalder og jo alvorligere symptomer. Tærsklen for hvornår en gentagelse er lang nok til at være sygdomsfremkaldende varierer dog fra lidelse til lidelse, ved SCA6 er 21 gentagelser sygdomsfremkaldende, hvorimod der skal 60 gentagelser til at fremkalde SCA3.
4. Genmutationer ved polyQ lidelser er dynamiske og er associeret med "anticipation", som er tendensen til, at lidelsen bryder ud tidligere i efterfølgende generationer.
5. Autosomal dominante.
6. Proteinkonteksten er bestemmende for hvor, og i hvilket omfang mutationens toksiske egenskaber viser sig.
7. Associeret med unormale proteinakkumuleringer enten i form af nukleare inklusioner eller i cytoplasma.

(Paulson & Ammache, 2001)

hjernestammen, i cerebellare purkinje- og granulærceller og ved neuro-muskulære forbindelsesled. Disse ionkanaler spiller en afgørende rolle for udskillelse af neurotransmittere i de præsynaptiske vesikler, og de kontrollerer nervecellens overlevelse, excitabilitet, genudtryk og plasticitet og er således afgørende for cellernes udvikling og funktion (D'Adamo, Imbrici & Pessia, 2002).

SCA6 har en meget lav tærskel for, hvornår længden af gentagelser bliver sygdomsfremkaldende. Normale SCA6 alleler varierer fra 3 til 17 gentagelser og sygdomsalleler fra 21 til 30 gentagelser.

MR-skanninger af personer med SCA6 viser cerebellar atrofi, med eller uden involvering af de cerebellare hemisfærer og generelt med bevarelse af hjernestammen – dog viser nogle undersøgelser en reduktion af pons (Frontali & Jodice, 2002).

Murata et al. (1998) fandt f.eks. i en MR skanningsundersøgelse af 10 personer med SCA6 signifikant atrofi særligt af vermis og i mindre grad af de cerebellare hemisfærer; også pons, den midterste pedunkel, samt nukleus ruber var lettere, men signifikant reduceret. Disse resultater indikerer, at både cerebellum og de pontocerebellare og dentato-rubrale baner afficeres ved SCA6. Dog fandtes ingen signifikant reduktion af nukleus dentatus, selvom den var gennemsnitligt mindre.

I en nyere MR skanningsundersøgelse, også af 10 personer med SCA6, fandtes imidlertid ingen atrofi af pons eller den midterste pedunkel og de cerebellare hemisfærer var for hovedparten normale eller kun mildt atrofieret. Vermis var også i disse patienter markant reduceret, særligt den øvre del af vermis var atrofieret (Butteriss et al., 2007). Forskergruppen spekulerer på, om forskellene kan relateres til de to patientgruppers gennemsnitsalder og sygdomsvarighed, således at ældre patienter med længere tids sygdom oplever yderligere affektion af ekstra-cerebellare områder; de spekulerer også på, om genetiske forhold i de to grupper kan spille en rolle, eller om de øvre folia i vermis er mere sensitive end øvrige områder, idet de også mere hyppigt er skadet som følge af alkoholmisbrug, cyto-toksisk behandling eller tungmetalforgiftning (Butteriss et al., 2007).

Makroskopisk undersøgelse ved autopsi viser, i tråd med skanningerne, markant atrofi af vermis og i mindre grad de cerebellare hemisfærer. Mikroskopiske undersøgelser viser et væsentligt tab af purkinjeceller og et mindre tab af granulære celler. F.eks. viste post-mortem undersøgelse af en kvinde med SCA6 udelukkende degeneration af cerebellar cortex med et tab på en tredjedel til en fjerdedel af purkinjecellerne, særligt i vermis. Granulære celler var også, men i mindre grad, reduceret i antal, og der sås "torpedoer" blandt de sparsomme cellekerner. Ingen andre områder af kvindens hjerne var afficeret (Sasaki et al., 1998).

En anden post-mortem undersøgelse af to personer med SCA6 viste også et stort tab af purkinjeceller og en udtynding af det granulære cellegang, men derudover også en lille neuronal reduktion i nukleus olivarius inferior, samt gliose og neuronalt tab i nukleus dentatus (Subramony et al., 1996).

Igen er det muligt, at ekstra-cerebellar involvering og affektion af nukleus dentatus er associeret med patienternes alder og lange sygdomsvarighed –Subramony et al.'s afdøde patienter var over 80 år.

#### 6.4. Symptomer

Generelt ved ataksi ses initialt følgende symptomer, som skyldes dårlig styring af muskler, der normalt samarbejder:

1. Dårlig finmotorik – klodsethed
2. Bredsporet usikker gang og tit øget muskelspænding
3. Balanceforstyrrelser med faldtendens
4. Ustabile øjenbevægelser og dobbeltsyn
5. Utydelig tale og måske dårlig synkefunktion

(Foreningen for Ataksi og HSP, red. Nielsen, J.E.).

Symptomerne optræder ikke nødvendigvis samtidigt. De udvikler sig gradvist over mange år og forskelligt fra person til person. Derudover kan der bl.a. ses kramper, synstab, demens eller neuropati (Foreningen for Ataksi og HSP, red. Nielsen, J.E.).

SCA6 kendetegnes ved et varieret klinisk billede og lidelsen har en snigende debut, der kan strække sig over flere år og typisk er af episodisk karakter. Symptomerne i starten kan være ataksi, dysartri, synsforstyrrelser, tinnitus, vertigo og kvalme (Frontali & Jodice, 2002). Episoderne kan vare fra sekunder til dage og med en hyppighed på dagligt til årligt. Interiktalt kan patienterne være uden neurologiske symptomer eller blot have milde symptomer. Gang- og balanceproblemer sætter typisk ind, når tilstanden går over til at blive permanent og langsomt progredierende. Det er sædvanligvis her patienterne søger læge. Ved neurologisk undersøgelse findes ofte ataksi, dysmetri, hypotoni, samt unormale øjenbevægelser – nystagmus og dysmetriske sakkader, og en hyperaktiv vestibulær-okulær refleks. Hyppigt er der udelukkende cerebellare symptomer, men af og til, særligt i ældre patienter, kan også ses dybe sensoriske deficits, hyper-eller hyporefleksi, dysfagi, samt ekstra-pyramidale tegn (Frontali & Jodice, 2002).

## 6.5. Behandling

Der findes på nuværende tidspunkt ikke nogen helbredende behandling for SCA6. Ikke-farmakologisk behandling som fysioterapi, fysisk træning og taleterapi er dog vigtige elementer for at bevare bevæge- og talefunktioner og kondition længst muligt og forebygge passivitetsskader. Tilrettelæggelse af hverdagen med brug af hjælpemidler om nødvendigt kan evt. foretages i samråd med en ergoterapeut. Der forskes i forebyggelse af sygdommen; og dyremodeller, der undersøger, hvorledes man kan forhindre den patogene udvikling siges at være lovende (Paulson & Ammache, 2001).

## 6.6. SCA6 og kognition - hvad viser ny forskning

Empiriske undersøgelser af SCA6 patienters kognitive funktion viser ikke et entydigt resultat.

En neuropsykologisk undersøgelse af 12 SCA6 patienter fra tyske og østrigske familier fandt ingen signifikant svækkelse af kognitiv funktion. Patienterne, der i gennemsnit havde haft SCA6 i 9,2 år blev testet inden for domænerne opmærksomhed, verbal hukommelse, visuospatial hukommelse, og eksekutive funktioner. De klarede sig lidt ringere end kontrolgruppen i to enkelte tests for eksekutiv funktion - ordmobiliseringstesten (semantisk) og Tower of Hanoi- testen - men forskellen var ikke statistisk signifikant. Tests inden for øvrige domæner viste normal kognitiv funktion (Globas et al., 2003).

En nyere neuropsykologisk undersøgelse af 18 SCA6 patienter fra japanske familier med en sygdomsvarighed på gennemsnitligt 12,6 år fandt imidlertid en statistisk signifikant forringelse af kognitiv funktion. Patienterne klarede sig signifikant dårligere i ordmobiliseringstests (både semantisk og fonologisk) og i umiddelbar visuel genkaldelse. De var også lidt ringere end kontrolgruppen i en anden enkelt test for eksekutiv funktion, regelskift kort testen (eng= rule shift card test), men forskellen var ikke statistisk signifikant (Suenaga et al, 2007).

For at udelukke at forringelsen hang sammen med graden af ataksi og i særdeleshed graden af taleforstyrrelse, undersøgte den japanske forskergruppe, om målene for disse korrelerede med de kognitive mål. De fandt ingen sammenhæng. Deres resultater antyder derfor, at SCA6 patienter kan have specifikke kognitive deficits, og at disse er uafhængige af ataktisk motorisk dysfunktion.

### Krydset cerebello-cerebral diaskese

I lyset af, at SCA6 patienternes testresultater viste en forringelse inden for eksekutiv funktion, som jo anses for at være en frontallapsfunktion, og pga. af eksistensen af neurale kredsløb mellem frontal cortex og cerebellum, spekulerede den japanske forskergruppe på, om resultaterne kunne afspejle krydset cerebello-

cerebral diaskese. For at undersøge dette sammenlignede forskergruppen resultaterne af en ny neuropsykologisk undersøgelse af 13 af de 18 SCA6 patienter med en SPECT undersøgelse af hele hjernen. Resultaterne af den nye neuropsykologiske undersøgelse bekræftede resultaterne af den forrige - at SCA6 patienterne har forringet eksekutiv funktion (Kawai et al., 2008). SPECT undersøgelsen viste reduceret blodgennemstrømning i SCA6 patienters cerebellum, hjernestamme, venstre midt-frontal og medial frontal cortex i forhold til kontrolgruppen. En undersøgelse af sammenhængen mellem specifikke kognitive deficits og blodgennemstrømning viste, at der var en positiv korrelation mellem scoren for umiddelbar visuel genkaldelse og perfusion i højre nedre frontale og højre øvre frontale gyrus i SCA6 patienter, mellem scoren for fonemisk ordmobilisering og perfusion i medial frontal og øvre temporale gyri; mellem scoren for semantisk ordmobilisering og perfusion bilateralt i øvre og midt- frontale gyri; og mellem scoren for regelskift korttesten og perfusion i højre midt- frontale og øvre temporale gyri (Kawai et al., 2008). Samlet ligger områderne, der er associeret med de kognitive deficits, inden for området med frontal hypoperfusion, og undersøgelsen antyder således, at der er en sammenhæng mellem forringet eksekutiv funktion hos SCA6 patienter og frontal hypoperfusion.

Kawai et al.'s resultater er i imidlertid i modstrid med en tidligere SPECT undersøgelse af seks SCA6 patienter (Honjo et al., 2004), som kun fandt hypoperfusion i cerebellum. Kawai et al. (2008) har dog anvendt en nyere analyse metode – statistisk parametrisk mapping (SPM) – i stedet for Voxels of Interest (VOI) og forskergruppen foreslår, at de forskellige resultater kan skyldes denne metodologiske forskel.

### Social cognition

Garrard et al. (2008) har undersøgt social kognitive færdigheder i SCA6 patienter. Grundlaget for en hypotese om vanskeligheder i dette område er bl.a. Schmahmann's kliniske beskrivelser af patienter med personlighedsforandringer og kognitive og affektive forstyrrelser; det faktum at personer med autisme typisk har et væsentligt reduceret antal purkinjeceller i cerebellum, og fundet af problemer med social cognition hos patienter med superficial siderosis, som primært afficerer cerebellum.

I en sammenlignende undersøgelse af seks SCA3 patienter og ni SCA6 patienter undersøgte Garrard et al. både kognitiv funktion og social kognitiv funktion i disse grupper. Eftersom SCA6 antages kun at afficere cerebellum, var hypotesen, at eventuelle deficits, som forekom i begge grupper, kunne relateres til dysfunktion i cerebellum. Den neuropsykologiske undersøgelse fandt forringet eksekutiv – og hukommelsesfunktion i begge grupper, og i testene for social cognition, herunder en emotionsattributionstest, en social situationsopgave og en Theory of Mind (ToM) opgave, fandtes forringet præstation på ToM-opgaven i begge grupper. Resultaterne bekræfter hermed, at cerebellum muligvis

spiller en rolle i eksekutiv funktion og hukommelse, og derudover også i evnen til at mentalisere, som måles ved ToM-opgaven (Garrard et al., 2008).

Opsummerende viser resultaterne af neuropsykologiske undersøgelser af SCA6 patienter et blandet billede. En tysk forskergruppe fandt ingen kognitive deficits (Globas et al., 2003), mens både japanske og britiske forskere har fundet kognitive deficits specifikt i eksekutiv funktion og hukommelse (Suenaga et al., 2007; Garrard et al., 2008). Derudover har Garrard og medarbejdere fundet forringet evne til mentalisering målt som forringet præstation på en ToM-opgave.

De tvetydige resultater kan skyldes de meget små sample størrelser, som ikke korrigerer tilstrækkeligt for variation. Forskellene kan måske også forklares ved patientgruppernes genetiske homogenitet. Selvom den tyske forskergruppe havde forsøgt at tage højde for dette, kan der være en effekt af genetiske forskelle mellem tyske versus japanske familier. Endeligt er metodiske forskelle en mulig forklaring, idet der anvendtes forskellige neuropsykologiske tests i undersøgelserne.

## **6.7. Undersøgelse**

Pilotundersøgelsen af de otte personer med SCA6 blev gennemført i foråret 2009 og havde til formål at teste hypotesen om, at individer med cerebellar degeneration har ringere kognitiv funktion end raske.

### **6.7.1. Metode**

#### **Deltagere**

Otte personer, (mænd:  $n=7$ , kvinder:  $n=1$ ; gennemsnitsalder:  $63,2 \pm 8,2$ , spændvidde 53-75; gennemsnitlig sygdomsvarighed:  $5,9 \pm 3,2$ , spændvidde 1-10) med molekylær-genetisk verificeret SCA6 med tilknytning til Neurologisk afd., RH eller Panum Institutet deltog i undersøgelsen. Ingen af personerne var kendt med andre neurologiske-, psykiatriske- eller somatiske lidelser med cerebral affektion. De havde ikke haft hovedtraumer med PTA  $> 1$  time og havde ikke noget alkohol, stof- eller medicinmisbrug på undersøgelsestidspunktet. Alle deltagere gennemgik en neuropsykologisk undersøgelse udført af undertegnede, og seks af deltagerne havde inden for et år også gennemgået en neurologisk undersøgelse, hvor graden af ataksi blev målt ved anvendelse af SARA (Scales for the Assessment and Rating of Ataxia), hvor 0= ingen, 40= maksimal affektion, (gennemsnitsscore:  $11,3 \pm 5,4$ , spændvidde 6-20).

Kontrolgruppen bestod af 10 individer fra CIMBI-databasen af raske matchet på alder, uddannelse og DART. Ej heller var nogen af kontrollerne kendt med neurologiske-, psykiatriske- eller somatiske lidelser med cerebral affektion. De havde ikke haft hovedtraumer med PTA  $> 1$  time og havde ikke noget alkohol, stof-

eller medicinmisbrug på undersøgelsestidspunktet. Se tabel 2 for gruppernes demografiske og kliniske karakteristika.

**Tabel 2. Demografiske og kliniske data**

| Karakteristika | SCA6-gruppe |      | Kontrolgruppe |      |
|----------------|-------------|------|---------------|------|
|                | G'snit      | SD   | G'snit        | SD   |
| Alder          | 63,2        | 8,2  | 63,9          | 8,8  |
| Uddannelse     | 11,4        | 2,1  | 12,5          | 3,4  |
| Dart           | 27,3        | 11,4 | 30,4          | 5,8  |
| SARA score     | 11,3        | 5,4  | N.A.          | N.A. |
| Varighed       | 5,9         | 3,2  | N.A.          | N.A. |

#### Neuropsykologiske tests

Begge grupper gennemgik følgende tests: DART (præmorbid funktion); RAVLT (verbal indlæring og hukommelse); Reys komplekse figur, kopi, umiddelbar og forsinket genkaldelse (konstruktionsfærdigheder og visuel hukommelse); Ordmobilisering, fonologisk og semantisk (eksekutiv og sproglig funktion); SDMT (visuel afsøgning og visuomotoriske færdigheder); Trailmaking A & B (processeringshastighed, mental fleksibilitet); Bogstav-tal rangordning (verbal arbejdshukommelse); Blokmønstre (visuospatiale konstruktionsfærdigheder) og Boston Naming (sproglig funktion). SCA6-gruppen alene gennemgik Wisconsin Card Sorting Test, a la Nelson (Eksekutiv funktion).

#### Tests for social kognition

Social kognition kan måles på mange måder. I denne undersøgelse anvendtes en test for evnen til at aflæse følelser i ansigtsudtryk, Emotionssekskanten (FEEST, 2002; Sprengelmeyer et al., 1996), og en test for risikovillighed ved og følsomhed for fremtidige konsekvenser af beslutningstagning, Iowa Gambling Task (Bechara et al., 1994).

#### Statistisk analyse

En visuel inspektion af fordelingen af scores viste, at mange ikke var normalt fordelt, så de to gruppers resultater er derfor konsekvent sammenlignet ved anvendelse af den ikke-parametriske Mann-Whitney U-test ( $p < 0,05$ ). For at estimere effektstørrelsen af signifikante forskelle har jeg herefter anvendt Cohens "d" med anvendelse af gennemsnittet af standardafvigelsen i de to grupper.



Selvom der med dette antal statistiske sammenligninger er en risiko for at begå type 1-fejl, har jeg, fordi dette er et undersøgende pilotstudie, valgt at prioritere undgåelse af type 2-fejl, og har ikke foretaget en Bonferroni korrektion af resultaterne.

Der var tre outliers blandt kontrolgruppens scores: én deltager havde scores på 0 ved retention af Reys komplekse figur både efter 3 minutter og 30 minutter, og en anden havde en score på 3 i fonologisk ordmobilisering. Deres scores er medregnet i resultatlisten i Tabel 3. Beregninger uden disse outliers er foretaget separat og angivet i teksten i resultatafsnittet 6.7.2.

For at undersøge en eventuel sammenhæng mellem motoriske vanskeligheder og præstation på kognitive tests har jeg beregnet Pearsson korrelationer ( $p < 0,05$ ) mellem testscores, hvor SCA6-gruppen var signifikant ringere end kontrolgruppen med scoren for grad af ataksi, SARA. Jeg har også beregnet Pearsson korrelationer ( $p < 0,05$ ) mellem samme testscores og sygdommens varighed.

Idet kun SCA6-gruppen, og ikke kontrolgruppen, var blevet undersøgt med Wisconsin Card Sorting Test, har jeg anvendt scoringsprogrammet udviklet i forbindelse med S-81 normmaterialet (Mortensen, E.L. & Gade, A., 1994) til at vurdere SCA6-gruppens samlede fejlscore.

#### 6.7.2. Resultater

Resultaterne af den statistiske analyse er angivet i Tabel 3. SCA6-gruppen havde signifikant ringere scores i ordmobilisering, fonologisk ( $p = 0,045$ ) og semantisk ( $p = 0,041$ ), SDMT ( $p = 0,026$ ), og alle inkongruente Stroop tests: ukorrigerede fejl ( $p = 0,021$ ), korrigerede fejl ( $p < 0,00$ ) og tid ( $p = 0,013$ ). Der var en stor effektstørrelse ( $d > 0,80$ ) i alle disse tests undtagen ordmobilisering, semantisk ( $d = 0,77$ ), hvor der var en middel effektstørrelse.

Ingen af deltagerne klarede sig signifikant ringere i tests for social kognition.

Der var en tendens til, at SCA6-gruppen klarede sig dårligere i følgende tests, uden at forskellen dog var signifikant: kendte ansigter, benævnelse ( $p = 0,067$ ); RAVLT, total ( $p = 0,098$ ); Trail-making B ( $p = 0,086$ ); bogstav-tal-rangordning (WAIS) ( $p = 0,065$ ) og Stroop, kongruent tid, ( $p = 0,052$ ). I Boston Naming var der en tendens til, at SCA6-gruppen klarede sig bedre end kontrolgruppen ( $p = 0,076$ ).

En sammenligning af scores uden outliers gav følgende resultater: Rey, 3 minutter ( $p = 0,18$ ;  $d = 0,027$ ) og Rey, 30 minutter ( $p = 0,14$ ;  $d = 0,16$ ). Forskellen mellem de to gruppers præstation forbliver således ikke-signifikant ved eksklusion af outliers. Forskellen i ordmobilisering, fonologisk ( $p = 0,013$ ;  $d = 1,28$ ) bliver både mere signifikant og har større effekt ved eksklusion af outlier'eren.

Undersøgelse af samlet fejlscore i Wisconsin Card Sorting Test viste ingen signifikant forringede scores, men en enkelt deltager lå mere end 1,5 standardafvigelse under det forventede gennemsnit efter alder, uddannelse og begavelse ( $t=-1,58$ ,  $p=0,06$ ).

En undersøgelse af sammenhængen mellem graden af motoriske problemer og præstation i kognitive tests, hvor SCA6 gruppen var signifikant forringet viste, at der ikke var nogen signifikant sammenhæng (SARA og ordmobilisering, fonologisk,  $r = -0,465$ ,  $p = 0,353$ ; ordmobilisering, semantisk,  $r = -0,527$ ,  $p = 0,283$ ; SDMT,  $r = -0,719$ ,  $p = 0,171$ ; Stroop inkongruent ukorrigerede fejl,  $r = -0,177$ ,  $p = 0,737$ ; Stroop inkongruent korrigerede fejl,  $r = -0,583$ ,  $p = 0,225$ ; Stroop inkongruent tid,  $r = 0,016$ ,  $p = 0,976$ ).

Ligeledes var der heller ikke nogen signifikant sammenhæng mellem sygdommens varighed og scores i tests, hvor SCA6-gruppen var signifikant forskellig fra kontrolgruppen (varighed og ordmobilisering, fonologisk,  $r = 0,247$ ,  $p = 0,555$ ; ordmobilisering, semantisk,  $r = 0,207$ ,  $p = 0,622$ ; SDMT,  $r = 0,67$ ,  $p = 0,886$ ; Stroop inkongruent ukorrigerede fejl,  $r = -0,544$ ,  $p = 0,163$ ; Stroop inkongruent korrigerede fejl,  $r = -0,538$ ,  $p = 0,169$ ; Stroop inkongruent tid,  $r = -0,339$ ,  $p = 0,411$ ).

**Tabel 3.**

| Test                                  | SCA6-gruppe |       | Kontrolgruppe |       | P, enhalet | Cohen's d |
|---------------------------------------|-------------|-------|---------------|-------|------------|-----------|
|                                       | G'snit      | Sd    | G'snit        | Sd    |            |           |
| Dart                                  | 27.25       | 11.41 | 30.40         | 5.83  | 0.187      | 0.37      |
| Kendte ansigter benævnelse            | 22.75       | 3.01  | 22.90         | 3.96  | 0.465      | 0.04      |
| Kendte ansigter genkendelse           | 26.88       | 1.81  | 25.20         | 2.44  | 0.067      | 0.79      |
| RAVLT total                           | 42.50       | 7.33  | 46.20         | 6.21  | 0.098      | 0.55      |
| RAVLT tab i procent                   | 23.25       | 15.27 | 26.63         | 26.61 | 0.437      | 0.16      |
| RAVLT 30m                             | 8.38        | 2.26  | 9.10          | 3.14  | 0.446      | 0.27      |
| Rey kopi                              | 33.44       | 2.82  | 32.90         | 5.13  | 0.376      | 0.14      |
| Rey 3m                                | 17.56       | 5.94  | 17.45         | 9.30  | 0.312      | 0.01      |
| Rey 30m                               | 17.38       | 5.54  | 16.19         | 10.14 | 0.281      | 0.15      |
| Ordmobilisering, fonologisk           | 11.25       | 4.40  | 15.50         | 6.04  | 0.045      | 0.81      |
| Ordmobilisering, semantisk            | 17.75       | 5.57  | 22.20         | 5.96  | 0.041      | 0.77      |
| SDMT                                  | 33.71       | 8.32  | 42.30         | 8.92  | 0.026      | 1.00      |
| Trails A tid                          | 51.29       | 14.10 | 51.90         | 31.95 | 0.263      | 0.03      |
| Trails B tid                          | 116.43      | 28.03 | 95.80         | 35.67 | 0.086      | 0.65      |
| Bogstav-tal rangordning WAIS3         | 9.13        | 2.10  | 10.50         | 1.27  | 0.065      | 0.81      |
| Blokmønstre tid                       | 31.63       | 11.76 | 26.01         | 12.69 | 0.124      | 0.46      |
| Boston naming                         | 57.25       | 2.05  | 54.70         | 3.59  | 0.076      | 0.90      |
| Stroop kongruent, ukorrigerede_fejl   | .13         | .35   | .25           | .71   | 0.464      | 0.23      |
| Stroop kongruent, korrigerede_fejl    | .25         | .46   | .75           | 1.39  | 0.391      | 0.54      |
| Stroop kongruent, tid                 | 68.75       | 20.20 | 52.13         | 9.16  | 0.052      | 1.13      |
| Stroop inkongruent, ukorrigerede_fejl | 1.50        | 1.77  | .20           | .42   | 0.021      | 1.19      |
| Stroop inkongruent, korrigerede_fejl  | 6.63        | 4.21  | .30           | .48   | 0.000      | 2.70      |
| Stroop inkongruent, tid               | 164.25      | 45.35 | 115.40        | 40.65 | 0.013      | 1.14      |
| IGT AB                                | 32.13       | 9.13  | 29.20         | 9.22  | 0.238      | 0.32      |
| IGT CD                                | 27.88       | 9.13  | 30.80         | 9.22  | 0.238      | 0.32      |
| Emotionssekskanten                    | 16.13       | 3.94  | 17.90         | 2.85  | 0.141      | 0.52      |

### 6.7.3. Diskussion

Undersøgelsen viste, at denne gruppe personer med SCA6 har signifikant forringede resultater i fonologisk og semantisk ordmobilisering; SDMT, og Stroop, inkongruent: ukorrigerede fejl, korrigerede fejl, og tid.

#### Ordmobilisering

En signifikant forringet score i ordmobilisering er i overensstemmelse med resultater fra en del andre undersøgelser både af personer med SCA6 og personer med andre cerebellare lidelser, f.eks. (Suenaga et al., 2008; Richter et al., 2007; Schmahmann & Sherman, 1998). Ordmobilisering anses for at afspejle søgestrategier (Lezak, 1995) og kan derudover siges at involvere evne til initiering af respons; leksikal søgning; genkaldelse og udvælgelse af semantisk viden - og i forbindelse med udvælgelse, en monitorering af fejl, f.eks. kategorielle fejl eller perseverationer; opretholdelse af information i arbejdshukommelsen; opmærksomhed; samt sprogproduktion. Fonologisk ordmobilisering anses for at være mere abstrakt end semantisk ordmobilisering, hvor forsøgspersonen kan støtte sig til en angivet kategori.

Mange af disse delprocesser er afhængig af præfrontal integritet og læsionsstudier viser da også, at læsioner i dorsolateral præfrontal cortex, venstre for fonologisk, og bilateralt for semantisk, er associeret med forringet ordmobilisering (Stuss et al., 1998 i Vaquero et al., 2008). Men denne undersøgelse antyder i tråd med andre, at også cerebellar integritet er nødvendig for normal ordmobilisering - en antagelse, der understøttes af funktionelle billeddannelsesstudier, som ud over aktivering i dorsolateral præfrontal cortex og andre hjernestrukturer, særligt gyrus cingularis anterior, finder aktivering i cerebellum, overvejende i højre side under udførelse af ordmobiliseringsopgaver (Ravnikle et al., 2002; Cabeza & Nyberg, 2000; Petersen et al., 1989).

Der er flere mulige forklaringer på forringet ordmobilisering ved cerebellar skade. Pga. de mange reciproke forbindelser mellem netop dorsolateral præfrontal cortex og cerebellum, kunne forringelsen for det første skyldes krydset cerebello-cerebral diaskese, hvor funktioner medieret af dorsolateral præfrontal cortex, som initiering og hæmning af respons, og genkaldelse af semantisk viden påvirkes af degeneration i cerebellum, som hermed indirekte påvirker evnen til ordmobilisering.

En anden forklaring, der stadig beror på krydset cerebello-cerebellar diaskese kunne hænge sammen med cerebellums formodede rolle i arbejdshukommelse (pp. xx heri), hvor cerebellum antages at indgå i kredsløb, der medierer både artikulatorisk repetition og opdatering af det fonologiske lager. Problemer med ordmobilisering kunne her anskues som et arbejdshukommelsesproblem.

En tredje forklaring, der også har rod i undersøgelser af arbejdshukommelse hos personer med cerebellar skade, men som tildeler cerebellum en direkte rolle, kunne være at cerebellum medierer artikulatoriske fonologiske repræsentationer (Ravizza et al., 2006), og at degeneration af cerebellum således kan skade evnen til at danne disse og herigennem påvirke ordmobiliseringsfærdigheder. Der var dog ingen signifikant korrelation mellem graden af ataksi, herunder taleforstyrrelser, og ordmobiliseringsscore, men derfor kan motoriske vanskeligheder i form af cerebellar dysartri alligevel ikke udelukkes at spille en rolle. Samplestørrelsen var meget lille og eventuelle sammenhænge mellem graden af cerebellar dysartri og ordmobiliseringsscore skal undersøges i større samples.

## SDMT

SDMT anses primært for at være et mål på evne til visuel afsøgning og visuomotorisk integritet (Lezak, 1995), men manuel motorisk hastighed og behændighed bidrager væsentligt til udførelse af denne test (når den ikke udføres med oral respons). Selvom kun én deltager blev udelukket af testen pga. skønnede motoriske vanskeligheder, og selvom der ikke er nogen signifikant korrelation mellem ataksi-score og præstation på denne test, så forekommer det alligevel muligt, at SCA6-gruppens problemer med finmotorik forklarer, at gruppen klarede sig signifikant ringere end kontrolgruppen i denne test. En undersøgelse med et større sample er nødvendig for at udelukke denne mulighed.

## Stroop

Stroop opfattes som et mål på delt opmærksomhed, evne til respons hæmning og koncentration (Lezak, 1995). Forringet præstation i Stroop-testen er traditionelt forbundet med frontallapslæsion og mange funktionelle billeddannelsesundersøgelser har vist aktiveringer af gyrus cingularis anterior og præfrontal korteks under udførelse af denne opgave. En nyere dansk PET-undersøgelse viste dog ingen signifikant aktivering i præfrontal korteks under udførelse af Stroop testen, men i venstre side af gyrus cingularis anterior, venstre supplementær motorisk korteks, bilateralt i cerebellum, højre thalamus, venstre insula og hvid substans i højre frontallap (Ravnkilde et al., 2002).

Gyrus cingularis anterior er kendt for sin rolle i delt opmærksomhed og responsselektion, og aktivering i denne struktur under udførelse af Stroop-testen er helt i overensstemmelse med opgavens krav til disse funktioner. Men hvad med cerebellum?

Degeneration i cerebellum kunne formodes, som i tilfældet med forringet ordmobilisering, at medføre krydset cerebello-cerebral diaskese med reduceret funktionsniveau i gyrus cingularis anterior til følge og dermed forringet præstation på Stroop-testen. Forbindelserne mellem gyrus cingularis anterior og

cerebellum er dog mindre udforsket end forbindelserne mellem dorsolateral præfrontal korteks og cerebellum.

#### Cerebellums modulerende funktion

En direkte rolle for cerebellum i udførelse af opgaver som ordmobilisering, Stroop og SDMT, kunne dog også forklares ved Ito og Ramnanis intern-model teori (pp. xxx heri). Ud fra denne forklaringsmodel antages degeneration i cerebellum at medføre en forringet evne til at danne interne modeller og via fejlsignaler ved diskrepans mellem forventede og faktiske konsekvenser at forudsige og kontrollere output. På denne måde bliver output langsommere, upræcist og uregelmæssigt.

Ordmobilisering, SDMT og Stroop-testen indebærer alle udvælgelse af korrekte svar blandt to eller flere mulige; hæmning af forkert respons, samt styring og monitorering, og udgør på denne måde såkaldte eksekutive funktioner (SDMT ansues dog ikke traditionelt for at afspejle eksekutiv funktion). Netop eksekutive funktioner kunne tænkes at betjene sig af cerebellums modulerende funktion, hvor en automatiseret implicit fejlfindingsfunktion, der hele tiden justerer output, er med til at støtte processer, der kræver bevidst styring. Dette bliver særligt synligt i Stroop-testen, hvor SCA6-gruppen begår forholdsvis mange korrigerede fejl, hvilket kunne opfattes som et tegn på en mangelfuld implicit fejlfindingsproces, så at deltagerne må anvende en bevidst fejlfindingsstrategi, der er langsommere og kræver flere kognitive ressourcer.

#### Andre tests

SCA6-gruppen klarede sig også dårligere end kontrolgruppen i en række andre tests, uden at forskellen opnåede signifikans, herunder i Trail-making B (mental processeringshastighed, visuokonstruktive færdigheder og eksekutiv funktion); bogstav-tal rangordning (arbejdshukommelse); RAVLT, total, (indlæring); benævnelse af kendte ansigter, (hukommelse); og Stroop kongruent, tid (læsehastighed). SCA6 gruppen var dog bedre end kontrolgruppen i Boston Naming (sproglige færdigheder).

Med denne lille samplestørrelse og med flere deltageres homogene genetiske baggrund er der imidlertid et observationsbias, og resultaterne skal efterprøves i et større sample.

### **6.8. Konklusion og perspektivering**

Undersøgelsens resultater er i overensstemmelse med andre undersøgelser af personer med SCA6 (Suenaga et al., 2007; Garard et al., 2008), der også har fundet forringet eksekutiv funktion hos denne gruppe, og selv den omtalte tyske undersøgelse (Globas et al., 2003), der ikke fandt nogen statistisk

signifikant kognitiv forringelse hos personer med SCA6, viste, at netop eksekutiv funktion var lidt ringere end hos kontrolgruppen. Også undersøgelser af mennesker med andre cerebellare lidelser har fundet eksekutiv dysfunktion (Kim et al., 1994; Grafman et al., 1992; Appollonio et al., 1993 i Schmahman & Shermann, 1998; Timmann & Daum, 2007; Bellebaum & Daum, 2007; Baillieux et al., 2008).

Samtidigt er resultaterne i tråd med de fleste deltageres subjektive klager over koncentrationsbesvær, manglende overblik, og problemer med at holde flere bolde i luften samtidigt i hverdagen. Deltagerne klagede ikke over andre kognitive problemer.

At deltagerne ikke klarede sig signifikant ringere i tests inden for andre områder af kognitiv funktion, herunder social kognition, må ifølge antagelsen om topografisk organiserede nerveforbindelser og funktionssystemer reflektere neurodegenerationens lokalisation og omfang. Skanningsstudier og autopsier af personer med SCA6 viser et lidt blandet billede (Sasaki et al., 1998; Subramony et al., 1996; Murata et al., 1998; Butteriss et al., 2007), men alle viser et markant tab af purkinjeceller i vermis, og mindre eller ingen atrofi i de cerebellare hemisfærer. Hvorvidt SCA6 faktisk afficerer ekstra-cerebellare områder er ikke entydigt. Én undersøgelse viser atrofi af pons, nukleus ruber og den midterste pedunkel (Murata et al., 1998), en anden viser ingen ekstra-cerebellar involvering (Butteriss et al., 2007). Under alle omstændigheder synes de cerebellare hemisfærer, som antages at være forbundet med associationskortex og hermed mediere højere ordens kognitive funktioner, kun at være afficeret i ringe grad, hvilket kunne forklare den begrænsede kognitive dysfunktion.

Det er også muligt, at faktorer som sygdommens varighed og den snigende debut spiller en rolle. Deltagerne havde i gennemsnit haft SCA6 i seks år og var 63 år i gennemsnit, og det er dels muligt, at den sene og snigende debut har muliggjort nogen kompensation; dels at neurodegenerationen endnu ikke er så fremskreden, at større områder af cerebellum er ramt og hermed medvirker til forringelser i andre kognitive funktioner. Det kan heller ikke udelukkes, at ekstra-cerebellare områder afficeres ved SCA6 (Murata et al., 1998), at dette kan hænge sammen med sygdommens progression, og kan være forbundet med forekomsten og sværhedsgraden af kognitive forringelser.

Endeligt kunne genetiske forhold spille en rolle med variation mellem danske, tyske og japanske familier.

At netop eksekutiv funktion er forringet antages at afspejle cerebellums mange forbindelser til præfrontal cortex, særligt dorsolateral præfrontal cortex, og forringelsen antages at opstå på grund af krydset cerebello-cerebral diaskese. Det er dog i den forbindelse overraskende, at skannings- og autopsiundersøgelser viser markant atrofi af vermis og ingen eller ringe atrofi af de cerebellare hemisfærer. Undersøgelser har vist (Schmahmann & Sherman, 1998; Levisohn, 2000), at læsioner i vermis er associeret

med både affektive og kognitive forstyrrelser, og at læsioner i hemisfærene blot er associeret med kognitive forstyrrelser. Der var imidlertid ingen tegn på affektiv forstyrrelse hos denne undersøgelses deltagere, fraset let depression hos nogle deltagere, da sygdommen debuttede, og den kognitive forstyrrelse var begrænset til forringet eksekutiv funktion, uden problemer med social kognition. Skanningsresultater af disse deltagere foreligger dog ikke, med undtagelse af én deltager, så lokalisation og omfang af atrofi hos denne gruppe kendes ikke.

Forringet eksekutiv funktion hos denne gruppe personer med SCA6 er endvidere i overensstemmelse med hypotesen om cerebellums generelle modulerende funktion, og kan forklares ved Ito og Ramnanis kontrolteoretiske idé om interne modeller. Eksekutiv funktion indebærer planlægning, styring og monitorering og er afhængig af bl.a. opmærksomhed og arbejdshukommelse. Eksekutiv funktion involverer desuden kontrol og samordning af flere lavere ordens kognitive processer, og kunne derfor tænkes at være særligt afhængig af cerebellums støttende og modulerende funktion. Når cerebellum ikke længere i samme grad kan justere kognitive processer, bliver de langsommere, mere uregelmæssige og uakkurate.

Ordmobilisering, SDMT og Stroop-testen indebærer alle udvælgelse af korrekte svar blandt to eller flere mulige; hæmning af forkert respons, samt styring og monitorering, og kunne derfor tænkes at være særligt afhængig af cerebellums modulerende funktion, hvor en automatiseret implicit fejlfindingsfunktion, der hele tiden justerer output, er med til at støtte processer, der kræver bevidst styring.

Fremtidig forskning kunne undersøge en hypotese om forringet eksekutiv funktion hos personer med cerebellar skade ved anvendelse af flere neuropsykologiske tests eller eksperimenter målrettet undersøgelse af netop denne funktion, sammenlignende skanningsstudier, og inddragelse af personer med kroniske fokale cerebellare skader.

## Litteraturliste

- Ackermann, H., Mathiak, K., Riecker, A. (2007). The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: Clinical and functional imaging data. *The Cerebellum*, 6, 202-123.
- Akshoomoff N.A. & Courchesne, E. (1992). A new role for the cerebellum in cognition. *Behavioral Neuroscience*, 106, 5, 731-738.
- Albus, J.S. (1971). A theory of Cerebellar Function. *Mathematical Bioscience*, 10. 25-61.
- Allen, G. & Buxton, R.B. (1997). Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*, 275, 5308.
- Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Ponto, L.L.B., Watkins, G.L., Hichwa, R.D. (1996). Psychology, Schizophrenia and cognitive dysmetria: A positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 9985-9990.
- Baillieux, H., Verslegers, W., Paquier, P.F., De Deyn, P.P., Marien, P. (2008). Case report: Cerebellar cognitive affective syndrome associated with topiramate. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 110, 496–499.
- Baillieux, H., De Smeta, H.J., Paquier, P.F., De Deyn, P.P., Marien, P. (2008) Review cerebellar neurocognition: Insights into the bottom of the brain. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 110, 763–773.
- Bauman, M.L., Kemper, T.L. (2005). Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23, 183-187.
- Bellebaum, C., Daum, I. (2007). Cerebellar involvement in executive control. *The Cerebellum*, 6, 184-192.
- Ben-Yehudah, G., Guediche, S., Fiez, J.A. (2007). Cerebellar contributions to verbal working memory: beyond cognitive theory. *The Cerebellum*, 6, 193-201.
- Bloedel, J.R. & Bracha, V. (1998). Current Concepts of Climbing Fiber Function. *The Anatomical Record (New Anat.)* 253, 118-126.
- Bloedel, J.R. (1987). The Cerebellum and Memory Storage Source. *Science, New Series*, 238, 4834, 1728-1729.
- Bracha, V., Zhao, L., Wunderlich, D.A., Morrissy, S.J., Bloedel, J.R. (1997). Patients with cerebellar lesions cannot acquire but are able to retain conditioned eyeblink reflexes. *Brain* 120, 1401–1413.
- Bracha, V., Zhao, L., Irwin, K.B., Bloedel, J.R. (2000). The human cerebellum and associative learning: dissociation between the acquisition, retention and extinction of conditioned eyeblinks. *Brain Research* 860, 87-94.
- Bracha, V., Zbarska, S., Parker, K., Carrel, A., Zenitsky, G., Bloedel, J.R. (in press). The Cerebellum and eye-blink conditioning: learning versus network performance hypotheses. 1-10.
- Braitenberg, V. (2002). In defence of the cerebellum. *Annals of New York Academy of Sciences*, 978. 175-183.
- Brusse, E., Maat-Kievit, J.A., van Swieten, J.C. (2007). Review Diagnosis and management of early- and late-onset cererbellar ataxia. *Clin Genet*, 71, 12-24.
- Butteriss, D., Chinnery, P., Birchall, D. (2005). Radiological characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *The British Journal of Radiology*, 78, 694-696.



- Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Klockgether, T., Zühlke, C., Daum, I., Dichgans, J. (2003). Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol*, 250, 207–211.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2002). Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. *Journal of Cognitive Neuroscience* 12, 1, 1-47.
- Catani, M., Jones, D.K., Daly, E., Embiricos, N., Deeley, Q., Pugliese, L., Curran, S., Robertson, D., Murphy, D.G.M. (2008). Altered cerebellar feedback projections in Asperger syndrome. *NeuroImage*, 41, 1184-1191.
- Chen, S.H.A. & Desmond, J.E. (2005). Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *Neuroimage*, 24, 332-338.
- Collinson, S.L., Anthonisz, B., Courtenay, D., Winter, C. (2006). Frontal Executive Impairment Associated With Paraneoplastic Cerebellar Degeneration: A Case Study. *Neurocase*, 12, 350-354.
- Courchesne, E. & Allen, G. (1997). Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. *Learning & Memory*, 4, 1-35.
- D'Adamo, M.C., Imbrici, P., Pessia, M. (2002). Episodic ataxias as ion channel diseases. In Manto, M.U. & Pandolfo, M. (Eds.) *The cerebellum and its Disorders* (pp. 562-572). Cambridge University Press.
- Daum, I., Ackermann, H., Schugens, M.M., Reimold, C., Dichgans, J., Birbaumer, N. (1993). The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behavioural Neuroscience*. 107, 3, 411-419.
- Daum, I., Schugens, M.M., Ackermann, H., Lutzenberger, W., Dichgans, J., Birbaumer, N. (1993). Classical conditioning of cerebellar lesions in humans. *Behavioural Neuroscience*. 107, 3, 748-756.
- Daum, I. & Ackermann, H. (1995). Cerebellar contributions to cognition. *Behavioural Brain Research*, 67, 201-210.
- Desmond, J.E. (2001). Cerebellar involvement in cognitive function: evidence from neuroimaging. *International Review of Psychiatry*, 13, 283-294.
- Dum, R.P. & Strick, P.L. (2003). An Unfolded Map of the Cerebellar Dentate Nucleus and its Projections to the Cerebral Cortex. *Neurophysiology* 89, 634–639.
- Eccles, J.C., Ito, M., Szentagothai, J. (1968). *The cerebellum as a neuronal machine* pp. 188-204, pp. 300-315. Berlin, Springer.
- Exner, C., Weniger, G., Irle, E. (2004). Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. *Neurology*, 63, 11, 2132-5.
- Fiez, J.A. (1996). Cerebellar Contributions to Cognition. *Neuron*, 16, 13-15.
- Fitzpatrick, L.E., Jackson, M., Crowe, S.F. (2008). Review: The relationship between alcoholic cerebellar degeneration and cognitive and emotional functioning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32, 466-485.
- Frank, B., Schoch, B., Hein-Kropp, C., Höve, M., Gizewski, E.R., Karnath, H., Timmann, D. (2008). Aphasia, neglect and extinction are no prominent clinical signs in children and adolescents with acute surgical cerebellar lesions. *Exp Brain Res*. 184, 511-519.
- Frank, B., Schoch, B., Richter, S., Frings, M., Karnath, H., Timmann, D. (2007). Cerebellar lesion studies of cognitive function in children and adolescents – limitations and negative findings. *The Cerebellum*, 6, 242-253.
- Frontali, M., Jodice, C. (2002). Spinocerebellar ataxia type 6. In Manto, M.U. & Pandolfo, M. (Eds.) *The cerebellum and its Disorders* (pp. 451-458). Cambridge University Press.

- Garrard, P., Martin, N.H., Giunti, P., Cipolotti, L. (2008). Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia. A preliminary characterization. *Journal of Neurology*, 255, 398–405.
- Glickstein, M. (2006). Thinking about the Cerebellum. *Brain*, 129, 288-292.
- Globas, C., Bösch, S., Zühlke, Ch., Daum, I., Dichgans, Bürk, J.K. (2003). The cerebellum and cognition. Intellectual function in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Journal of Neurology*, 250, 1482–1487.
- Gowen, E. & Miall, R.C. (2007). The cerebellum and motor dysfunction in neuropsychiatric disorders. *The Cerebellum*, 6, 268-279.
- Gross-Tsur, V., Ben-Bashat, D., Shalev, R.T., Levav, M., Sira, L.B. (2006). Evidence of a developmental cerebello-cerebral disorder. *Neuropsychologia* 44, 2569–2572.
- Haarmeier, T., Thier, P. (2007). The attentive cerebellum – myth or reality? *The Cerebellum*, 6, 177-183.
- Hendelman, W. J. (2006). *Atlas of Functional Neuroanatomy* pp. 30-31, pp. 146-155. Taylor & Francis Group.
- Holmes, G. (1922). Clinical symptoms of cerebellar disease and their interpretation, lectures I & II. *The Lancet*, Vol, 1, 142-153.
- Honjo, K., Ohshita, T., Kawakami, H., Naka, H., Imon, Y., Maruyama, H., Mimori, Y., Matsumoto, M. (2004). Quantitative Assessment of Cerebral Blood Flow in Genetically Confirmed Spinocerebellar Ataxia Type 6. *Arch. Neurol.* 61, 933- 937.
- Ito, M. (1989). Long-term depression. *Annual Review of Neurosciences*, 12, 85-112.
- Ito, M. (1997). Cerebellar microcomplexes. I Schmähmann, J.D. (Red). *The Cerebellum and Cognition, International Review of Neurobiology*, Vol, 41, pp.475-486.
- Ito, M. (2005). Bases and implications of learning in the cerebellum- adaptive control and internal model mechanism. *Progress in Brain Research*, 148, 95-109.
- Ito, M. (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nature Reviews, Neuroscience*, 9, 304-313.
- Ivry, R.B. (1997). Cerebellar Timing Systems. I Schmähmann, J.D. (Red). *The Cerebellum and Cognition, International Review of Neurobiology*, Vol, 41 pp. 556-571.
- Ivry, R.B. & Spencer, R.M.C. (2004). The neural representation of time. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 225–232.
- Kawai, Y., Suenaga, M., Watanabe, H., Ito, M., Kato, K., Kato, T., Ito, K., Tanaka, F., Sobue, G. (2008). Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6. *Journal of the Neurological Sciences*, 271, 68–74.
- Kelly, T.M., Cuo, C.C., Bloedel, J.R. (1990). Classical conditioning of the eyeblink reflex in the decerebrate-decerebellate rabbit. *Behavioral Brain Research*, 38, 7-18.
- Kelly, R.M. & Strick, P.L. (2003). Cerebellar Loops with Motor Cortex and Prefrontal Cortex of a Nonhuman Primate. *The Journal of Neuroscience*, 23, 23, 8432-8444.
- Kern, J.K. (2003). Review article - Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Brain & Development*, 25, 377-382.

- Kim, S.G., Ugurbil, K., Strick, P.L. (1994). Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science*, 265, 949-951.
- Konarski, J.Z., McIntyre, R.S., Grupp, L.A., Kennedy, S.H. (2005). Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? *J Psychiatry Neurosci* 30, 3, 178-186.
- Lavond, D.G., Lincoln, J.S., McCormick, D.A., Thompson, R.F. (1984). Effect of bilateral lesions of the dentate and interpositus cerebellar nuclei on conditioning of heart rate and nictitating membrane/eyelid responses in the Rabbit. *Brain Research*, 305, 323-330.
- Leggio, M.G., Tedesco, A.M., Chiricozzi, F.R., Clausi, S., Orsini, A., Molinari, M. (2008). Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. *Brain*, 131, 1332-1343.
- Leiner, H.C. Leiner, A.L., Dow, R.S. (1986). Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behavioral Neuroscience*, 100, 4, 443-454.
- Leiner, H.C. Leiner, A.L., Dow, R.S. (1987). Cerebro-cerebellar learning loops in apes and humans. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 8, 425-436.
- Leiner, H.C. Leiner, A.L., Dow, R.S. (1991). The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive and language skills. *Behavioral Brain Research*, 44, 113-128.
- Leiner, H.C., Leiner, A.L., Dow, R.S. (1993). Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends in Cognitive Neuroscience*, 16, 11, 444-447.
- Leiner, H.C. & Leiner, A.L. (1997). How Fibers Subserve Computing Capabilities: Similarities between Brains and Machines. I Schmahmann, J.D. (Red). *The Cerebellum and Cognition, International Review of Neurobiology, Vol, 41*, pp. 536- 551.
- Levisohn, L., Cronin-Colomb, A., Schmahmann, J.D. (2000). Neuropsychological consequences of tumor resection in children. Cerebellar Cognitive Affective Syndrome in a paediatric population. *Brain*, 123, 1041-1050.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (pp. 373-376; pp. 379-381; pp. 544-548). Oxford University Press.
- Manto, M.U. (2005). The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum*, 4, 2-6.
- Marien, P., Engelborghs, S., Fabbro, F., De Deyn, P.P. (2001). The Lateralized Linguistic Cerebellum: A Review and a New Hypothesis. *Brain and Language*, 79, 580-600.
- Marien, P., Baillieux, H., De Smet, H.J., Engelborghs, S., Wilssens, I., Paquiera, P., De Deyn, P.P. (in press). Cognitive, linguistic and affective disturbances following a right superior cerebellar artery infarction: A case study. *Cortex*, 1-10.
- Margolis, R.L. (2006). Psychiatry of the Cerebellum. I Jeste, D.V. & Friedman, J.H. (Eds). *Current Clinical Neurology: Psychiatry for Neurologists*, (pp. 241-254) Totowa, NJ, Humana Press.
- Marr, D. (1969). A Theory of Cerebellar Cortex. *Journal of Physiology*, 202, 437-470.
- Mauk, M.D., Medina, J.F., Nores, W.L., Ohyama, T. (2000). Cerebellar function: Coordination, learning or timing? *Current Biology*, 10, 522-525.
- Middleton, F.A., Strick, P.L. (1997). Cerebellar Output Channels. I Schmahmann, J.D. (Red). *The Cerebellum and Cognition, International Review of Neurobiology, Vol, 41* pp. 61-79.
- Middleton, F.A., Strick, P.L. (2001). Cerebellar Projections to the Prefrontal Cortex of the Primate *The Journal of Neuroscience*, 21, 2, 700-712.

Molinari, M., Leggio M.G., Solida, Ciorra, R., Misciagna, S., Silveri, M.C., Petrosini, L. (1997). Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain*, 120, 1753-1762.

Molinari, M. & Leggio, M.G. (2007). Cerebellar information processing and visuospatial functions. *The Cerebellum*, 6, 214-220.

Murata, Y., Kawakami, H., Yamaguchi, S., Nishimura, M., Kohriyama, T., Ishizaki, F., Matsuyama, Z., Mimori, Y., Nakamura, S. (1998). Characteristic Magnetic Resonance Imaging Findings in Spinocerebellar Ataxia 6. *Arch. Neurol.* 55, 1348-1352.

Nolte, J. (2002). *The Human Brain – an introduction to its functional anatomy*, 5. Udgave, pp. 486-509. Mosby Inc.

Ohyama, T., Nores, W.L., Murphy, M., Mauk, M.D. (2003). What the cerebellum computes. *Trends in Neurosciences*, 26, 4, 222-227.

Paulson, H. (2002). Yet another spinocerebellar ataxia – will it ever end? *The Lancet Neurology*, 1.

Paulson, H. & Ammache, Z. (2001). Ataxia and hereditary Disorders. I Hurtig, H.I. & Stern, M.B. *Neurological Clinics – Movement Disorders*. Vol. 19. 3. W.B. Saunders Company. PP. 759-783.

Paulus, K.S., Magnano, I., Conti, M., Galistu, P., D'Onofrio, M., Satta, W., Aiello, I. (2004). Pure post-stroke cerebellar cognitive affective syndrome: a case report. *Neurol Sci*, 25, 220-224.

Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M., Raichle, M.E. (1989). Positron Emission Tomographic Studies of the Processing of Single Words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1,2,153-170.

Picard, H., Amado, I., Mouchet-Mages, S., Olie, J-P., Krebs, M-O. (2008). The Role of the Cerebellum in Schizophrenia: an Update of Clinical, Cognitive, and Functional Evidences. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 1, 155–172.

Ramnani, N., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Richter, M.C., Pinski, M.A., Andersson, J.L.R., Rudebeck, P., Ciccarelli, O., Richter, W., Thompson, A.J., Gross, C.G., Robson, M.D., Kastner, S., Matthews, P.M. (2006). The Evolution of Prefrontal Inputs to the Cortico-pontine System: Diffusion Imaging Evidence from Macaque Monkeys and Humans. *Cerebral Cortex*, 16, 811–818.

Ramnani, N. (2006). The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 511-522.

Rapoport, M., van Reekum, R., Mayberg, H. (2000). The Role of the Cerebellum in Cognition and Behaviour: A Selective Review. *Journal of Clinical Neurosciences*, 12,2, 193-198.

Ravizza, S.M., McCormick, C.A., Schlerf, J.E., Justus, T., Ivry, R.B., Fiez, J.A. (2006). Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain*, 129, 306-320.

Ravnkilde, B., Videbeck, P., Rosenberg, R., Gjedde, A., Gade, A. (2002). Putative Tests of Frontal Lobe Function: A PET-Study of Brain Activation During Stroop's Test and Verbal Fluency. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 4, 534-547.

Raymond, J.L., Lisberger, S.G., Mauk, M.D. (1996). The Cerebellum: A Neuronal Learning Machine? *Science, New Series*, 272, 5265, 1126-1131.

Richter, S., Kaiser, O., Hein-Kropp, C., Dimitrova, A., Gizewski, E., Beck, A., Aurich, V., Ziegler, W., Timmann, D. (2004). Preserved verb generation in patients with cerebellar atrophy. *Neuropsychologia*, 42, 1235-1246.

Richter, S., Gerwig, M., Aslan, B., Wilhelm, H., Schoch, B., Dimitrova, A., Gizewski, E.R., Ziegler, W., Karnath, H., Timmann, D. (2007). Cognitive functions in patients with MR-defined chronic focal cerebellar lesions. *Journal of Neurology*, 254, 1193-1203.

Robertson, P.L., Muraszko, K.M., Holmes, E.J., Sposto, R., Packer, R.J., Gajjar, A., Dias, M.S., Allen, J., Children's Oncology Group. (2006). Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *Journal of Neurosurgery*, 106, 6, 444-451.

Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E., Lang, A.E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111, 941-959.

Sasaki, H., Kojima, H., Yabe, I., Tashiro, K., Hamada, T., Sawa, H., Hiraga, H., Nagashima, K. (1998). Neuropathological and molecular studies of spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Acta Neuropathol* 95, 199-204.

Schlerf, J.E., Spencer, R.M.C., Zelaznik, H.N., Ivry, R.B. (2007). Timing of rhythmic movements in patients with cerebellar degeneration. *The Cerebellum*, 6, 221-231.

Schmahmann, J.D. (1991). An Emerging Concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch. Neurol*, 48, 1178-1187.

Schmahmann, J.D., Weilburg, J.B., Sherman, J.C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *The Cerebellum*, 6, 254-267.

Schmahmann, J.D. & Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121, 561-579.

Schmahmann, J.D. (2004). Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16, 367-378.

Schmahmann, J.D. & Pandya, D.P. (1995). Prefrontal cortex projections to the basilar pons in the rhesus monkey: implications for the cerebellar contribution to higher function. *Neuroscience Letters*, 199, 175-178.

Schmahmann, J.D. & Pandya, D.N. (2008). Special issue: Original article Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrocerebellar systems. *Cortex*, 44, 1037-1066.

Schutter, D.J.L.G. & van Honk, J., (2005). The cerebellum on the rise in human emotion. *The Cerebellum*, 4, 290-294.

Shin, J.C. & Ivry, R.B. (2003). Spatial and Temporal Sequence Learning in Patients with Parkinson's Disease or Cerebellar Lesions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15: 8, 1232-1243.

De Smet, H.J., Baillieux, H., De Deyn, P.P., Mariën, P., Paquier, P. (2007). The Cerebellum and Language: The Story So Far. *Folia Phoniatr Logop*, 59, 165-170.

Sotelo, C. (2003). Viewing the Brain through the masterhand of Ramon Y Cajal. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 71-76.

Sotelo, C. (2008). Viewing the Cerebellum through the eyes of Ramon Y Cajal. *Cerebellum*, 7, 517-522.

Steinlin, M. (2007). The cerebellum in cognitive processes: Supporting studies in children. *The Cerebellum*, 6, 237-241.

Soong, B. & Paulson, H. L. (2007). Spinocerebellar ataxias: an update. *Current Opinion in Neurology*, 20, 4, 438-446.

Stoodley, C.J. & Schmahmann, J.D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 44, 489-501.

- Suenaga, M., Kawai, Y., Watanabe, H., Atsuta, N., Ito, M., Tanaka, F., Katsuno, M., Fukatsu, H., Naganawa, S., Sobue, G. (2008). Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 496–499.
- Tavano, A., Grasso, R., Gagliardi, C., Triulzi, F., Bresolin, N., Fabbro, F., Borgatti, R. (2007). Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain*, 130, 2646-2660.
- Thach, W. T. (2007). On the mechanism of cerebellar contributions to cognition. *The Cerebellum*, 6, 163-167.
- Thompson, R.F. (1986). The Neurobiology of Learning and Memory. *Science, New Series*, 233, 4767, 941-947.
- Thompson, R.F. (1987). The Cerebellum and Memory Storage. *Science, New Series*, 238, 4834, 1729-1730.
- Thompson, R.F., Bao, S., Chen, L., Cipriano, B.D., Grethe, J.S., Kim, J.J., Thompson, J.K., Tracy, J.A., Weninger, M.S., Krupa, D.J. (1997). Associative learning. I Schmahmann, J.D. (Red). *The Cerebellum and Cognition, International Review of Neurobiology, Vol, 41* pp. 152-189.
- Timmann, D., Drepper, J., Maschke, M., Kolb, F.P., Böring, D., Thilmann, A.F., Diener, H.C. (2002). Motor deficits cannot explain impaired cognitive associative learning in cerebellar patients. *Neuropsychologia*, 40, 788-800.
- Timmann, D. & Daum, I. (2007). Cerebellar contributions to cognitive functions: A progress report after two decades of research. *The Cerebellum*, 6, 159-162.
- Vaquero, E., Gómez, C.M., Quintero, E.A., González-Rosa, J.J., Márquez, J. (2008). Research Differential prefrontal-like deficit in children after cerebellar astrocytoma and medulloblastoma tumor. *Behavioral and Brain Functions*, 4, 18.
- Vokaer, M., Bier, J.C., Elinx, S., Claes, T., Paquier, P., Goldman, S., Bartholomé, E.J., Pandolfo, M. (2002). The cerebellum may be directly involved in cognitive functions. *Neurology*, 58, 967-970.
- Voogd, J. & Glickstein, M. (1998). The Anatomy of the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 9, 307-312.
- Wells, E.M., Walsh, K.S., Khademian, Z.P., Keating, R.F., Packer, R.J. (2008). The cerebellar mutism syndrome and its relation to cerebellar cognitive function and the cerebellar cognitive affective disorder. *Developmental disabilities research reviews*, 14, 221-228.
- Zhuchenko, O., Bailey, J., Bonnen, P., Ashizawa, T., Stockton, D.W., Amos, C., Dobyns, W.B., Subramony, S.H., Zoghby, H.Y., Lee, C.C. (1997). Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the  $\alpha 1a$ - voltage-dependent calcium channel. *Nature Genetics*, 15, 62-68.
- Åhsgren, I., Baldwin, I., Goetzinger-Falk, C., Erikson, A., Flodmark, O., Gillberg, C. (2005). Ataxia, autism, and the cerebellum: a clinical study of 32 individuals with congenital ataxia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47, 193-198.