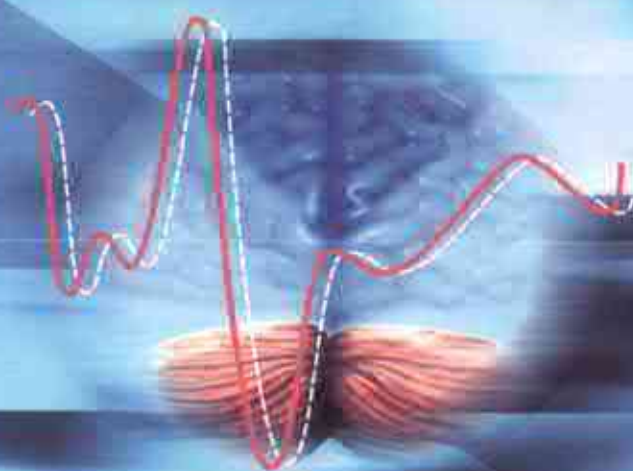


VICTOR LACUSTA



# CEREBELUL ȘI FUNCȚIILE COGNITIVE

693809  
2.23

VICTOR LACUSTA

# CEREBELUL ȘI FUNCTIILE COGNITIVE

693809  
Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”  
Biblioteca Științifică Medicină *sl*

Chișinău, 2010

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Aprobat în cadrul Consiliului Științific al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie din  
16.04. 2010, proces-verbal nr. 4.

Lector: *Ala Rusnac*

Machetare computerizată: *Mihaela Litovcenco*

Coperta: *Anghelina Maslikov*

În monografie sunt analizate și sistematizate datele din literatură și rezultatele obținute de autor privind rolul cerebelului în realizarea funcțiilor cognitive (atenția, memoria și procesele de învățare, limbajul și gândirea). Sunt descrise particularitățile funcțiilor cognitive la pacienți cu diferite afecțiuni cerebelare (malformații, ataxii, infarcte, tumori) în funcție de localizarea și lateralizarea afectării cerebelare. Autorul propune clasificarea sindroamelor cognitiv-afective la copii cu tumori cerebelare și descrie particularitățile clinice și neuropsihologice ale acestora. Sunt oglindite unele aspecte neurofiziologice și dinamica dereglărilor cognitiv-afective survenite ca urmare a intervențiilor neurochirurgicale (tumori cerebelare), aplicării farmacoterapiei cu includerea nootropilor și micropolarizării transcraniene cerebello-cerebrale.

Monografia este adresată specialiștilor din domeniul neurologiei cognitive, neurofiziologiei și psihologiei.

**Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții**

**Lacusta, Victor**

**Cerebelul și funcțiile cognitive** / V. Lacusta; Acad. de Științe a Moldovei, Inst. de Fiziologie și Sanocreatologie; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". - Ch.: "Elena-VI" SRL, 2010. - 220 p.

Bibliogr.: p. 175-219.

ISBN 978-9975-106-02-3.

611.817:616.831.7

# Cuprins

<b>Cuvânt-înainte</b> .....	5
<b>I. Anatomia, histofiziologia și conexiunile neuronale ale cerebelului</b> .....	8
I.1. Structurile anatomice ale cerebelului .....	8
I.2. Scoarța cerebelului. Organizarea structurală și histofiziologia .....	13
I.3. Organizarea structural-funcțională și conexiunile neuronale ale cerebelului ..	24
<b>II. Sistemele neurotransmițătoare ale cerebelului</b> .....	34
II.1. Neuromediatorii de bază .....	34
II.2. Interacțiunea neuromediatorilor .....	37
<b>III. Sistemele neurofiziologice antagoniste cu participarea cerebelului</b> .....	40
III.1. Sistemele neuronale de reglare a ciclului somn/veghe .....	40
III.2. Sistemele neuronale de reglare a foamei și a aportului de hrană .....	43
III.3. Sistemele neuronale emoțiogene/antiemoțiogene .....	44
III.4. Sistemele neuronale proconvulsive/anticonvulsive .....	49
III.5. Sistemele neuronale nociceptive/antinociceptive .....	52
<b>IV. Metode electrofiziologice de studiere a funcțiilor cognitive</b> .....	54
IV.1. Variația contingentă negativă .....	54
IV.2. Potențiale evocate cognitive P300 .....	56
IV.3. EEG-tridimensională .....	61
IV.4. Stimularea magnetică transcraniană .....	70
<b>V. Cerebelul și reglarea funcțiilor motorii</b> .....	76
V.1. Locomoția și controlul sensoriomotor .....	76
V.2. Cerebelul și procesele <i>time-keeping</i> -ului .....	82
<b>VI. Cerebelul și reglarea funcțiilor cognitive (coautor Litovcenco A.)</b> .....	85
VI.1. Atenția .....	85
VI.2. Memoria și procesele de învățare .....	88
VI.3. Limbajul și gândirea .....	97

<b>VII. Dereglările cognitiv-afective în afectarea cerebelului</b>	
<i>(coautor Litovcenco A.)</i> .....	104
VII.1. Malformațiile cerebelare .....	104
VII.2. Ataxiile spinocerebeloase .....	107
VII.3. Infarctele cerebelare .....	115
VII.4. Tumorile cerebelare .....	118
<b>VIII. Localizarea, volumul și lateralizarea afectării cerebelului</b>	
<i>(coautor Litovcenco A.)</i> .....	137
VIII.1. Localizarea și volumul afectării .....	137
VIII.2. Lateralizarea afectării .....	140
<b>IX. Dinamica dereglărilor cognitiv-afective în afectarea cerebelului</b>	
<i>(coautor Litovcenco A.)</i> .....	149
IX.1. Factorii care influențează dinamica dereglărilor motorii și cognitiv-afective .....	149
IX.2. Dinamica dereglărilor cognitiv-afective la copii cu tumori cerebelare sub influența tratamentului chirurgical și conservativ .....	152
<b>X. Micropolarizarea transcraniană direcționată și funcțiile cognitive</b> .....	160
X.1. Micropolarizarea transcraniană (dinamica funcțiilor cognitive și mecanismele neurofiziologice) .....	160
X.2. Micropolarizarea cerebello-corticocerebrală .....	167
<i>Bibliografie</i> .....	175

## Cuvânt-înainte

Monografia academicianului Victor Lacusta, pe care am onoarea s-o prezint, analizează cunoștințele contemporane privind structura, funcția și patologia uneia dintre cele mai importante structuri ale sistemului nervos central – cerebelul. O deosebită atenție se acordă estimării rolului enigmatic al acestuia în asigurarea activității cognitive.

Deși istoria studiilor fiziologice ale cerebelului a început odată cu presupunerea lui Galenus privind posibila condiționare între cerebel și locomoție, această structură a creierului rămâne a fi studiată insuficient. În anul 1809 Rolando a descris semnele de pierdere a echilibrului *fără modificarea activității intelectuale* în afectarea cerebelului. Pe parcursul unei perioade lungi s-a considerat că cerebelul contribuie la secvențializarea, supravegherea și corectarea permanentă a activităților motorii declanșate. Grație investigațiilor academicianului rus L. Orbeli s-a demonstrat că cerebelul are un rol deosebit și în realizarea altor funcții, în special a celor adaptiv-trofice. Ulterior a fost stabilită semnificația cerebelului în realizarea altor activități nonmotorii – orientarea în spațiu, modularea funcțiilor vegetative, stresului emoțional, reglarea ciclului somn-veghe etc. Pe cale experimentală s-a demonstrat existența sistemelor funcționale cortico-nucleare cerebelare, care interacționează cu sistemele extracerebelare, formând sisteme neuronale complexe de reglare a funcțiilor motorii și nonmotorii. Au fost elaborate diferite concepții, modele și teorii cu privire la funcțiile integrative ale cerebelului: modelul Braitenberg-Onesto (1960), modelul Marr (1969), teoriile lui Albus J.C. (1971), Eccles J.C. (1977) și Ito M. (1977).

Anii '70 ai secolului XX au pus începutul investigațiilor multilaterale referitoare la rolul cerebelului în activitatea psihică și cognitivă. La primele etape, o contribuție importantă pentru înțelegerea mai profundă a rolului cerebelului în realizarea funcțiilor psihoemoționale și cognitive a adus-o metoda de extirpare a cerebelului sau a diferitor porțiuni anatomice ale acestui organ (date confirmate și de experiența neurochirurgicală). Concomitent a fost acumulat un material bogat clinic cu privire la pacienții cu afecțiuni cerebelare la care dereglările motorii se asociau cu semne patologice în sfera cognitivă și totodată privind diferite maladii cu dereglări psihoemoționale și cognitive (schizofrenie, autism, depresie bipolară etc.), care se asociau cu modificări cerebelare nu numai funcționale, dar și microstructurale sau degenerative.

Apariția metodelor noi de investigații neurofiziologice (potențiale evocate, PET, fMRI, SPECT, fNIRS etc.) a declanșat o adevărată explozie a investigațiilor privind modificările funcționale ale creierului în general și cerebelului în particular în timpul aplicării testelor neuropsihologice cognitive. Progresul neuropsihologiei cu elaborarea metodelor și tehnologiilor sensibile a oferit posibilitatea de a evidenția particu-

laritățile cantitative și calitative ale funcțiilor cognitive la nivel clinic și subclinic în corelare cu datele obținute prin metodele de neurovizualizare.

O contribuție considerabilă la înaintarea viziunilor noi referitoare la funcțiile cerebelului aduce neurocibernetica (se studiază modulele cerebelare, care după principiul de organizare se aseamănă cu microcomplexele computerului – *the cerebellum as a neuronal machine*). Se demonstrează că procesele informaționale care decurg cu participarea cerebelului depind mai mult nu de modalitatea informației, ci de caracterul conexiunilor neuronale cerebello-extracerebelare. Descoperirea tipurilor noi de neuroni (celule unipolare în formă de perie, celule în formă de candelabru) a schimbat atât schema clasică a interrelațiilor neuronale în cerebel, cât și viziunile referitoare la funcțiile lui integrative, inclusiv cele cognitive. Actualmente se consideră că cerebelul nu poate fi privit numai ca un sistem informațional (*mașină neuronală logică*) – acest organ pe parcursul vieții se perfecționează, acumulează experiență, devine mai performant.

În baza celor expuse devine clar de ce elucidarea rolului cerebelului în activitatea integrativă a devenit una din problemele majore ale neurofiziologiei.

Este firesc că autorul și-a axat atenția în primul rând asupra analizei și sintezei informației acumulate în ultimii ani, în perioada „revoluției cerebelare” privind rolul cerebelului în activitatea cognitivă, și anume: rolul structurilor cerebelloase în realizarea funcțiilor cognitive (atenția, memoria, gândirea, limbajul, procesele de învățare etc.); descrierea și sistematizarea dereglărilor cognitive în diferite afecțiuni cerebelloase (hipoplazie, infarct, procese tumorale etc.); evidențierea semnelor clinice distinctive în funcție de localizarea și lateralizarea procesului patologic. O înțelegere mai profundă a acestor fenomene este posibilă în baza sistematizării datelor din literatură referitoare la organizarea morfofuncțională și histofiziologia cerebelului, conexiunile neuronale ale cerebelului cu alte structuri cerebrale, rolul neuromediatorilor în funcționarea cerebelului. Pentru elucidarea unor aspecte neurofiziologice privind participarea cerebelului în realizarea unor funcții cognitive și psihoemoționale autorii aduc și date clinico-experimentale proprii (potențiale evocate cognitive, EEG-tridimensională, stimularea magnetică transcraniană, micropolarizarea cerebello-corticocerebrală).<sup>\*</sup>

Sistematizând literatura de specialitate și rezultatele proprii, autorii caută răspuns la unele întrebări importante, cum ar fi: este oare cerebelul o parte componentă determinantă a sistemelor cerebrale implicate în reglarea proceselor cognitive sau el este o stație intermediară de transmisie și joacă un rol auxiliar; care sunt mecanismele de reglare a funcțiilor cognitive și psihoemoționale cu participarea cerebelului; care sunt relațiile dintre funcțiile motorii, psihoemoționale și cognitive în afectarea cerebelului; care este structura clinică și criteriile de diferențiere a sindroamelor cognitiv-afective

---

<sup>\*</sup> Investigațiile clinico-experimentale s-au realizat în Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe a Moldovei, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Clinica Medicină Alternativă și Neurologie Cognitivă „Neuronova” (Chișinău).

cerebelare; care este dinamica funcțiilor cognitive sub influența tratamentului.

Lucrarea reprezintă un studiu interdisciplinar în domeniul fiziologiei și neurologiei cognitive cu aspecte teoretice și aplicative.

*Teodor Furdui*, academician, profesor universitar, Om Emerit,  
Prim-vicepreședinte al Academiei de Științe a Moldovei



# I. Anatomia, histofiziologia și conexiunile neuronale ale cerebelului

## I.1. Structurile anatomice ale cerebelului

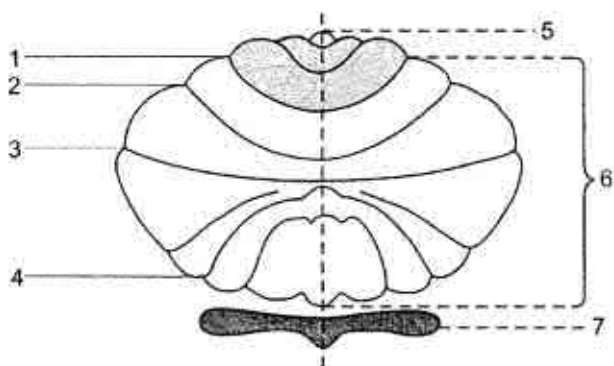
Istoria studierii cerebelului datează din perioada antică. Totuși, abia la începutul secolului XX au apărut primele concepții referitoare la organizarea structurală a cerebelului [Bolk, 1906]. Principala eroare în aceste încercări era că diferite structuri ale cerebelului erau privite ca independente. Abia în anii '40-50 ai secolului XX a apărut o clasificare anatomică a cerebelului, care este valabilă și astăzi [Larsell, 1947].

Cerebelul este situat în partea posterioară a cutiei craniene, în fosele occipitale cerebelare, dedesubtul cortului cerebelar, o prelungire a durei mater. Denumirea de creierăș provine de la asemănarea cu creierul mare: divizarea suprafeței în șanțuri și circumvoluții; la suprafață găsim un strat de substanță cenușie (scoarța), iar în interior o masă de substanță albă, în mijlocul căreia se află nucleii cenușii subcorticali; sunt prezente, de asemenea, fibre de proiecție, de conexiuni corticosubcorticale și de reprezentări corticale ale periferiei.

Ca formă, cerebelul este ovoid, turtit vertical, cu axa mare în sens transversal (diametrul transversal este de aproximativ 10 cm, sagital – 6 cm, vertical – 4 cm). Se evidențiază trei fețe ale cerebelului: superioară, în raport cu cortul cerebelului; inferioară, în raport cu fosele cerebeloase ale occipitalului; anterioară, în raport cu fața posterioară a trunchiului cerebral.

Cerebelul are o greutate de aproximativ 120-150 grame, reprezentând a opta parte din greutatea totală a creierului. Suprafața cerebelului măsoară aproximativ 1000 cm<sup>2</sup>, din care doar 15-20 % sunt vizibile macroscopic [Braitenberg, Atwood, 1958]. Cerebelul conține mai mult de jumătate din toți neuronii sistemului nervos central [Motavkin, 2003] și ocupă o poziție-cheie în organizarea morfologică a encefalului, având masa de 10% și suprafața de 38% din masa și respectiv suprafața totală a encefalului [Kalinichenko, Motavkin, 2005]. Suprafața cerebelului este brăzdată de o serie de șanțuri, unele mai lungi și mai adânci (aproximativ 22 mm), care dau naștere la lobi și lobuli, altele mai scurte și mai superficiale (aproximativ 3-6 mm), care delimitează circumvoluțiunile. Cei trei lobi ai corpului cerebelos sunt delimitați de fisuri – fisura primară între lobul anterior și cel mijlociu și fisura piramidală între lobul mijlociu și lobul posterior (fig. 1, 2).

Cerebelul poate fi împărțit în trei regiuni – vermisul și cele două emisfere cerebeloase. Vermisul este o structură mediană nepereche, care are un diametru de 4 cm. Numele de vermis a fost dat de Galen, el având un aspect de vierme, cu circumvoluțiuni transverse inelare.



**Figura 1.** Schema fisurilor cerebeloase și diviziunea filogenetică a cerebelului.

- 1 – fisura primară; 2 – fisura posterosuperioară; 3 – fisura orizontală;  
4 – fisura piramidală; 5 – lobul anterior (paleocerebelul); 6 – lobul posterior (neocerebelul); 7 – lobul floclonodular (arhicerebelul).

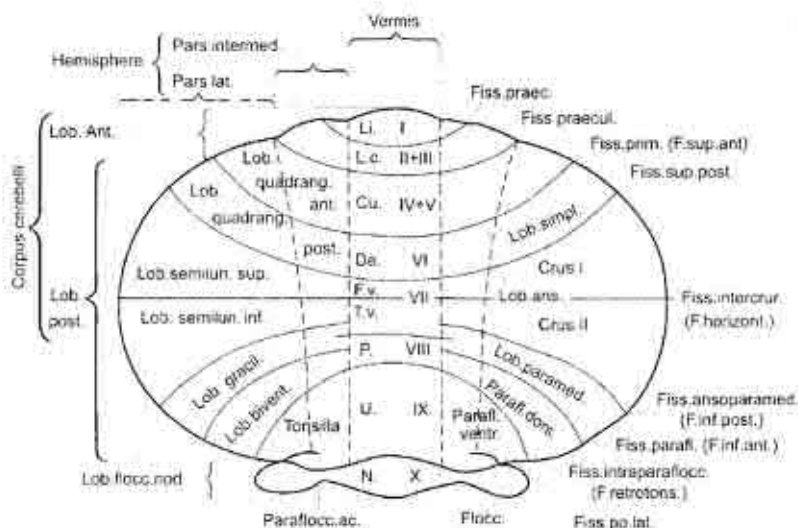
Vermisul este divizat în zece subdiviziuni (I-X), fiecareia dintre care îi corespund lobuli ai emisferei cerebeloase, notate prin litera „H” (HI – HX) [Larsell, 1947; Larsell, Jansen, 1972]:

<i>subdiviziunile vermisului</i>			<i>subdiviziunile emisferelor</i>
I. Lingula	(Li.)	HI	Venticulum lingulae
II+III. Lobulus centralis	(L.c.)	HII+HIII	Ala lobulus centralis
IV+V. Culmen	(Cu.)	HIV+HV	Lobulus quadrangularis pars anterior
VI. Declive	(De.)	HVI	Lobulus quadrangularis pars posterior
VII. A. Folium vermis superior	(F.V.)	HVII A	Lobulus semilunaris
VII. B. Tuber vermis inferior	(T.v.)	HVII B	Lobulus semilunaris
VIII. Pyramis	(P.)	HVIII	Lobulus biventer
IX. Uvula	(U.)	HIX	Tonsilla
X. Nodulus paraflocculus	(N.)	HX	Flocculus, accessory

Larsell O. a introdus noțiunea de *corpus cerebelli* și a demonstrat că divizarea cerebelului în subdiviziuni este determinată de consecutivitatea apariției lor în ontogeneză [Larsell, 1970]. Apoi au fost modificate unele elemente ale organizării anatomice: *uvula și tonsila* sunt unite împreună în lobulul IX, *nodulus și flocculus* – în lobulul X, fără a indica apartenența la emisfere [Schmahmann et al., 2000].

În anul 1837 Purkinje J.E. a descoperit celulele sub formă de pară în cerebelul pisicii. Mai târziu acestea i-au preluat numele. S-a stabilit că modificările cantitative ale neuronilor Purkinje legate de vârstă poartă un caracter dinamic, având un anumit

„ritm morfologic” sau „ciclu morfologic” [Tehmistrenko, 1998]. În total de la naștere până la vârsta de 20 de ani se pot evidenția 7 cicluri morfologice de dezvoltare a celulelor Purkinje, fiecare dintre care se caracterizează prin schimbări consecutive cantitative și calitative. Sub influența factorilor mediului ambiant, în asociere cu factorii interni (factorul genetic, hormonal etc.), la început are loc modificarea parametrilor morfologici ai neuronilor Purkinje (forma, lungimea, lățimea, volumul etc.), iar apoi, în condiții de stimulare adecvată și stabilă, are loc modificarea structural-calitativă a neuronilor Purkinje și formarea complexelor structural-funcționale în baza măririi gradului de complexitate a structurilor în întregime și selectării formelor specializate. Odată cu avansarea în vârstă, numărul de celule Purkinje se micșorează cu 10-40%, ceea ce creează baza morfofuncțională pentru apariția dereglărilor motorii și non-motorii [Hall et al., 1975; Hang, 1997; Luft et al., 1999].



**Figura 2.** Schema organizării anatomice a cerebelului [Jansen, Brodal, 1958]

Nomenclatura structurilor cerebelare la om este indicată din stânga, la animale - din dreapta.

În scoarța cerebeloasă predomină celulele granulare – la om numărul lor atinge 10-100 miliarde, ceea ce este mai mult decât suma neuronilor de alt tip în toate regiunile encefalului [Kalinichenko, Motavkin, 2005]. Aceste celule formează sursa principală a proceselor neuronale excitatoare din scoarța cerebeloasă. Activitatea celulelor granulare este controlată de alt tip de neuroni excitatori – celule sub formă de perie.

Fibrele cățărătoare aferente realizează contacte cu soma și cu dendritele celulelor Purkinje la scurtă distanță de corpul celular. Cu fiecare celulă Purkinje contactează

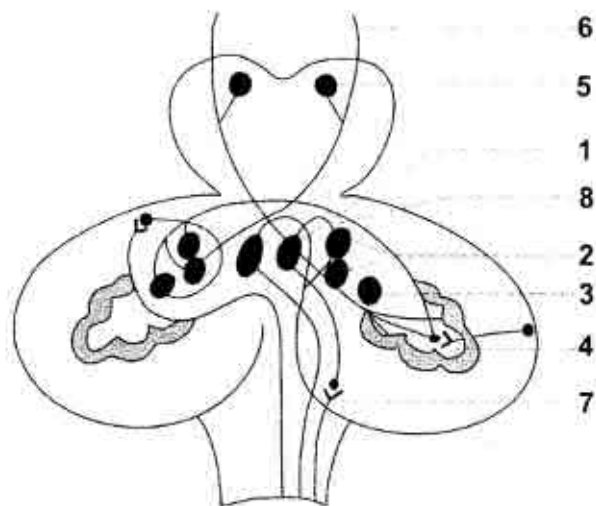
doar o fibră cățărătoare, însă fiecare fibră cățărătoare enervează de la 10 la 15 neuroni Purkinje [Sugihara et al., 1996].

Fibrele mușchiulare formează conexiuni polisinaptice; ele constituie 2/3 din fibrele mielinizate, prezente în scoarța cerebeloasă – 9600 de fibre la 1mm<sup>2</sup> [Palkovits et al., 1972]. Fibrele mușchiulare nu au terminațiuni directe pe celulele Purkinje, ele contactează cu dendritele celulelor granulare formând glomerule. Fibra mușchiulară, de regulă, formează până la 40 de glomerule. La rândul său, axonul celulei granulare ascendează în stratul molecular, unde se divide în două ramuri opuse (în formă de litera T) și urmează paralel cu direcția circumvoluțiunii, având contacte cu dendritele celulelor Purkinje. Colateralele fibrelor mușchiulare „multiplică” informația aferentă, adresând-o la diferite grupuri și tipuri de neuroni ai stratului granular.

La modul general, unele conexiuni de bază în cortexul cerebelos pot fi prezentate în felul următor [Kalinichenko, Motavkin, 2005]:

- fibre mușchiulare → celule granulare;
- fibre mușchiulare → celule unipolare în formă de perie;
- celule Lugaro → celule Golgi;
- fibre cățărătoare → celule Purkinje;
- celule granulare → celule Purkinje;
- celule sub formă de coș → celule Purkinje.

Sub scoarța cerebelului se află substanța albă. Puțin dezvoltată în vermis, aceasta este foarte bine dezvoltată în emisfere. În substanța albă se află acumulări de celule nervoase care formează cele patru perechi de nuclee cerebeloși (fig. 3).



**Figura 3.** Nucleele cerebeloși [Dănăilă, Golu, 2006]

- 1 – nucleul fastigial; 2 – nucleele globoase; 3 – nucleul emboliform; 4 – nucleul dințat;
- 5 – nucleul roșu; 6 – fibrele către talamus și nucleul roșu; 7 – tractul fastiglobular;
- 8 – tractul unciat al lui Russell

Poziția strategică a nucleilor cerebeloși este determinată de legăturile reciproce atât cu scoarța cerebeloasă, cât și cu centrele trunchiului cerebral. Încă de la sfârșitul secolului XIX nucleii cerebeloși au fost clasificați în trei grupuri: *n. medialis (fastigii)*, *n. lateralis (dentatus)* și *n. interpositus* [Stilling, 1864, Weidenreich, 1899]. Această clasificare este recunoscută și astăzi. Unii autori [Langer, 1985, Nagao et al., 1997] delimitează încă o componentă – nucleul bazal interstițial, care este asociat la mamifere cu lobul floculonodular. Nucleii sunt dispuși pereche atât în vermis, cât și în emisferile cerebeloase. În vermis, de o parte și de alta a liniei mediane, în acoperișul ventriculului IV sunt localizați nucleii acoperișului (*nucleus fastigii*), care reprezintă niște formațiuni paleocerebeloase. În emisferile cerebeloase, lateral de nucleii fastigiali se află nucleul globos (*nucleus globosus*) – unul în emisfera stângă, altul în emisfera dreaptă. Nucleul globos este format din mai mulți nucleii sferoizi, situați între *nucleus fastigii* (medial) și *nucleus emboliformis* (lateral). *Nucleus emboliformis* (seamănă cu niște dopuri) se găsește pe partea medială a nucleului dințat (*nucleus dentatus*). Nucleii dințați sunt cei mai voluminoși, fiind situați aproximativ în centrul emisferei cerebeloase. Nucleii dințați în limitele normale se află în profunzimea emisferelor cerebeloase, la o distanță de 1,5-1,7 cm de la suprafața superioară și aproximativ la 2 cm de la suprafața inferioară a cerebelului [Artarian, 1979]. Nucleul dințat se prezintă ca o pungă cu suprafața dantelată – medial are o deschidere numită hilul nucleului dințat, prin care substanța albă din afară continuă cu substanța albă dinăuntru nucleului. Nucleii dințați sunt cele mai vascularizate zone ale cerebelului, reprezentând o importantă „zonă critică vasculară” [Ionel, 1997].

Majoritatea celulelor nucleilor cerebeloși sunt multipolare, având dendritele bogat arborizate. Neuronii nucleilor sunt ținta principală a terminalelor sinaptice ale celulelor Purkinje [Ito, 1984; Garin, Escher, 2001]. Fiecare neuron al nucleilor realizează legătura cu 30 de celule Purkinje și formează în medie 11600 de sinapse simetrice [Chan-Palay, 1977].

Majoritatea căilor cerebeloase pleacă din scoarța cerebeloasă și se întrerup în nucleii cerebeloși. Din nucleii cerebeloși pornesc fascicule de fibre care leagă cerebelul de celelalte structuri ale sistemului nervos central.

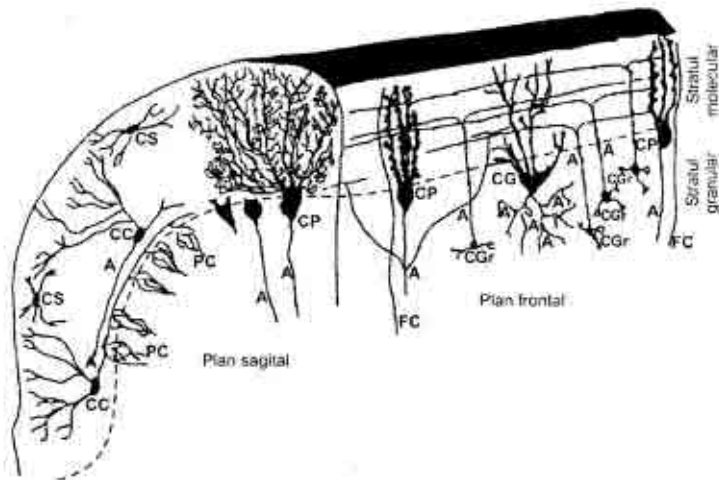
Legăturile intracerebelare ale nucleilor sunt reprezentate prin trei grupe de fibre: 1) terminale intranucleare formate din axonii celulelor nucleilor omonimi; 2) fibre care fac legături între nucleii cerebelului din ambele părți; 3) fibre nucleocorticale [Delgado-Garcia, 2001]. Majoritatea neuronilor nucleocorticali primesc inputuri de la celulele Purkinje ale emisferei ipsilaterale și realizează legături reciproce cu neuronii stratului granular al emisferei corespunzătoare [Buisseret – Delmas, Angaut, 1989].

Căile conductoare ale cerebelului, care-l unesc cu alte segmente ale sistemului nervos central, formează trei perechi de pedunculi. *Pedunculus cerebellaris superior (brahium conjunctivum)* pornește din partea superioară a cerebelului și este cel mai puțin voluminos, deoarece cuprinde cel mai mic număr de fibre nervoase. *Pedunculus cerebellaris medius (brahium pontis)* unește părțile laterale ale cerebelului cu puntea și sunt cele mai voluminoase cordoane, deoarece au cel mai mare număr de

fibre nervoase. *Pedunculus cerebellaris inferior (caudalis)* reprezintă un cordon turtit, care leagă cerebelul cu bulbul și este continuarea fasciculusului posterior al măduvei. Acesta se desparte la unghiul inferior al fosei romboide, diverge în sus, trece pe lângă unghiul lateral al ventriculului IV și apoi continuă în masa cerebelului.

## I.2. Scoarța cerebelului. Organizarea structurală și histofiziologia

La exterior, cerebelul este învelit de o mântie din substanța cenușie, numită scoarța cerebeloasă, care are o organizare stratificată. În dezvoltarea evolutivă suprafața scoarței s-a mărit de o mie de ori, pe când grosimea ei s-a schimbat nesemnificativ [Larsell, Jansen, 1972]. Deși există multă informație referitoare la morfologia neuronilor cerebelari (celule în formă de coș, celule stelate, celule Purkinje, celule granulare, celule Golgi, celule Lugaro) [Mugnaini, 1972; Palay, Chan-Palay, 1974], concepțiile care oglindeau structura elementară și conexiunile interneuronale practic nu s-au schimbat până în anii '90 ai secolului XX, când au fost descoperite celule noi interneuronale (celule sub formă de perie și celule sub formă de candelabru) [Laine, Axelrad, 1994; Mugnaini, Floris, 1994].



**Figura 4.** Organizarea structurală a stratului molecular al cerebelului (Kalinichenko, Motavkin, 2005)

CS – celule stelate; CC – celule sub formă de coș; PC – plexe sub formă de coș, care învâluie corpurile și segmentele inițiale ale axonilor celulelor Purkinje; CP – celule Purkinje; CGr – celule granulare; CG – celule Golgi; FC – fibre cățărătoare; A – axonii neuronilor.

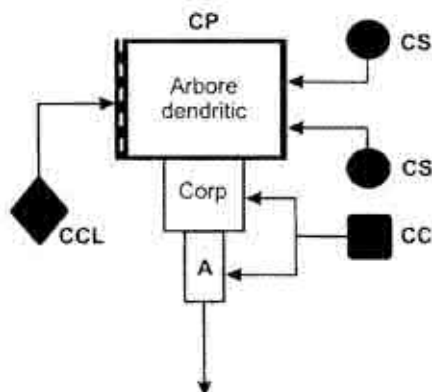
*Stratul molecular* este cel mai exterior și este format din celule sub formă de coș și stelate, din fibre cățărătoare, axoni ascendenți ai celulelor granulare și colateralele lor – fibrele paralele, dendritele apicale ale celulelor Golgi și dendritele arborizate ale celulelor Purkinje (fig. 4) [Kalinichenko, Motavkin, 2005].

Pentru stratul molecular componentele-cheie sunt celulele sub formă de coș și stelate, care se află la diferite stadii de diferențiere filogenetică [Altman, Bayer, 1996; Fox et al., 1967]. Celulele sub formă de coș se deosebesc de alți neuroni prin axonul lung (până la 500  $\mu\text{m}$ ), care are o direcție orizontală. Axonul lung fără teacă mielinică se află în 1/3 inferioară a stratului molecular, paralel cu stratul celulelor Purkinje. Colateralele ascendente subțiri și scurte ale axonului se termină pe dendritele celulelor stelate și alte celule sub formă de coș; colateralele descendente sunt lungi și mai groase, se îndreaptă către celulele Purkinje și învăluie corpurile lor și segmentele inițiale ale axonilor; fibrele descendente ale celulelor sub formă de coș ajung în zonele superioare ale stratului granular. Axonii celulelor sub formă de coș urmează nu numai într-o direcție, dar formează colaterale recurente, învăluind uniform corpul celulei Purkinje. Axonii celulelor sub formă de coș care trec orizontal formează sinapse tranzitorii (tangțiale) pe fibrele celulelor Purkinje. Prin intermediul sinapselor tangțiale are loc circulația impulsurilor nervoase, care contribuie la reglarea relațiilor funcționale interneuronale. Acest mecanism de reglare este auxiliar față de cele de bază, însă are o importanță deosebită în sensibilizarea procesului reglator [King et al., 1993]. La mamifere axonii celulelor sub formă de coș pot influența asupra a 240 de celule Purkinje [Fox et al., 1967].

După cum am menționat, în jurul celulelor Purkinje se formează niște coșuri, o carcasă de terminațiuni ale diferitor celule: aferentele fibrelor cățărătoare, axonii ascendenți ai celulelor granulare, colateralele recurente ale axonilor celulelor Purkinje, axonii celulelor Golgi [Palay, Chan-Palay, 1974]. Astfel în aceste coșuri se formează multiple contacte axo-somatice și axo-axonale, care permit realizarea unor efecte inhibitoare pronunțate.

La nivelul stratului molecular se realizează *mecanismele inhibitoare directe și laterale*. Se știe că cortexul cerebelos este asigurat mult mai mult față de alte structuri ale creierului cu mecanisme inhibitoare. Conform expresiei lui Eccles I., cerebelul reprezintă o „apoteoză a inhibiției”. Cele mai multe elemente inhibitoare ale cerebelului sunt concentrate în stratul molecular. Ajungând în cerebel, orice excitație, după ce trece prin cel mult două sinapse, se transformă în inhibiție, peste 100 ms această excitație diminuează considerabil și regiunile corespunzătoare ale creierului iarăși devin capabile să recepționeze impulsuri noi [Santamaria et al., 2002]. Posibil că această „ștergere” a informației are un rol important în legătură cu participarea cerebelului în organizarea actelor motorii rapide și fine. Activarea directă a celulelor sub formă de coș provoacă un efect puternic de inhibiție cu o perioadă latentă scurtă a celulelor Purkinje. Acest mecanism de inhibiție este cel mai răspândit în scoarța cerebeloasă și poartă numele de *inhibiție directă* [Eccles, 1971; Eccles et al., 1968].

Una din proprietățile de bază ale neuronilor sub formă de coș este legătura lor amplă și largă, ceea ce le permite răspândirea controlului la distanțe mari. Sistemul de axoni lungi ai neuronilor sub formă de coș induce *inhibiția laterală*, datorită căreia populațiile neuronilor Purkinje sunt delimitate în zone discrete funcționale. Inhibiția laterală contribuie la izolarea funcțională a celulelor Purkinje cu o activitate sporită. Esențial este faptul că nu numai celulele Purkinje au nevoie de acțiuni inhibitoare din partea celulelor sub formă de coș, dar și viceversa.



**Figura 5.** Principiul conexiunilor selective ale interneuronilor stratului molecular cu neuronii Purkinje [Kalinichenko, Motavkin, 2005]

CP – celule Purkinje; A – ridicătura axonală pe corpul celei Purkinje;  
CCL – celula candelabru; CS – celule stelate; CC – celulă sub formă de coș;  
săgețile indică direcția impulsului nervos.

Așadar, colectorul principal al terminalelor celulelor sub formă de coș este neuronul Purkinje. Celulele sub formă de coș formează contacte selective (sinapse) cu corpul celulelor Purkinje și cu porțiunile proximale ale axonilor (ridicătura axonală) (fig. 5).

Modul de conexiune a interneuronilor cu celulele Purkinje conduce la dominarea influențelor inhibitoare asupra corpului neuronilor Purkinje și segmentelor proximale ale dendritelor și predominarea influențelor excitatoare asupra segmentelor distale [Eccles et al., 1968; Kalinichenko, Motavkin, 2005]. În felul acesta activitatea ritmică a interneuronilor influențează starea funcțională a celulelor Purkinje.

La finele secolului XIX, Held H. [Held, 1897] pentru prima dată a descoperit contacte ale axonului cu dendrita aceluiași neuron. Van der Loos H. și Glaser E. au numit acest fenomen *autapsă* [Van der Loos, Glaser, 1972]. Autapsele sunt prezente nu numai în cortexul cerebelos, dar și în diferite structuri cerebrale [Cobb et al., 1997; Karabelas, Purpura, 1980; Ohotin, Kalinichenko, 2001; Takagi et al., 1984; Tamas et al., 1997]. Investigațiile electrofiziologice și ultrastructurale au evidențiat în stratul molecular al scoarței cerebeloase până la 21% neuroni care formează autapse. Termini-



națiunile celulelor sub formă de coș au conexiuni nu numai cu neuronii GABA-ergici, dar și cu inșiși neuronii sub formă de coș prin intermediul autapselor [Pouzat, Marty, 1998]. Cele mai numeroase autapse formează celulele Purkinje. Se presupune că rolul autapselor constă în reglarea autosensibilității neuronului sau realizarea controlului *gate* al impulsurilor nervoase la „ieșire-intrare” [Van der Loos, Glaser, 1972].

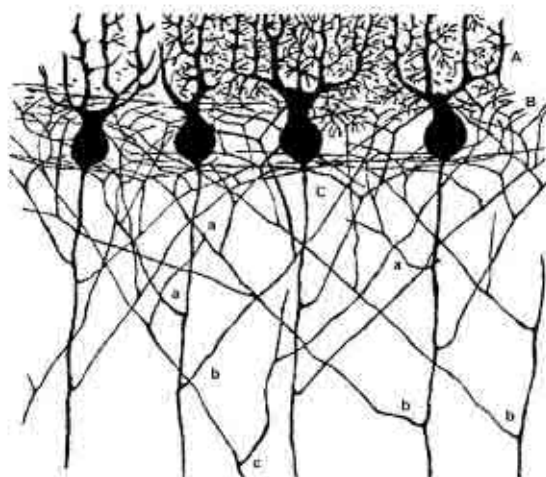
*Stratul ganglionar (intermediar)* este alcătuit din celule Purkinje (cele mai numeroase) și celule sub formă de candelabru.

Activitatea celulelor Purkinje determină efectele inhibitoare ale cerebelului, fapt descoperit pentru prima dată de Ito M. și Yoshida M. [Ito, Yoshida, 1966].

Pentru celulele Purkinje este caracteristică prezența pe dendrite a multiplelor porțiuni receptoare morfologic distincte (spini), în care se realizează contacte cu terminațiile fibrelor aferente și fibrelor paralele. La om, în porțiunea medie a dendritelor celulelor Purkinje se evedențiază peste 200 000 de spini și fiecărui spin îi corespunde o sinapsă a fibrei paralele [Haris, Stevens, 1988]. Numărul de spini pe dendrite se mărește considerabil în primele zile ale perioadei postnatale, însă pe măsura maturității creierului numărul lor scade. Astăzi nu se știe de ce unele celule au nevoie de spini, iar altele – nu. Este cert că spinii au o importanță mare pentru a mări suprafața receptivă a neuronului; în plus, datorită lor apare posibilitatea de conexiune a dendritelor cu axonii. Spinul participă atât la prelucrarea rapidă a informației, cât și la realizarea proceselor plastice lente, care stau la baza memoriei [Shepherd, 1996]. S-a demonstrat că celulele Purkinje care posedă dendrite cu multipli spini au proprietăți integrative superioare [Womack, Khodakhah, 2004]. Au apărut date conform cărora spinii funcționează în calitate de microsensori care reacționează la schimbarea concentrației ionilor de calciu [Llinas, 1995].

Căile corticopetale aferente către neuronii Purkinje de la nucleele complexului olivar inferior sunt alcătuite din fibre cățărătoare. Între celulele Purkinje și fibrele cățărătoare ca elemente de bază ale sistemului aferent se formează un sistem complex de semnalizare. Terminalele axonilor se orientează spre treimea medie a stratului molecular și spre arborele dendritic al celulelor Purkinje. Morfologia dendritelor arborizate ale celulelor Purkinje contribuie la modificarea în dinamică a nivelului de autosensibilitate a neuronului față de semnalele aferente. După cum se știe, fibrele cățărătoare aspartatergice sunt parte componentă a plexurilor sub formă de coș în jurul celulelor Purkinje. Carcasa sub formă de coș formată de fibrele aspartatergice poate fi privită în calitate de integrator al excitației, care echilibrează sau sumează excitația care vine spre celula Purkinje de la terminalele diferitor aferente corticopetale.

Axonul celei Purkinje ia naștere dintr-o ușoară ridicătură a corpului celular, apoi axonul descendează vertical sau sub un unghi în substanța albă, pe parcurs trimițând niște colaterale, printre care și colaterale recurente, care ascendează vertical. Aceste colaterale formează plexul infraganglionar, având direcție orizontală îndată dedesubtul celulelor Purkinje. În afară de aceasta, se formează un alt plex – supraganglionar, care se localizează în stratul molecular la nivelul segmentelor proximale ale arborelui dendritic al celulelor Purkinje (fig. 6).



**Figura 6.** Axonii celulelor Purkinje [Ramon y Cajal, 1904]

A – dendritele celulelor Purkinje; B – plexul supraganglionar;  
 C – plexul infraganglionar; a – colaterale primare; b – colaterale inferioare;  
 c – colaterale care ascendează din substanța albă

S-a stabilit că în perioada înainte de constituirea legăturilor interneuronale ale celulelor Purkinje, acestea generează o activitate electrică spontană, care poate fi înregistrată și în perioada postnatală târzie în condiții de deprivare a aferenței. Analiza acestui fenomen în condiții de blocaj experimental al neurotransmisiei glutamat- și GABA-ergice în cerebel a evidențiat fenomenul de activitate ciclică spontană a celulelor Purkinje cu apariția a trei faze consecutive. Acest fenomen a fost numit „pattern trimodal” al activității spontane a celulelor Purkinje [Womack, Khodakhah, 2002]. S-a demonstrat că generarea ritmului nu depinde de semnalele aferente și de aici s-a presupus că în celulele Purkinje există un mecanism intern (trigger) [Womak, Khodakhah, 2004]. Deci activitatea trimodală spontană este primul șablon, pe care se suprapun influențele aferentelor inhibitoare și excitatoare care, în cele din urmă, duc la formarea unui pattern complex al activității celulelor Purkinje. Aceste mecanisme, fără îndoială, participă la reglarea funcțiilor de coordonare motorie și a altor funcții ale cerebelului, influențând activitatea sistemelor aferente și eferente.

Recent a fost descoperit un tip nou de celule care se referă la stratul ganglionar – celule sub formă de candelabru (*candelabrum cells*) localizate între celulele Purkinje [Laine, Axelrad, 1994]. Uneori aceste celule se întâlnesc și în regiunea inferioară a stratului molecular. Alți autori consideră că celulele sub formă de candelabru aparțin stratului granular. Ei au ajuns la această concluzie în baza datelor obținute cu privire la arborizarea abundentă a dendritelor acestor celule în porțiunile superioare ale stratului granular (dendrite bazale) și afundarea polului inferior al celulelor sub formă de candelabru în stratul celulelor granulare [Flace et al., 2004]. Dendritele apicale

ascendează în stratul molecular, axonul celulelor sub formă de candelabru se ramifică în stratul molecular formând colaterale verticale sub formă de candelabru (amintind forma lumânărilor). Aceste „lumânări” se află la o anumită distanță una față de alta, repetând intervalele dendritelor neuronilor Purkinje, ceea ce creează condiții favorabile morfofuncționale pentru interacțiunea acestor celule.

Celulele sub formă de candelabru formează o categorie aparte a interneuronilor inhibitori – fiecare din „lumânări” are o acțiune GABA-ergică inhibitoare la nivelul arborelui dendritic al celulelor Purkinje [Kalinichenko, Motavkin, 2005].

În *stratul granular* se află cele mai mici celule ale cortexului cerebelos – *celulele granulare*. Dendritele nu posedă spini și se termină cu bifurcații specifice sub formă de „gheare” [Harvey, Napper, 1991]. Axonii ascendează în stratul molecular, unde formează sistemul de fibre paralele. Celulele granulare au legături cu interneuronii locali – contactează cu terminațiunile axonilor celulelor unipolare sub formă de perie și ai celulelor Golgi. Țintele sinaptice ale axonilor celulelor granulare sunt dendritele celulelor Purkinje, celulelor Golgi, celulelor Lugaro și neuronilor sub formă de coș. Fibrele paralele contactează cu spinii în regiunea proximală a dendritelor celulelor Purkinje, iar axonii ascendenți ai celulelor granulare – cu regiunea distală a dendritelor. Axonii ascendenți ai celulelor granulare formează pe fiecare celulă Purkinje până la 32000 de sinapse [Guandapa-Sulur, 1999]. Aceste particularități de conectare permit divizarea cantitativă și calitativă a impulsurilor, contribuind la evidențierea acțiunii dominante a unor semnale aferente și delimitarea spațială a altor semnale sau fortificarea unor semnale și diminuarea altora. Sinapsele axospinice ale celulelor granulare pot fi privite ca parte componentă a mecanismului *excitării discriminante* a neuronilor Purkinje. Fundalul de bază al excitării neuronilor Purkinje îl formează axonii ascendenți ai celulelor granulare, în timp ce fibrele paralele modulează acest fundal în corespundere cu eficacitatea altor sinapse inhibitoare și excitatoare [Santamaria et al., 2002]. În baza tehnologiilor sofisticate s-a stabilit că excitarea în experiment a fibrelor paralele provoacă apariția potențialelor numai la 15% de sinapse ale dendritelor celulelor Purkinje. Mecanismul formării neuronilor aflați „în tăcere” rămâne neclar. Se presupune că acest fenomen oferă posibilitatea de a regla specificitatea transmisiei semnalelor, „acordează” neuronii Purkinje pentru a „extrage” informația, care este cea mai importantă la momentul dat. Posibil că acest mecanism este important în realizarea fenomenelor cognitive. Pe de altă parte, se presupune că neuronii aflați „în tăcere” formează rezerva necesară pentru realizarea proceselor adaptive și plastice.

În *stratul granular* se află *glomerule*, formate din rozete terminale ale fibrelor mușchiulare și dendritelor celulelor granulare. Glomerula este parțial inconjурată de astrocite. În aceste complexe sinaptice fiecare terminațiune a fibrei mușchiulare servește în calitate de component presinaptic pentru dendritele câtorva celule granulare [Jakab, Hamori, 1988]. Fiecare din 1-8 dendrite ale celulei granulare participă la formarea diferitor glomerule. În aceste structuri contactează atât terminațiunile fibrelor mușchiulare, axonii celulelor unipolare în formă de perie, cât și axonii celulelor inhi-

bitoare Golgi. Funcția glomerulelor este recepționarea, redistribuirea și transmiterea informației la instanțele următoare.

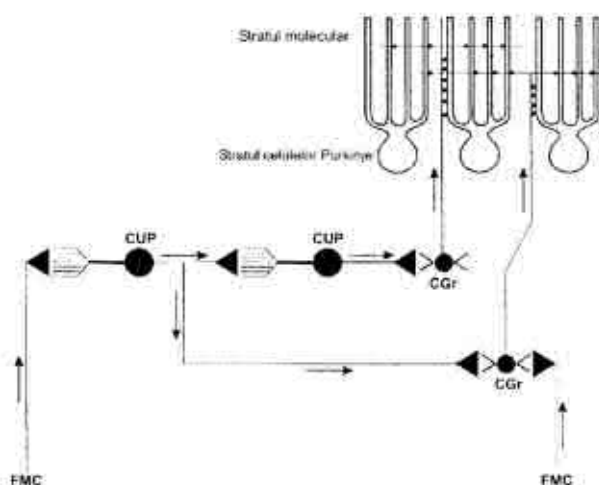
În afară de celulele granulare, există încă un element important – *celulele unipolare sub formă de perie*, care sunt recipiente ale fibrelor corticopetale mușchiulare. Celulele unipolare în formă de perie au fost descoperite în anul 1977 de Altman I. și Bayer S.A. [Altman, Bayer, 1977]. Morfologia acestor celule se deosebește esențial de alte tipuri de neuroni. În linii generale, ele amintesc celulele granulare, însă sunt mai mari în dimensiuni. Semnele morfologice ale acestor celule sunt: dendrită solitară cu spini rari; arborizarea axonului în stratul granular; formarea sinapsei gigantice cu rozeta fibrei mușchiulare; contacte cu terminalele axonilor celulelor Golgi și conexiuni dendrito-dendritice cu celulele granulare; țintele sinaptice ale axonului sunt dendritele celulelor omonime și dendritele celulelor granulare. Legături ale celulelor unipolare în formă de perie cu axonii celulelor Purkinje nu au fost evidențiate. Celulele unipolare în formă de perie reprezintă un tip de interneuroni locali excitatori. Aceste celule se depistează numai în stratul granular. Un element distinctiv deosebit este formarea sinapselor gigantice între rozeta fibrei mușchiulare cu dendriolii celei unipolare în formă de perie. Aceste sisteme sunt cele mai mari sinapse din sistemul nervos central [Dino, Mugnaini, 2000]. Se presupune că acest tip de sinapse poate îndeplini funcția de „sinapse integratoare”, care exprimă capacitatea de acumulare lentă și păstrare îndelungată a informației aferente. De aici se poate trage concluzia despre rolul sinapselor gigantice în mecanismele memoriei [Kalinichenko, Motavkin, 2005].

Una din particularitățile principale ale axonului celei unipolare sub formă de perie o constituie rozetele – terminale specializate de tip presinaptic. Rozeta reprezintă o dilatare masivă a axoplasmei. Aceste rozete sunt împrăștiate în stratul granular. Rozetele terminale ale celulelor unipolare sub formă de perie sunt identice cu terminațiile sinaptice pe care le au în stratul granular fibrele aferente corticopetale mușchiulare [Nunzi et al., 2001]. Structura glomerulei în jurul rozetelor axonilor celulelor unipolare repetă în linii generale patternul de organizare a legăturilor în glomerulele fibrelor mușchiulare externe. Deci legăturile intracorticale ale celulelor unipolare în formă de perie schematic pot fi reprezentate sub formă de rețea oligosinaptică, care constă din două lanțuri: contacte între celule omonime și contacte cu celulele granulare (fig.7).

După cum se vede în fig. 7, fibrele mușchiulare corticopetale contactează cu dendritele periei celulelor unipolare și dendritele celulelor granulare. Axonii celulelor unipolare formează sistemul intracortical al fibrelor mușchiulare, care dau naștere la rozete sinaptice cu dendritele celulelor omonime și celulele granulare. La rândul lor, axonii celulelor granulare ascendează în stratul celulelor Purkinje și stratul molecular. Deci axonii celulelor unipolare, care formează sistemul intern al fibrelor mușchiulare, participă la organizarea activității ritmice și sincrone a celulelor granulare.

O altă subpopulație de neuroni din stratul granular o constituie *celulele Golgi* [Golgi, 1874; Ramon y Cajal, 1888]. Ele formează în cerebel legături atât locale, cât și distale, care se îndreaptă în emisferile ipsi- și contralaterale [Palay, Chan-Palay,

1974]. Aceste celule au următoarea caracteristică morfologică: câmpul dendritic constă din 3-6 dendrite multipolare cu spini rari; axonul formează plexuri în stratul granular; formează legături axodendritice și axosomate cu fibrele mușchiulare; are contacte cu axonii celulelor granulare locale și celulelor sub formă de coș; posedă inervație de la colateralele recurente ale axonilor celulelor Purkinje. Țintele sinaptice ale axonilor sunt dendritele celulelor granulare. Funcția celulelor Golgi poate varia, fiind în dependență de asocierea aferenței inhibitoare și excitatoare. Celulele Golgi au o influență bifuncțională asupra celulelor granulare – inhibiție fazică și tonică (preponderent), care depinde de starea funcțională a ambilor neuroni. Deci celulele Golgi sunt sursa principală de influență inhibitoare asupra neuronilor stratului granular. Câmpul de acțiune inhibitoare a celulelor Golgi poate cuprinde concomitent (unimomentan) până la 100000 de celule granulare [Palcovits et al., 1971].

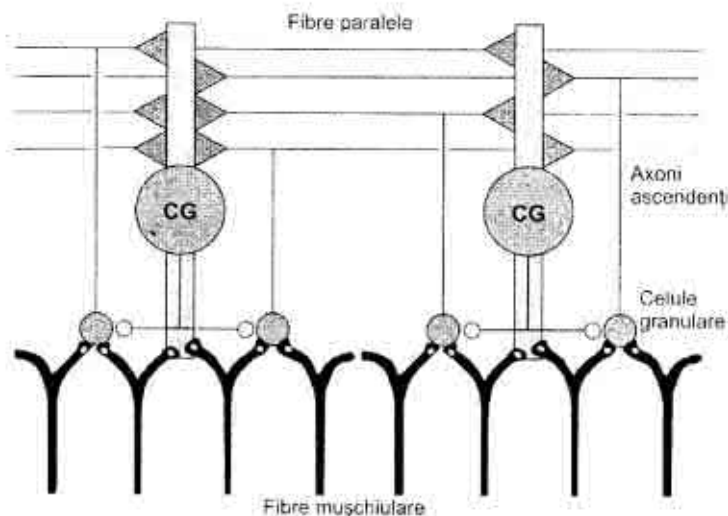


**Figura 7.** Schema legăturilor interneuronale ale celulelor unipolare sub formă de perie în cortexul cerebelos [Kalinichenko, Motavkin, 2005].

Stratul molecular; stratul celulelor Purkinje; CUP – celule unipolare sub formă de perie; CGr – celule granulare; FMC – fibre mușchiulare corticopetale; săgeata indică direcția circulației impulsului nervos

În calitate de interneuron local inhibitor, celula Golgi transmite excitația de la aferentele mușchiulare la neuronii granulari ai cerebelului (fig. 8).

După cum se vede în fig. 8, fibrele mușchiulare corticopetale în același timp stimulează celulele granulare și celulele Golgi. Fibrele paralele ale axonilor celulelor granulare transmit excitația la celulele Golgi, care la rândul lor inhibă (mecanism feedback) activitatea celulelor granulare. De aici reiese că legăturile interneuronale ale celulelor Golgi pot regla pragul de generare, ritmul și frecvența potențialelor de acțiune ale celulelor granulare.



**Figura 8.** Schema legăturilor interneuronilor în formarea mecanismului inhibiției feedback în scoarța cerebelului [De Schutter et al., 2000]

Fibrele mușchiulare corticopetale provoacă excitația celulelor granulare și celulelor Golgi (CG).

S-a stabilit că la nivelul stratului granular funcționează sistemul de generare a ritmului [Braitenberg et al., 1997] – de frecvență joasă (7-25 Hz) și posibil de o frecvență mai înaltă [D'Angelo et al., 2009]. Aceste oscilații sunt implicate în interacțiunea neuronilor cerebelari cu neuronii olivelor inferioare.

S-a demonstrat că formarea constelațiilor dinamice ale neuronilor cu interrelații reciproce de inhibare și excitație este o condiție necesară pentru consolidarea memoriei și programelor motorii. În favoarea acestei ipoteze vorbesc rezultatele experimentelor efectuate pe șoareci: după introducerea imunoexotoxinului, celulele Golgi mureau în toate structurile cerebelului și peste un timp oarecare (3-4 zile) după aceasta la șoareci apărea ataxia care se menținea un timp îndelungat [Hirano et al., 2002; Watanabe et al., 1998]. Distrugerea celulelor Golgi în acest caz duce la dezinhibiția celulelor granulare și dereglarea activității lor sincronice.

Terminalele axonale ale celulelor Golgi participă la formarea glomerulelor unde are loc contactul cu dendritele celulelor unipolare în formă de perie și celulele granulare. Specificul acestor conexiuni este determinat de heterogenitatea structurală și mediatorică.

Celulele Golgi reprezintă numai o verigă intermediară inhibitoare, care intermediază transmitia impulsurilor în lanțul disinaptic: fibrele mușchiulare → celulele Golgi → celulele granulare și fibrele paralele → celulele Golgi → celulele granulare. Celulele Golgi induc activitatea ritmică sincronă în subpopulația celulelor granulare și intermediază eficacitatea acțiunii excitatoare a fibrelor paralele asupra neuronilor Purkinje.

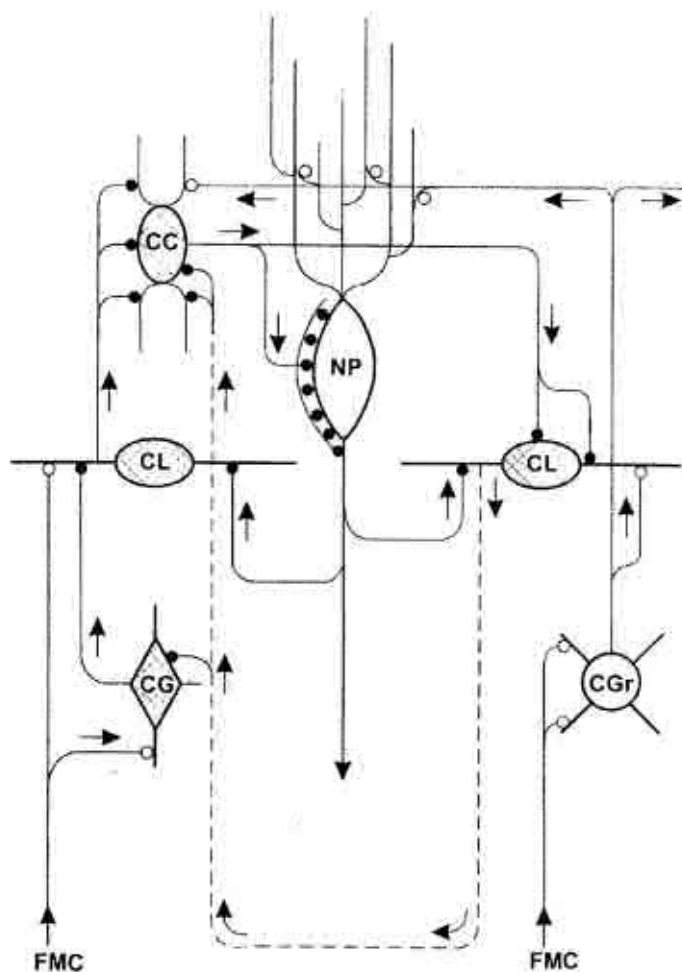
La nivelul exterior al stratului granular se află un alt tip al celulelor, care au o arhitectură axodendritică specifică – *celulele Lugaro* [Lugaro, 1894]. Corpurile celulelor Lugaro se află dedesubtul celulelor Purkinje, iar dendritele lungi merg paralel cu suprafața pială a cortexului cerebelos la granița stratului granular și celulelor Purkinje. Câmpul dendritic constă din dendrite bipolare cu spini rari în porțiunile distale. Terminațiunile dendritelor ajung în stratul celulelor Purkinje, uneori și până la stratul molecular. Arborizarea axonului în stratul molecular are loc cu formarea colateralelor tangențiale care merg de-a lungul stratului celulelor Purkinje, formând în zonele inferioare ale stratului molecular deasupra corpurilor celulelor Purkinje un plex de dimensiuni mici. În treimea inferioară a stratului molecular ramurile orizontale axonale ale celulelor Lugaro se amestecă cu fibrele paralele ale celulelor granulare [Pichitpornchai et al., 1994].

Celulele Lugaro au legături cu unele terminale ale fibrelor mușchiulare, contacte cu axonii celulelor în formă de coș și celulele Golgi; primesc inervație de la colaterale recurente ale axonilor celulelor Purkinje. O celulă Golgi primește contacte aproximativ de la 10 celule Lugaro, fiecare celulă Lugaro are convergență asupra 150 de celule Golgi [Dieudonne, Dumoulin, 2000]. Referitor la țintele sinaptice, se poate constata că axonul contactează cu corpul, dendritele și ridicătura axonală a celulelor în formă de coș și stelate. S-au evidențiat legături dendro-dendritice între celulele omonime (Lugaro). Au fost depistate clustere din 2-3 până la 5 celule Lugaro, ale căror corpuri erau strâns compactate. În unele locuri se depistează lanțuri întregi de celule Lugaro, incluzând până la 60 de neuroni [Kalinichenko, Motavkin, 2005].

Celula Lugaro este componentul principal al sistemului inhibitor al cortexului cerebelos. Celulele Lugaro sunt nu numai colectorii principali ai colateralelor recurente ale axonilor neuronilor Purkinje, ci funcționează și în calitate de relee feedback între celulele în formă de coș și neuronii Purkinje, având o acțiune dezinhibitoare asupra celulelor Purkinje (fig. 9).

Celulele Lugaro și celulele Purkinje sunt stratificate în regiuni anatomice adiacente, repartizarea spațială a lor creează condiții pentru interacțiunea specifică inter-neuronală. Raportul cantitativ al celulelor Lugaro și neuronilor Purkinje la mamifere este 1:4 [Christ, 1985].

În modulul cortexului cerebelos celulele Lugaro joacă rolul de filtru, care transformă activitatea inhibitoare a celulelor Purkinje în dezinhibiția lor. Sumând impulsia inhibitoare recurentă de la celulele Purkinje, celulele Lugaro o transmit apoi către un număr redus al celulelor în formă de coș. Ca rezultat, puterea inhibitoare a celulelor în formă de coș se micșorează, ceea ce conduce la dezinhibiția celulelor Purkinje (fig. 9). În așa fel celulele Lugaro funcționează ca un instrument distribuitor al dezinhibiției.



**Figura 9.** Schema legăturilor celulelor Lugaro în cortexul cerebelos [Kalinichenko, Motavkin, 2005].

CC – celule sub formă de coș; CL – celule Lugaro; NP – neuron Purkinje;  
 CG – celule Golgi; CGr – celule granulare; FMC – fibre corticopetale mușchiale.  
 Interneuronii inhibitori NO-ergici sunt hașurați.  
 Cerceuțele mici deschise – contacte sinaptice excitatoare; cerceuțele mici închise – contacte sinaptice inhibitoare.  
 Săgețile indică direcția de circulație a impulsului nervos.



### 1.3. Organizarea structural-funcțională și conexiunile neuronale ale cerebelului

Organizarea structurală a neuronilor cerebelului (microcomplexe cerebelare) se aseamănă cu principiul de organizare a computerului (*the cerebellum as a neuronal machine*) [Eccles, 1968; Ito, 2006]. Această organizare permite îndeplinirea funcțiilor neuronale pentru realizarea celor mai diferite acte (motorii, psihoemoționale, cognitive etc). Pornind de la structura uniformă de organizare a cerebelului, se presupune că procesele informaționale depind mai mult nu de modalitatea informației, ci de caracterul conexiunilor cerebello-extracerebelare [Apps, Garwicz, 2005; Ito, 1993, 2006].

Unitatea elementară de organizare structural-funcțională a centrilor nervoși este *modulul* [Babmindra et al., 1988; Kalinichenko, Motavkin, 2005]. Fiecare modul reprezintă o rețea neuronală locală, care transmite informația de la intrarea lui la ieșire, transformând-o într-un anumit mod în funcție de proprietățile rețelei neuronale și legăturilor acesteia cu structurile din afara ei. La baza structurală a fiecărui modul stau legăturile locale, însă din punct de vedere anatomic nu întotdeauna este posibilă divizarea granițelor modulului. Uneori ele pot fi delimitate de celulele gliale (glomerule), în alte cazuri modulul este delimitat de rețeaua hemomicrocirculatorie, care creează condiții pentru asigurarea metabolică a neuronilor [Antonova, 1979].

În anul 1972 Wilson H. și Cowan I. [Wilson, Cowan, 1972] au formulat postulatul, conform căruia funcția fiecărui modul este determinată de interacțiunea neuronilor excitatori și inhibitori, care sunt activați de fibrele aferente. Acest principiu și astăzi este recunoscut ca fiind de bază. Cortexul cerebelului reprezintă o structură cu o particularitate deosebită: în prezența a două tipuri de aferență excitatoare (fibre cățărătoare și mușchiulare) la ieșire impulsurile sunt inhibitoare (fig.10).

Interrelațiile funcționale în module bazate pe aferența prin fibrele mușchiulare pot fi prezentate în felul următor [Kalinichenko, Motavkin, 2005]:

- celule granulare → celule Purkinje;
- celule unipolare în formă de perie → celule unipolare în formă de perie → celule granulare → celule Purkinje.

Interrelațiile funcționale în module bazate pe aferența prin fibrele cățărătoare:

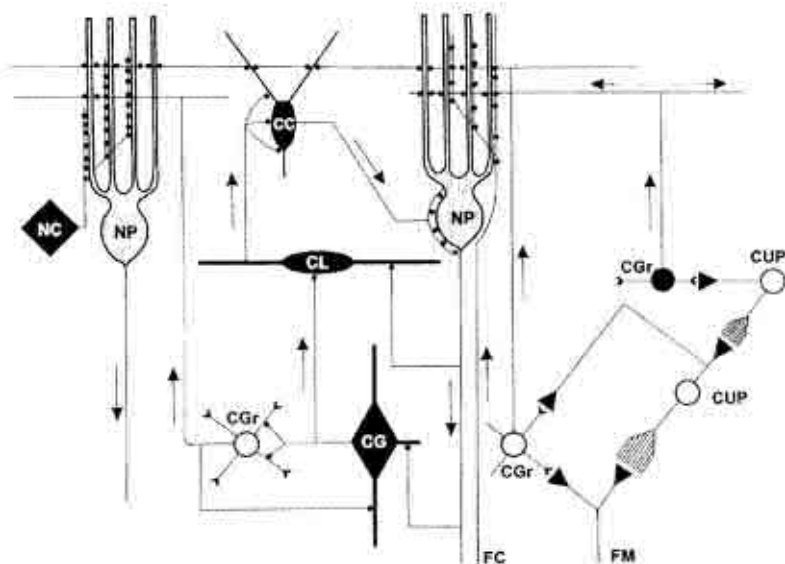
- celule Purkinje → celule Lugaro → celule sub formă de coș → celule Purkinje;
- celule Golgi → celule granulare → celule Purkinje.

Interrelațiile funcționale în module bazate pe aferența monoaminergică:

- celule Lugaro → celule sub formă de coș → celule Purkinje;
- celule Lugaro → celule Golgi → celule granulare.

Cerebelul este „râscrucea”, unde se intersectează diferite căi de la formația reticulată, hipotalamus, sistemul limbic, zonele asociative ale cortexului cerebral etc.

După cum s-a menționat mai sus, căile conductoare între cerebel și structurile extracerebelare formează pedunculii cerebeloși.



**Figura 10.** Schema organizării legăturilor interneuronale în modulul corticocerebelului [Kalinichenko, Motavkin, 2005].

CC – celulă în formă de coș; NP – neuron Purkinje; NC – neuron candelabru;  
 CL – celulă Lugaro; CG – celulă Golgi; CGr – celulă granulară;  
 CUP – celule unipolare în formă de perie; FC – fibre aferente cățărătoare;  
 FM – fibre aferente mușchilare; interneuronii inhibitori GABA-ergici sunt  
 evidențiați cu culoare neagră; interneuronii excitatori aspartat/glutamat-  
 ergici – culoare albă; neuronii efectori inhibitori Purkinje sunt evidențiați cu  
 culoare gri; săgețile indică direcția de circulație a impulsului nervos.

*Pedunculii cerebeloși superiori* conțin fibre aferente și eferente. Fibrele eferente își au originea în nucleii dințați, globoși și emboliformi [Dănăilă, Golu, 2006], urmează spre măduva spinării, trunchiul cerebral, talamus și scoarța cerebrală (tractul cerebelorubral, cerebelotalamic și altele). Fibrele aferente vin de la măduva spinării, trunchiul cerebral și scoarța cerebrală, fiind reprezentate prin fasciculul spinocerebelar anterior (Gowers), prin care se transmit semnale ale sensibilității proprioceptive inconștiente și prin fasciculul tectocerebelos anterior, care își are originea în tuberculul cvadrigemen superior, reprezentând o cale a reflexelor opticocerebeloase.

*Pedunculii cerebeloși mijlocii* includ fibre pontocerebeloase, fibre care fac legătura între scoarța cerebeloasă a unei emisfere și fibre care leagă nucleii cerebeloși ai unei emisfere de nucleii cerebeloși din emisfera opusă. În pedunculii mijlocii se găsesc și fibre corticocerebeloase care leagă scoarța cerebrală de cerebel, formând tractul corticopontocerebelar.

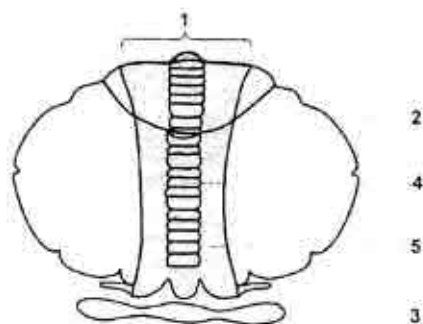
*Pedunculii cerebeloși inferiori* conțin fibre aferente: tractul spinocerebelar posterior (Flechling), tractul olivocerebelar, tractul vestibulocerebelar, fibre din nervii cranieni

(perechile V, IX, X), fasciculul tectocerebelar (cu originea în tuberculii cvadrigemeni). În componența căilor eferente intră fibrele tractului cerebelovestibular (de la nucleii fastigiali spre nucleii vestibulari și substanța reticulată a bulbului), fibrele tractului cerebeloolivar, fasciculul fastigiobulbar, spinal și cel fastigiovestibular (direct și încrucișat).

Principalele legături aferente ale cerebelului sunt: vestibulocerebelare, spinoocerebelare (ventrale și dorsale), reticulocerebelare, olivocerebelare, rubrocerebelare, pontocerebelare, viscerocerebelare (formațiunea reticulată, hipotalamusul etc.), cerebropontocerebelare, cerebroolivocerebelare, cerebroreticulocerebelare, trigeminocerebelare.

Legăturile eferente de bază ale cerebelului constituie tractul juxtarestiform (de la celulele Purkinje ale lobulului floculo-nodular la nucleele vestibulare), tractul cerebelovestibulospinal lateral, cerebeloreticulospinal medial, dentatovestibular, dentatorubral, dentatospinal, dentatobulbar, interpositorubral, interpositospinal, interpositobulbar și tractul uncinat Russell.

Din punct de vedere anatomo-funcțional, cerebelul este organizat din trei regiuni, fiecare având conexiuni anatomice distincte cu encefalul și cu măduva spinării – vestibulocerebelul, spinocerebelul și cerebrocerebelul [Chey, Thach, 2000; Chez, 1991; Dănăilă, Golu, 2006; Voogd, 2003] (fig. 11).



**Figura 11.** Componentele structural-funcționale ale cerebelului  
[Dănăilă, Golu, 2006]

- 1 – spinocerebelul; 2 – cerebrocerebelul; 3 – vestibulocerebelul;  
4 – vermisul; 5 – porțiunea intermediară a emisferelor

*Vestibulocerebelul* corespunde lobului floculonodular (subdiviziunea X a cerebelului), anatomic corespunde structurilor arhicerebelului. Aferentele pot fi divizate în trei grupe: prima – din canalele semicirculare, care semnalizează schimbarea poziției capului; din organele otolitice, care semnalizează orientarea capului în legătură cu gravitatea; a doua – de la nucleul geniculat lateral, de la coliculii superiori și de la cortexul striat (informații vizuale); a treia – din nucleii vestibulari. Eferentele vestibulocerebelului se proiectează înapoi pe nucleii vestibulari.

*Spinocerebelul* include subdiviziunile I-V ale cerebelului și partea intermediară a emisferelor cerebeloase (regiuni orientate sagital), anatomic corespunde structurilor paleocerebelului.

Principalele căi aferente ale spinocerebelului sunt următoarele:

- tracturile spinocerebeloase dorsal și ventral (transmit informații somatosensoriale medulare la cortexul cerebelos – căi directe provenite de la trunchi și membre inferioare); posibil că semnalele din tractul spinocerebelos dorsal reflectă evenimentele sensoriale din periferie și furnizează cerebelului informații cu privire la desfășurarea mișcărilor, pe când semnalele din tractul spinocerebelos ventral reflectă activitatea interneuronilor segmentari, care integrează atât inputurile periferice, cât și pe cele descendente [Lundberg, Weight, 1971];
- tracturile spinocerebeloase rostral și cuneat, care transmit informații somatosensoriale de la gât și membrele superioare;
- aferentele, care transmit informații de la sistemele auditiv, vizual și vestibular [Snider, Stowell, 1944];
- proiecții de la cortexul motor primar și de la cortexul sensorial somatic [Shambes et al. 1978].

Vermisul și regiunea paravermală au conexiuni strânse cu măduva spinării, sistemul vestibular și trunchiul cerebral care interacționează pentru a realiza funcțiile de control ale balanței, funcția musculaturii mediale, funcțiile oculomotorii [Schoch et al., 2006]. Fibrele cu originea în vermis se proiectează către nucleul fastigial și apoi către punte, *medulla oblongata* și formația reticulată. Fibrele cu originea în zona intermediară a emisferelor cerebeloase se proiectează către nucleul interpositus și apoi către nucleul roșu și talamus (nucleele ventrolateral și ventroposterior); după nivelul talamusului fibrele conectează și ganglionii bazali [Baldacara et al., 2008].

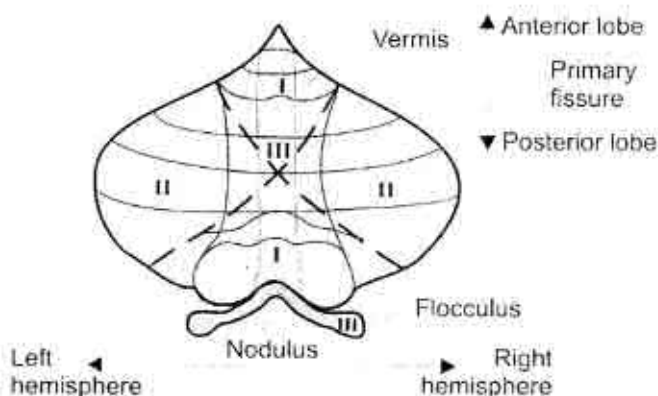
Cerebelul primește informația somatosensorială prin intermediul fibrelor mușchiulare a căror origine se află în nucleii trunchiului cerebral și în neuronii din măduva spinării. Ele influențează neuronii Purkinje indirect, prin intermediul sinapselor cu celulele granulare.

Aplicarea metodelor degenerării transneuronale și izotopilor a demonstrat că în nuclee există proiecții directe de la neuronii segmentelor cervicale superioare, segmentelor lombare ale măduvei spinării, de la neuronii olivei inferioare, nucleului reticulat lateral, nucleele punții [Matshushita, Okado, 1981; Matshushita, Xiong, 2001; Ruigrok, Voogd, 2000].

Proiecțiile aferente au o organizare somatotopică. Harta corpului se află în două arii diferite ale spinocerebelului – una în lobul anterior și alta în cel posterior. Cele două hărți au o așezare inversă una față de alta. Harta corpului din lobul anterior are picioarele orientate anterior și capul posterior, pe când harta corpului din lobul posterior are capul orientat anterior. Capul și trunchiul sunt localizate median în vermis, iar membrele sunt reprezentate lateral de linia mediană în porțiunea intermediară a emisferelor cerebeloase.

*Cerebrocerebelul* (partea laterală a emisferelor cerebeloase) primește inputuri de la cortexul cerebral (motor, senzorial, premotor etc.) prin intermediul nucleilor pontini (din aceste considerente, cerebrocerebelul este numit și „pontocerebel”, care include subdiviziunile VI-IX ale cerebelului și anatomic corespund structurilor neocerebelului). Informația corticală este distribuită de nucleii pontini către emisferele cerebeloase contralaterale prin intermediul pedunculului cerebelos mijlociu. Zona laterală a cortexului cerebelos proiectează pe nucleul dințat, care trimite fibre prin pedunculul cerebelos superior nucleului ventrolateral al talamusului (căile intersectează linia mediană) cu posibilități de influențare asupra cortexului motor primar, ariei motorii suplimentare. S-a demonstrat și existența unor proiecții ale nucleului dințat în ariile asociative prefrontale [Middleton, Strick, 1994]. De la nucleii dințați pornesc eferențe spre nucleul roșu și *globus pallidus*. O parte dintre proiecțiile care pornesc spre nucleul roșu nu contribuie la formarea tractului rubrospinal, ci se încadrează într-un circuit feedback complex, care trimite informații către cerebel prin nucleul olivar inferior ipsilateral [Dănăilă, Golu, 2006]. S-a demonstrat că ganglionii bazali și cerebelul lateral prelucrează informațiile care își au originea în cortexul asociativ senzorial [Allen, Tsukahara, 1974]. Analiza datelor literaturii confirmă opinia că funcțiile zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase rămân încă puțin studiate [Gowen, Mial, 2007].

Din punct de vedere funcțional, în ultimii ani s-a propus și o altă divizare a cerebelului în trei zone: sensoriomotorie, cognitivă și limbică [Hu et al., 2008] (fig.12). Divizarea acestor arii este relativă, ele având o topografie funcțională complexă și conexiuni multilaterale intra- și extracerebelare.



**Figura 12.** Divizarea cerebelului în trei zone funcționale [Hu et al., 2008]

I - zona sensoriomotorie (lobii anteriori și lobulul VII/IX ai emisferelor cerebelare); II - zona cognitivă (părțile laterale ale emisferelor cerebelare, nucleii dințați și emboliformi); III - zona limbică (nucleii fastigiali, vermisul, lobulul floculonodular).

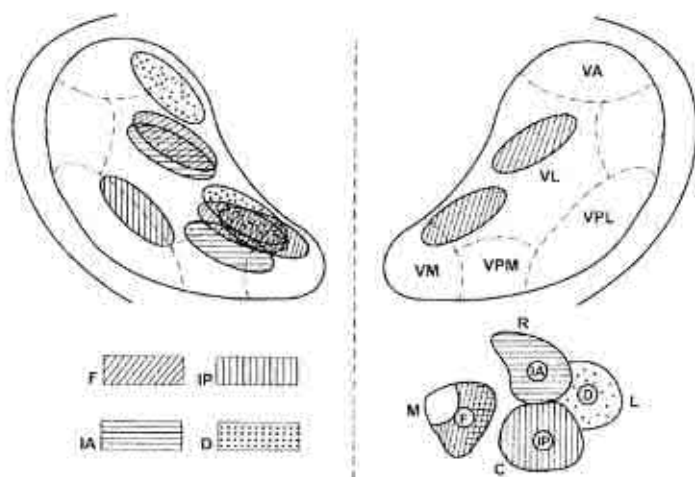
Deși există legături strânse între cerebel și zonele asociative ale encefalului, până nu demult nu era clar, care structuri cerebeloase anume sunt implicate în aceste conexiuni. În anii '60 ai secolului XX pe cale experimentală s-a argumentat opinia conform căreia în interrelația cortex cerebral-cerebel zonele asociative ale cortexului au o influență mai pronunțată asupra cerebelului în comparație cu zonele primare de proiecție ale cortexului [Kononov, Kullanda, 1968]. Însă investigațiile ulterioare au scos în evidență relațiile morfo-funcționale mult mai complexe între cortexul cerebral și cerebel [Papoyan, Ohanessian, 1979].

Cele mai importante căi de legătură sunt tractul cortico-ponto-cerebelar, care se termină în scoarța cerebeloasă, și tractul cerebelo-talamo-cortical, care începe în nucleele cerebelului. Prin intermediul acestor căi cerebelul participă la organizarea actelor motorii, iar prin conexiunile cu zonele asociative ale emisferei contralaterale a encefalului el participă la realizarea funcțiilor psihice [Schmahmann, 1991; Schmahmann, Caplan, 2006]. Alterarea conexiunilor cerebelului cu zonele asociative parietale, temporale și frontale duce la apariția dereglărilor activității psihice superioare, limbajului, memoriei, funcțiilor vizual-spațiale [Fokin et al., 2009; Luria, 1971; Schmahmann et al., 2007]. La rândul lor, zonele asociative sunt strâns legate între ele și de structurile sistemului limbic, talamusului și altor centre importante. Legătura feed-back între cerebel și zonele asociative se realizează prin intermediul tractului care începe în nucleii dințiți ale cerebelului și trece prin nucleele medio-dorsale, ventro-laterale și intralaminare ale talamusului [Schahmnnann, Pandya, 1989, 1995]. În urma studiilor experimentale s-a ajuns la concluzia că există căi neuronale diferențiate aferente/eferente: cortico-ponto-cerebelo-talamo-corticale cu implicarea regiunilor prefrontale, porțiunii ventrale a nucleilor dințiți și cortexului cerebelos lateral; conexiuni ale regiunilor corticale motorii și premotorii cu porțiunile dorsolaterale filogenetice mai vechi ale nucleilor dințiți [Middleton, Strick, 2001].

În studiile neuromorfologice s-a demonstrat existența multiplexelor conexiuni neuronale cerebelo-corticale și cortico-cerebelare [Baldacara et al., 2008; Dzugaeva, 1975] și conexiunilor directe ale lobilor frontali cu cortexul cerebelar [Bekaia, 1990; Bekaia, Moniava, 1963; Mikeladze, Kiknadze, 1966]. Unii autori pun la îndoială existența legăturilor directe monosinaptice dintre cerebel și cortexul cerebral, având în vedere faptul că biopotențialele cu latență foarte mică sunt un fenomen de transmisie a câmpului electric al stimulului aplicat (adică un artefact). Datele experimentale au demonstrat însă că biopotențialele cu latență foarte mică pot fi înregistrate la distanțe destul de mari de la punctul de iritare a țesutului nervos și pot lipsi la o iritare în nemijlocita apropiere de locul înregistrării; în afară de aceasta, biopotențialele cu latență foarte mică nu apar în toate cazurile de iritare și, în sfârșit, mărirea intensității de iritare nu întotdeauna conduce la mărirea amplitudinii biopotențialului cu latență foarte mică [Hasabov, Sofleadis, 1979]. Aceste date încă o dată confirmă existența conexiunilor monosinaptice dintre cerebel și cortexul cerebral.

S-au evidențiat conexiuni bilaterale între cortexul și nucleele cerebeloase cu formația reticulată, hipotalamusul, sistemul limbic, cu nucleele serotoninergice și ca-

tecolaminergice ale trunchiului cerebral, care la rândul lor au proiecții vaste spre cortexul cerebral, inclusiv spre zonele asociative [Middleton, Strick, 1994, 2001]. Spre deosebire de alte nuclee cerebelare, nucleele fastigiale au cele mai multe conexiuni cu diferite structuri ale sistemului nervos central (regiunea cervicală a măduvei spinării, trunchiul cerebral, structurile subcorticale, cortexul cerebral) și în afară de aceasta axonii eferenți ai neuronilor din aceste nuclee dau multiple colaterale spre diferite structuri neuronale, ceea ce permite transmiterea concomitentă a impulsurilor cu implicarea largă a diferitor nivele cerebrale [Amatuni, 1979]. În experiențe pe animale cu distrugerea nucleelor cerebelare s-a evidențiat o implicare mai importantă în procesul degenerativ a nucleelor ventro-laterale talamice, iar distrugerea nucleelor fastigiale (în special a porțiunilor centrale și caudale) provoacă modificări degenerative pronunțate în nucleele talamice intralaminare [Melik-Moussian, 1979]. Se știe că aceste nuclee se proiectează în cortexul motor [Hendry et al., 1979], în structurile limbice [Melik-Moussian, 1979], cortexul orbitofrontal și parieto-occipital [Murrey, 1966]. Pe cale experimentală s-a demonstrat că nucleele cerebelului au conexiuni cu diferite regiuni ale talamusului, în special cu nucleele talamice ventrale – ventral anterior (VA), ventral lateral (VL), ventral medial (VM), ventral posterolateral (VPL), ventral posteromedial (VPM) (fig. 13).



**Figura 13.** Proiecțiile nucleelor cerebelare în regiunea nucleelor ventrale ale talamusului [Melik-Moussian, 1979].

Nucleele talamusului: VA – ventral anterior, VL – ventral lateral, VM – ventral medial, VPL – ventral posterolateral, VPM – ventral posteromedial.  
 Nucleele cerebelare: F – fastigial, IP – interpositus (posterior), IA – interpositus (anterior), D – dințat. Porțiunile nucleelor:  
 R – rostrale, C – caudale, M – mediale, L – laterale.

S-a stabilit că distrugerea porțiunilor caudale ale nucleelor fastigiale provoacă o degenerare mai pronunțată în nucleele talamice VL și VM [Melik-Moussian, 1979]. Și alți autori au constatat această particularitate [Flood, Jansen, 1961], ajungând la concluzia că părțile caudale ale nucleelor fastigiale sunt unele din sursele principale de proiecție în nucleele ventrale ale talamusului. Pe de altă parte, distrugerea nucleelor ventro-laterale (VL) ale talamusului provoacă dereglări asemănătoare cu afectarea cerebelului (dismetrie etc.) [Aerapetian, 1974].

S-a demonstrat că stimularea cerebelului provoacă concomitent o activare atât a structurilor specifice, cât și a celor nespecifice ale talamusului, ceea ce conduce la apariția a două fenomene electrofizilogice distincte în cortexul cerebral – potențialelor talamo-corticale superficiale, la nivelul dendritelor apicale și potențialelor talamo-corticale profunde, care generează în somă și dendritele bazale ale neuronilor piramidali [Karamian et al., 1969; Sasaki et al., 1975]. Aceste date demonstrează că conexiunile dintre cerebel și cortexul cerebral au un anumit grad de specializare funcțională cu existența sistemului cerebello-talamo-cortical specific și sistemului cerebelar transtalamie nespecific de influență asupra cortexului cerebral [Fanardjian, 1975; Melik-Moussian, 1979].

Nucleele talamice realizează conexiunile cerebelului și cu structurile subcorticale, în special cu nucleul caudat. Pe cale experimentală s-a demonstrat existența mai multor căi de conexiune ale nucleului caudat cu cerebelul, printre care cele mai importante sunt:

- nucleul caudat – substanța neagră – oliva inferioară – cerebelul (conexiunile caudato-nigro-olivo cerebelare) [Bratusi, Moroz, 1979];
- nucleul caudat – *globus pallidus* – oliva inferioară – cerebel [Fanardjian, 1975; Dzugava, 1975];
- nucleul caudat – talamusul – cerebel [Melik-Moussian, 1979; Soloviova, 1975];
- nucleul caudat – structurile limbice – cerebel [Dănăilă, Golu, 2006; Pinchiuk, 2007];
- nucleul caudat – formația reticulată – cerebel [Bekaia, 1990; Fanardjian, 1975].

Existența multiplelor legături ale cerebelului cu diferite structuri cerebrale poate explica apariția multor fenomene vegetative, comportamentale și psiho-emoționale în procesul stimulării nucleelor cerebeloase. Iritarea cerebelului provoacă activarea formației reticulate mezencefalice [Schmahmann, Anderson, 2001], fapt care contribuie la menținerea nivelului de veghe și a conștiinței.

În baza analizei rezultatelor clinice și experimentale [Schmahmann et al., 2007; Schmahmann, Caplan, 2006] s-a ajuns la concluzia că lobulul floculo-nodular, vermisul, nucleii fastigiali și globoși (parțial) au conexiunile de bază cu sistemul limbic. Afectarea lor provoacă dereglări emoționale, vegetative și mnestice, ele participă în patogeneza autismului, schizofreniei și altor psihoze. A fost demonstrată existența conexiunilor directe între cerebel și structurile sistemului limbic, în special a nucleelor fastigiale cu aria septală și cortexul limbic [Haepfer, Heath, 1974; Paul et al., 1973]. Devine explicabilă și apariția fenomenelor agresive la maimuțe în timpul stimulării electrice a nucleelor fastigiale.



Conexiunile aferente și eferente ale cerebelului cu hipotalamusul sunt mai puțin studiate. Cortexul vermisului (lobulul VII) primește aferente vagale prin intermediul fibrelor cățărătoare [Okahara, Nisimaru, 1991]. În experiențe pe animale, aplicând metode specifice neuromorfologice, s-a stabilit că cerebelul are conexiuni cu partea posterioară a nucleului hipotalamic dorsomedial și nucleul hipotalamic posterior [Onat, Cavdar, 2003]. Aceste date explică posibilitatea de influență a cerebelului asupra funcțiilor visceromotorii. Merită o atenție deosebită faptul că axonii celulelor hipotalamice (zonele laterale, dorsale și posterioare, para- și perevtriculare) pătrund în cortexul cerebelului [Haines et al., 1997]. S-a demonstrat că există legături ipsilaterale hipotalamo-corticocerebelare și cerebello-hipotalamice [Dietrichs et al., 1992, 1994; Dietrichs, Haines, 1989]. Stimularea hipotalamusului la iepuri provoacă schimbarea stării funcționale a celulelor Purkinje [Supple, 1993]. Interrelațiile cerebel-hipotalamus au un caracter funcțional reciproc, cu importanță mare în reglarea funcțiilor visceromotorii și psihovegetative.

Baza anatomică a participării cerebelului la realizarea funcțiilor cognitive este existența legăturilor bilaterale între cerebel și emisferele cerebrale, în special cu regiunile prefrontale și asociative [Broch-Smith, Brodal, 1990; Kelly, Strick, 2003].

Studiile neuroanatomice și neuroimagingistice au evidențiat conexiuni reciproce ale cerebelului cu multe regiuni corticale, care participă la realizarea funcțiilor cognitive [Holloway, 1996; Wlaver, 2005]: cortex parietal 5,7,39,40 (ghidare vizuală a mișcărilor mâinii, planificare motorie, procesare verbală, navigație spațială); cortex temporal 22,37 (procesare verbală); cortex frontal și prefrontal 8,9,10,44,45 (funcții lingvistice, memoria de lucru, atenția direcționată, planificarea cognitivă și motorie); cortex occipital 17,18,19 (procesare vizuală).

În urma investigațiilor PET și fMRI s-au stabilit cu o precizie înaltă ariile frontale și prefrontale cu o activare esențială în procesul anumitor funcții cognitive [Cabeza, Nyberg, 2000]:

<i>funcții cognitive</i>	<i>arii corticale</i>
- atenția	9
- memoria de lucru	9,44,45,46
- memoria semantică, categorizarea (reactualizarea)	45
- memoria episodică (codificarea)	6,9,44,45,46
- memoria episodică nonverbală (reactualizarea)	9,10,44

Aplicând metode moderne de investigație (tractografia etc.), s-a stabilit că conexiunile fronto-cerebelare se realizează în mare măsură datorită fibrelor nervoase care emerg din girusul precentral, partea medială/caudală a girusului frontal superior și girusului frontal mijlociu [Doron et al., 2009]. Se cunoaște rolul acestor regiuni în realizarea funcțiilor cognitive.

După cum s-a menționat, regiunile laterale ale cerebelului, nucleii dințați și emboliformi au conexiuni mai dezvoltate cu zonele asociative ale cortexului cerebral și, deci, este posibilă participarea lor la procesele legate de gândire, planificare, învățare, memorare, limbaj. Aplicând metoda de transport transneuronal al virusului her-

pex simplex tip I, a fost demonstrată existența tractului cerebello-talamo-cortical, cu punctul final în zona corticală prefrontală [Orioli, Strick, 1989]. Acest tract este strict delimitat și nu are convergențe cu tractul care merge de la cerebel spre zonele motorii primare corticale. Într-un studiu comparativ la animale și om, aplicând fMRI, s-a demonstrat că în evoluție are loc perfecționarea conexiunilor cerebello-corticocerebrale cu specializarea căilor către cortexul motor primar (lobulii V, VI, VIIb și VIIIa) și cortexul prefrontal (crus I și crus II) [Balsters et al., 2009]. Delimitarea acestor căi (de la cerebel spre zona prefrontală și de la cerebel spre zona motorie) explică influența selectivă a cerebelului asupra funcțiilor motorii și psihice și, pe de altă parte, explică posibilitatea apariției separate a dereglărilor motorii sau cognitive în afectarea cerebelului [Middleton, Strick, 1994, 1997, 2001].

## II. Sistemele neurotransmițătoare ale cerebelului

### II. I. Neuromediatorii de bază

Unul din neuromediatorii de bază ai cerebelului este *acidul gama-aminobutiric* (GABA), care este prezent în concentrație mare la nivelul structurilor nervoase – GABA acționează ca transmițător în cel puțin 40% din sinapsele sistemului nervos central [McGeer et al., 1978]. În cerebel, ca și în alte structuri cerebrale, GABA reprezintă transmițătorul inhibitor major. Corticocerebelul la mamifere conține următoarele tipuri de neuroni GABA-ergici: celulele Purkinje, celulele în formă de coș, celulele stelate, celulele în formă de candelabru, celulele Lugaro, celulele Golgi [Benagiano et al., 2001; Gabbott et al., 1986]. Cu excepția celulelor Purkinje, toate elementele GABA-ergice aparțin categoriei interneuronilor locali. Au fost depistați și neuroni GABA-ergici cu axonii orientați în sus (celule nucleocorticale) spre emisferele cerebeloase [Batini et al., 1992; Hamori, Takacs, 1989]. Alți neuroni GABA-ergici trimit fibre în complexul olivar inferior din nucleul dințat [Barmack, 1996].

Cinetica difuziei GABA depinde de mulți factori: configurația spațială a structurilor sinaptice apropiate, caracteristica impulsției aferente, starea astrocitelor etc. [Mitchell, Silver, 2000]. Eficacitatea proceselor inhibitoare este controlată și de transportori (GAT-1 și GAT-2), care au funcția de a transporta GABA la diferiți receptori [Barakat, Bordey, 2002].

La începutul anilor '70 ai secolului XX a fost demonstrată *funcția neurotransmițătoare a aspartatului și glutamatului* [Johnson, 1972]. Au fost publicate mai multe lucrări, ai căror autori au identificat aspartatul și glutamatul în neuronii corticopetali și nucleofugali ai cerebelului la om și animale [Batini et al., 1992; Giuffrida et al., 1993; Kimura et al., 1985; Wiklund et al., 1982]. Rezultatele principale ale acestor investigații sunt următoarele: 1) leziunea neuronilor complexului olivar inferior conduce la micșorarea nivelului endogen de aspartat în scoarța cerebeloasă; 2) eliberarea aspartatului și glutamatului are loc la stimularea interneuronilor corticali excitatori; 3) la acțiunea asupra cerebelului a antagoniștilor neurofarmacologici specifici ai aspartatului și glutamatului apare blocajul efectelor excitatoare asupra neuronilor-țintă corespunzători; 4) aplicarea izotopilor a făcut posibilă remarcarea concentrațiilor sporite ale tritiului-aspartat în nucleele cerebelului, oliva inferioară, nucleul roșu, nucleele punții.

Glutamatul joacă un rol important în mecanismele de reglare a celulelor granulare din stratul granular – sinapsele glutamatergice creează condiții pentru difuzia încrucișată a glutamatului între aceste sinapse [Di Gregorio et al., 2002]. În acest caz mediatorul poate pătrunde în fanta sinaptică a sinapselor învecinate, activând

AMPA-receptorii. Deci are loc o sumare a acțiunii directe (sinaptice) și difuze (inter-sinaptice) a glutamatului cu sporirea esențială a potențialului de acțiune a celulelor granulare.

S-a demonstrat că în patologiile legate de hipoxie glutamatul potențează hiperexcitabilitatea neuronilor și declanșează mecanismele neurotoxice [Bashkatova, Ravskii, 1998; Kalinichenko, Motavkin, 2005].

Multe investigații și publicații sunt consacrate studierii *mecanismelor colinergice ale cerebelului* [Ikeda et al., 1991; Jaarsma et al., 1996; Nakayama et al., 1997]. Căile principale colinergice ascendente către cortexul cerebelos își iau începutul de la neuronii colinacetyltransferază-pozitivi ai ganglionului vestibular, *n. vestibularis medialis*, *n. prepositus hypoglossi* și formația reticulată a trunchiului cerebral [Barmack et al., 1992; Jaarsma et al., 1997; Motavkin, Ohotin, 1984]. Acetilcolina participă la procesele de neurotransmisie și în unele căi cerebelofugale – cerebelorubrale, cerebelotalamice [Ikeda et al., 1991]. Deaferentația colinergică a scoarței conduce la dereglări ale stabilității controlului vestibular care apare și în lezarea floclulusului [Waespe et al., 1985]. Aceste experiențe au demonstrat că deficitul activității colinergice determină diminuarea activității bioelectrice a celulelor Purkinje, cu disfuncția căilor cerebelofugale și apariția ulterioară a nistagmului.

În ultimii ani o atenție mai mare se acordă *transmițătorilor de tipul aminelor biogenice* (noradrenalina, adrenalina, dopamina, histamina, serotonina).

Aferente noradrenergice au fost depistate în toate regiunile scoarței și în nucleele cerebelului [Dietrichs, 1988]. Sursele principale ale lor sunt *locus coeruleus*, *n. subcoeruleus* și alte structuri. Conexiunea dintre *locus coeruleus* și scoarța cerebeloasă este monosinaptică [Bloom et al., 1971], iritarea fibrelor noradrinerge provoacă efect de inhibare a activității neuronilor Purkinje [Siggins et al., 1971].

Inervația dopaminergică a cerebelului este studiată din anii '90 al secolului trecut [Efthimiopoulos et al., 1991; Panagopoulos et al., 1993]. Terminațiunile neuronilor dopaminergici au fost evidențiate în stratul granular al vermisului [Ikai et al., 1992] și în nucleele cerebelului [Melchitzky, Lewis, 2000].

Un interes nu numai teoretic, dar și practic (elaborarea remediilor pentru tratamentul ataxiilor) prezintă studierea sistemelor serotoninergice. Se știe că serotonina este secretată în nucleii rafeului median al trunchiului cerebral cu proiecții spre multiple arii nervoase [Dănaillă, Golu, 2006]. Fibre serotoninergice au fost depistate în cele mai diferite structuri corticale, însă lobul temporal primește cele mai multe fibre serotoninergice; în structurile subcorticale, mezencefal, *medula oblongata*, amigdala și substanța neagră cantitatea de serotonină și de metaboliți ai acesteia este mai mare, pe când în cerebel, măduva spinării și regiunea ventrală a punții cantitatea lor este mai mică [Azmitia, Gannon, 1986]. Cele mai puternice aferente serotoninergice primește vermisul în regiunea lobulilor I-V de la neuronii nucleilor reticulați paramedian și lateral; lobul posterior al vermisului (lobulii VI-IX) primește fibre serotoninergice de la nucleul reticulat lateral; emisferele cerebeloase primesc fibre de la regiunea tegmentală laterală, formația reticulată periolivară și nucleul reticulat

paramedian [Kerr, Bishop, 1991]. Este important de menționat că centrele sus-numite dau proiecții neînsemnate către neuronii nucleelor cerebelului, care primesc fibre serotonergice din alte structuri cerebrale – nucleele punții etc. [Kitzman, Bishop, 1994; Nayak et al., 1999].

Mai puține lucrări sunt dedicate sistemului histaminergic. Fibrele histaminergice se află în componența tractului hipotalamo-cerebelar și se depistează în toate straturile cortexului cerebelos [Takemura et al., 2003].

În ultimii ani o atenție deosebită se acordă *oxidului nitric (NO)*, care se sintetizează în endoteliul vaselor sanguine și în unele populații neuronale ale sistemului nervos central [Bredt, Snyder, 1992; Furchgott, 1990; Ignarro, 1990]. NO este generat de o enzimă multifuncțională, cunoscută sub numele de NO-sintază, majoritatea din care se află în granulele cerebeloase, iar cel mai bun stimul pentru activarea sa este influxul de  $Ca^{2+}$  indus de receptorul NMDA [Dănăilă, Golu, 2006]. Descoperirea acțiunii de modulare a NO și fenomenului *volum-neurotransmisie* legat de el a fost un punct de răscruce în dezvoltarea științei biologice și medicale. Anul 1992, având în vedere numărul enorm de publicații pe această problemă, a fost numit anul moleculei NO.

Pentru prima dată concepția referitoare la NO ca volum-neurotransmițător a fost formulată de Gally I. et al. [Gally et al., 1990]. Termenul *volum-neurotransmisie* a fost propus de un grup de savanți în frunte cu Agnati L. [Agnati et al., 1995; Agnati, Fuxe, 2000], pentru a descrie mecanismul neurotransmisiei difuze nesinaptice (interacțiunea cu receptorii în afara sinapselor aflate pe membrana celulei-țintă sau prin intermediul activizării enzimelor care sunt implicate în cascada semnalizării intracelulare). Este semnificativ faptul că Golgi C., încă în anii '80 al secolului XIX, a emis ipoteza, conform căreia contactul dintre două fibre nervoase nu este o condiție suficientă pentru o legătură funcțională optimală între diferiți neuroni, deoarece curentul electric poate uni doi conductori și în lipsa contactului direct între ele [Golgi, 1891]. Abia după o sută de ani ipoteza lui Golgi C. a fost confirmată pe cale experimentală prin existența posibilității transmiterii curentilor ionici prin spații extra- și intercelulare [Jefferys, 1995] și acțiunii parasinaptice a unor neuropeptide [Zoli et al., 1999]. În unele condiții transmisia sinaptică poate căpăta unele elemente de volum-transmisie, poate trece de la tipul închis de funcționare la tipul deschis (fenomenul de scurgere), când mediatorul iese în afara fantei sinaptice, interacționând cu receptorii sinaptici și extrasinaptici.

NO acționează în anumite volume cuprinzând grupuri de neuroni și sinapse, având acțiunea de integrare a activității neuronale. Un exemplu de organizare a microzonelor funcțional-neurochimice este repartizarea neuronilor NO-ergici în corticocerebel. Clusterele celulelor granulare, axonii ascendenți și țintele lor formează coloane verticale de elemente active sincronizate. Difuzia NO are loc de-a lungul axonilor celulelor granulare și ramurilor lor din stratul molecular al cortexului.

NO reglează activitatea neuronilor din modul și este un factor esențial în mecanismele de neuroplasticitate. Repartizarea regulată a neuronilor NO-ergici creează condiții pentru difuzia uniformă a NO în spațiul tridimensional. Timpul acțiunii

efective NO în citoplasma neuronilor Purkinje constituie aproximativ 50 ms, însă în spațiile intercelulare această cifră este și mai mică – 10 ms [Lev-Ram et al., 1997]. Pe parcursul a 10 ms NO este capabil să modifice activitatea a peste 4000 de sinapse axonospinice ale fibrelor paralele [Ito, 2001]. Acest mecanism contribuie la delimitarea spațială și izolarea funcțională a zonelor de excitare și inhibare a celulelor Purkinje, provocate de stimularea grupelor de celule granulare.

Volum-neurotransmisia (parasinaptică) modulează efectele neurotransmisiei sinaptice și participă la reglarea multor funcții fiziologice, inclusiv a funcțiilor psihice și cognitive. NO este implicat în mecanismele fiziologice ale memoriei [Law et al., 2001], în patogeneza schizofreniei și epilepsiei [Ohotin et al., 2002]. Volum-neurotransmisia are un efect de economie a rezervelor energetice și spațiale ale creierului în realizarea proceselor informaționale. Un exemplu adus de Bach-y-Rita P, Aiello G. [Bach-y-Rita, Aiello, 1996] ilustrează unele aspecte ale acestei probleme. Autorii au demonstrat prin calcule că traseul parcurs de impulsurile nervoase prin intermediul sinapselor de la *locus coeruleus* până la neocortex include 1000 de neuroni și constituie în lungime 38 de centimetri, pe când prin volum-neurotransmisie același impuls activează de acum până la 100.000 de celule, având lungimea totală a fibrelor potențiale corticopetale de aproximativ 170 de metri. În lumina concepției volum-neurotransmisie toate structurile incluse în proces (neuroni, fibre, țesut conjunctiv, astrocite etc.) și spațiile intercelulare sunt privite ca o unitate integră a spațiului informațional al encefalului.

Actualmente se știe că în creier practic nu există centre care nu ar fi influențate direct sau indirect de acțiunea modulatorie a NO. Fiind un mesager cu funcția de volum-transmisie, NO poate influența eliberarea neuromediatorilor din sinapsele apropiate [Kiss, Vizi, 2001; Ohkuma, Katsura, 2001]. NO este capabilă să întezeze efectele mai multor neurotransmițători. Actele fiziologice precise sunt dependente de mecanismele sinaptice fazeice, iar fenomenele și reacțiile generalizate ale sistemului nervos (somnul, starea de veghe, senzația de foame etc.) sunt dependente și de volum-neurotransmisia tonică. Mediatorii implicați în volum-neurotransmisie sunt componente necesare în realizarea neuroplasticității și fenomenului de autoorganizare neuronală în procesul de restabilire a funcțiilor lezate ale sistemului nervos [Bach-y-Rita, 1994]. S-a demonstrat că neuronii NO-ergici sunt mult mai rezistenți la acțiunile neurotoxice [Dawson, 1995; Lipton, 1999].

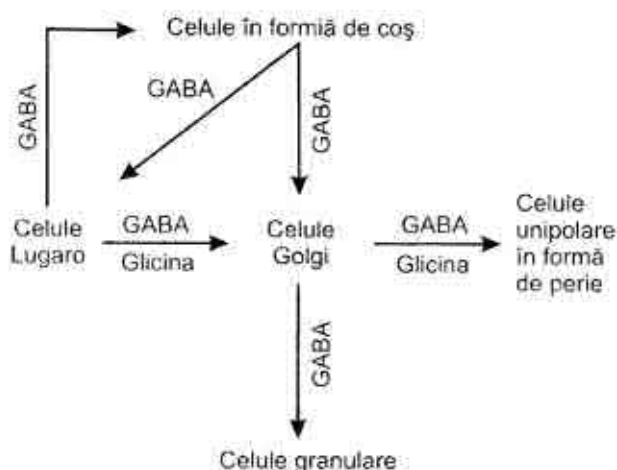
## II. 2. Interacțiunea neuromediatorilor

Recepția, prelucrarea și transmiterea informației în cerebel are loc prin intermediul neuromediatorilor. Neuronii scoarței cerebeloase au specializări mediatorii diferite, ceea ce permite clasificarea lor în GABA-ergice (celule Purkinje, celule stelate, celule în formă de coș), aspartat- și/sau glutamatergice (celule granulare, celule unipolare în for-

mă de perie), GABA- și glicinerge (celule Lugaro, celule Golgi), GABA- și colinergice (celule Golgi) [Kalinichenko, Motavkin, 2005]. S-a constatat că celulele Golgi GABA- și colinergice pot fi depistate practic în toate structurile cerebelului, însă în cantități foarte variabile. La om cea mai mare densitate a neuronilor colinergici este în lobulii vermisului, lobul floclonodular, tonsilă și lobulus biventer [De Lacalle et al., 1993].

Mai mult de jumătate din neuronii nucleilor cerebeloși sunt glutamat- și/sau aspartaterge și doar 30% sunt GABA- și glicinerge [Băurle et al., 1997; Chem et al., 1993; Kawa, 2003]. Din 18000 de conexiuni cu neuronii nucleelor cerebeloase 62% aparțin axonilor celulelor Purkinje; 29% de terminațiuni sunt formate de fibre glutamat- și colinergice venite din centrele trunchiului cerebral și măduva spinării; aproximativ 8% sunt terminațiuni GABA-ergice care aparțin fibrelor internucleare; 3% de terminațiuni aparțin aferențelor monoaminergice [Kalinichenko, Motavkin, 2005; Palkovits et al., 1977; Sastry et al., 1997].

După cum am menționat, toate elementele GABA-ergice, cu excepția neuronilor Purkinje, aparțin la categoria interneuronilor locali (fig. 14). Celulele Lugaro și celulele Golgi, în afară de acest neuromediator, elimină și glicina (GABA + glicina).



**Figura 14.** Interrelațiile interneuronilor/neuromediatorilor în scoarța cerebeloasă [Kalinichenko, Motavkin, 2005].

Interacțiunea neuromediatorilor este mai bine studiată în glomerulele stratului granular. Glomerula este o unitate structural-funcțională (modul) a stratului granular, care primește, redistribuie și transmite informația la etapele următoare. Aceste funcții sunt posibile datorită faptului că glomerulele sunt structuri compacte unde contactează elementele inhibitoare și excitatoare cu specializare neurochimică diferită. Histofiziologia acestor structuri este determinată de interacțiunea sinaptică și difuză (heterosinaptică) a glutamatului și GABA. La fiecare stimulare mediatorii se

eliberează înăuntrul glomerulelor și prin calea difuziei libere ajung la țintele corespunzătoare. Difuzia mediatorilor în afara glomerulei este limitată de glia înconjurătoare, care formează în jurul glomerulei un fel de capsulă. Pe suprafețele sinaptice ale dendritelor celulelor granulare se află receptorii glutamați, însă porțiunile extrasinaptice conțin GABA<sub>A</sub>-receptori [Hamann et al., 2002]. Receptorii metabotropi GABA<sub>B</sub> se plasează în locusurile presinaptice ale rozetelor fibrelor mușchiulare, iar receptorii metabotropi glutamați (mGluR2/3) – pe suprafața extrasinaptică a terminațiilor axonale ale celulelor Golgi [Ohishi et al., 1994]. În urma fenomenului de „scurgere”, mediatorii se răspândesc în regiunea extrasinaptică a celulelor granulare și celulelor Golgi, activând, corespunzător, receptorii metabotropi (mGluR2/3 și GABA<sub>B</sub>) și ionotropi (GABA<sub>A</sub>α6).

Actualmente se cunoaște că fenomenul de „scurgere” joacă un rol important în transferul informației în scoarța cerebeloasă. Inhibarea tonică a celulelor granulare este legată de acumularea GABA în interstițiul glomerulei. Acțiunea ambivalentă a celulelor Golgi se realizează prin intermediul inhibării sinaptice fazice (rapide) a celulelor granulare și activarea parasinaptică tonică (lentă). La stimularea celulelor Golgi receptorii extrasinaptici ai celulelor granulare receptează până la 97% din pulul mediatorului GABA din glomerulă [Hamann et al., 2002]. Concentrația mediatorilor intraglomerulari depinde și de activitatea transportorilor, care pot menține activitatea tonică a canalelor ionice chiar și în lipsa transmisiei sinaptice. Diferite forme de activitate inhibitoare GABA-ergică se completează reciproc, prin aceasta limitează cantitatea de celule granulare cu activitate sporită [Rossi et al., 2003; Rossi, Hamann, 1998]. Aceste procese histofiziologice măresc capacitatea stratului granular în procesul de prelucrare a informației sensorii și generare a programelor fine motorii. Una din proprietățile importante ale glomerulei este balanța fină între activitatea impulsurilor excitatoare și inhibitoare.

În ultimii ani se acordă o mare atenție studierii rolului neuromediatorilor în reglarea circulației sangvine cerebrale. Se știe că în lipsa circulației sangvine în țesutul cerebral resursele endogene permit menținerea metabolismului la limite relativ normale timp de 10-15 minute. Un rol primordial în reglarea hemomicrocirculației cerebrale au populațiile de neuroni GABA/NO-ergice [Brand-Schieber et al., 2004, Kalinichenko, Motavkin, 2005]. După cum s-a demonstrat [Benagiano et al., 2001; Fergus, Lee, 1997], există conexiuni strânse între neuronii GABA/NO-ergici și sistemul hemomicrocirculator: s-au depistat aderări ale terminațiilor nervoase la membrana bazală a capilarelor, iar uneori și la stratul endotelial. În ultimii ani s-a stabilit că neuronii GABA/NO-ergici au o funcție importantă neuroprotectoare în procesele degenerative și hipoxice [Bashkatova, Raevskii, 1998; Reutov, 2000]. În condiții de hipoxie a țesutului cerebral are loc sporirea sintezei și eliminării NO, care la rândul său conduce la ameliorarea hemomicrocirculației.



### **III. Sistemele neurofiziologice antagoniste cu participarea cerebelului**

#### **III.1. Sistemele neuronale de reglare a ciclului somn/veghe**

La mijlocul secolului XX a apărut ipoteza referitoare la rolul somnului în dezvoltarea ontogenetică a sistemului nervos [Roffworg et al., 1996]. Pe parcursul a mai multor ani se studiază interrelația ciclului somn-veghe cu funcțiile psihoemoționale și cognitive, în special rolul somnului în mecanismele de consolidare a memoriei și procesele de neuroplasticitate [Volkow et al., 2009]. Elucidarea rolului cerebelului în realizarea stărilor de veghe și somn va permite înțelegerea mai profundă a mecanismelor integrative ale sistemului nervos central.

Studiile experimentale au demonstrat că somnul a putut fi indus de stimularea diferitor zone cerebrale – arii corticale, structurile sistemului limbic, nucleeele talamice intralaminare, ariile supraoptice și preoptice, capul nucleului caudat, hipocamp, complexul amigdaloid, diferite structuri ale trunchiului cerebral, cerebel [Dănăilă, Golu, 2006; Giannazzo et al., 1969; Palmer, 1979].

Se știe că iritarea diferitor structuri cerebelare poate provoca fenomene de sincronizare a EEG cu adormire sau desincronizare cu trezire. În experiențe pe animale, iritarea scoarței vermisului cerebelar și nucleilor fastigiali cu curent electric de frecvență joasă (1/sec) sau iritarea ritmică (10/sec) provoacă în diferite structuri cerebrale (cortexul sensoriomotor, hipocamp) o trecere rapidă a activității electrice desincronizate în oscilații lente, cu amplitudine mare a undelor delta și teta. Pe parcursul a 10-15 secunde se instalează tabloul EEG tipic pentru somnul lent, a cărui apariție în condiții obișnuite necesită câteva minute, cu creșterea treptată a proceselor de sincronizare. Activitatea EEG sincronizată se păstrează după întreruperea iritării electrice și continuă în formă de somn lent normal. Efectele descrise apar dacă animalele până la iritare se aflau în stare de liniște sau somnolență ușoară [Bekaia, Beradze, 1983; Beradze, Maloletnev, 1978]. De menționat că la aceste animale nu era posibilă trecerea mai rapidă a somnului lent în somn paradoxal.

Posibil că sincronizarea EEG și adormirea animalelor are loc datorită mecanismelor complexe – influențele inhibitoare din partea scoarței cerebelare asupra nucleelor cerebelare și vestibulare, inhibiția motoneuronilor măduvei spinării, implicarea sistemului fastigio-reticulat cu activarea mecanismelor de sincronizare prin intermediul formației reticulate din partea inferioară a punții, bulbului rahidian, nucleelor talamice și neuronilor rafeului [Dănăilă, Golu, 2006; Eccles, 1971; Fanardjian, 1975; Heath, 1977, 1978; Heath et al., 1978; Popescu, 2008].

Pentru a evidenția interacțiunea cerebel-hipocamp, s-au realizat experiențe cu iritarea electrică a nucleelor fastigiale și scoarței cerebelare: iritarea nucleelor fastigiale pe fundal de somn lent provoacă apariția ritmului hipocampal cu frecvența iritării

(8 - 10/sec), iar iritarea nucleelor fastigiale cu curent electric de intensitate mică și frecvență înaltă (100 - 200/sec) în perioada somnului paradoxal provoca intensificarea activității teta în hipocampul dorsal [Bekaia, 1990; Bekaia et al., 1984]; pe de altă parte, stimularea electrică cu intensitate mică a scoarței cerebelare nu provoacă semne de desincronizare a EEG pe fundal de somn lent și nu modifică activitatea hipocampului dorsal în timpul somnului paradoxal. Această diferență de modificare a activității electrice a hipocampului poate fi explicată prin conexiunile neuronale diferite ale scoarței cerebelare și nucleelor fastigiale. După cum se știe, neuronii Purkinje sunt neuroni inhibitori [Ito, 1984, 2006], de la care pornesc căi inhibitoare către hipocamp [Heath, Harper, 1974]. Pe de altă parte, neuronii nucleelor cerebelare au o acțiune excitatoare asupra structurilor reticulate [Eccles, 1971; Fanardjian, 1975], prin intermediul cărora se realizează principala conexiune a cerebelului cu hipocampul dorsal [Bekaia, 1990; Fanardjian, 1975; Melik-Moussian, 1979]. Alți autori [Snider, Maiti, 1976] presupun că cerebelul prin intermediul diferitor conexiuni cu structurile limbice (conexiuni directe monosinaptice, tractul cerebelotegmental, conexiuni prin intermediul neuronilor noradrenergici din *locus coeruleus*) are în final o influență inhibitoare asupra sistemului limbic cu rolul principal în aceste mecanisme ale vermisului și nucleilor fastigiali. Noi am evidențiat corelații importante în modificarea acizilor nucleinici în celulele Purkinje și hipocamp la șobolani în stare de deprivare a somnului [Baciu et al., 1999].

Studiind ciclul somn-veghe, pe cale experimentală a fost demonstrată apariția tablourilor EEG similare la iritarea nucleilor fastigiali și nucleelor ventrolaterale ale talamusului [Melik-Moussian, 1979], nucleilor fastigiali și formației reticulate mezencefalice [Bekaia, 1990], nucleilor fastigiali și amigdalei [Snider, Maiti, 1976], ceea ce demonstrează efectul dublu (sincronizare/desincronizare) al influenței din partea nucleilor fastigiali asupra activității bioelectrice a creierului.

Prezintă interes experiențele cu extirparea cerebelului - pe lângă dereglări pronunțate ale funcțiilor motorii, are loc mărirea considerabilă a duratei de veghe și micșorarea timpului total al somnului paradoxal, pe când durata somnului lent se modifică nu atât de pronunțat [Bekaia, 1990]. La aceste animale are loc repetarea frecventă a stărilor de somnolență și veghe, după care apare somnul lent. De menționat, însă, că spre deosebire de normă, somnul paradoxal nu se asocia cu dispariția tonusului muscular, din contra, apăreau contracții musculare în membre. Mărirea perioadei de veghe avea loc pe parcursul a 7 - 8 zile, iar somnul lent și cel paradoxal se restabileau parțial peste 3 - 4 zile [Bekaia et al., 1979]. Autorii ajung la concluzia că cerebelul, fiind important în reglarea funcțiilor motorii în stare de veghe, are o influență mai limitată în condiții de somn asupra funcției formației reticulate mediale din bulbul rahidian, care la rândul său are o influență postsinaptică tonică de inhibiție asupra alfa- și gamma-motoneuronilor, prin intermediul căilor reticulospinale [Fanardjian, 1975]. Cerebelul participă, alături de cortexul cerebral, structurile extrapiramidale, vestibulare, formația reticulată, în funcționarea sistemului descendent activator și inhibitor, care influențează în sens facilitator și inhibitor activitatea sistemului gamma din coarțele anterioare ale măduvei spinării [Dănăilă, Golu, 2006; Fanardjian, 1975]. Conexiunea

cerebelului cu formația reticulată a bulbului rahidian are loc prin intermediul nucleilor fastigiali. Rolul important al centrilor motori extracerebelari în reglarea activității musculare în timpul somnului se demonstrează și prin faptul că animalele cu lezarea nucleilor fastigiali sau după extirparea cerebelului în timpul somnului iau poziția normală de somn [Bekaia, 1990; Bekaia, Berazde, 1985; Bekaia et al., 1983; Giannazzo et al., 1969]. Diminuarea mișcărilor globilor oculari la animale cu cerebelul lezat și sporierea acestor mișcări la iritarea nucleilor fastigiali cu curent de frecvență înaltă demonstrează participarea activă a cerebelului în reglarea acestor procese prin intermediul conexiunilor bilaterale ale vermisului și nucleilor fastigiali cu sistemul oculomotor și vestibular [Dănăilă, Golu, 2006; Fanardjian, 1975]. S-a demonstrat că vestibulocerebelul și vermisul participă activ în mecanismele somnului cu mișcări oculare rapide prin intermediul nucleilor vestibulari și fastigiali [Dharani, 2005].

Dinamica proceselor neuronale intracerebelare este foarte complexă - diferite populații neuronale ale scoarței cerebelare și nucleilor cerebelari (în special fastigiali) se modifică în diferite faze ale somnului, dar această modificare nu este unidirecțională și unimomentană. Majoritatea neuronilor scoarței cerebelare se activează preponderent în fazele de sincronizare a activității bioelectrice a cortexului cerebral (faza somnului lent și somnolenței), pe când neuronii nucleilor fastigiali se activează preponderent în timpul stării de vigilență și somnului paradoxal, adică în perioadele legate de desincronizarea EEG [Bekaia, 1990; Bekaia et al., 1979]. Aceste rezultate demonstrează clar deosebiri esențiale în dinamica activității neuronale a scoarței cerebelare și nucleilor fastigiali în ciclurile somn-veghe. Sub acest aspect, a fost demonstrat pe cale experimentală că în timpul somnului paradoxal activitatea bioelectrică în diapazonul ritmului teta în nucleii fastigiali și hipocampul dorsal poate avea caracter diferit: ritmul teta poate apărea numai în nucleii fastigiali, numai în hipocampul dorsal sau în ambele structuri concomitent [Bekaia, 1990]. De asemenea, s-a demonstrat că și interrelația funcțională a nucleilor interpositus și fastigiali are anumite particularități cu formarea patternurilor specifice în diferite faze ale ciclului somn-veghe [Palmer, 1979]. Distrugerea la animale a ariei septale a evidențiat blocarea ritmului teta în hipocamp cu păstrarea lui în nucleii fastigiali. Aceasta demonstrează că activitatea ritmică se formează independent de septum, în limitele nucleilor fastigiali [Bekaia, 1990; Bekaia et al., 1979].

Particularitățile de manifestare succesivă a activității sincronizate și desincronizate cu participarea cerebelului în diferite faze ale somnului în mare măsură sunt determinate de influențele formației reticulate [Eccles, 1971]. Reglarea proceselor de somn-veghe se află sub influența sistemului reticular activator ascendent (SRAA), care pune în stare de veghe centrii corticale. Absența influențelor reticulate ascendente la nivel cortical conduce la somn, iar stimularea lor produce trezire. A fost descris și un sistem reticulat inhibitor ascendent (SRIA), a cărui lezare conduce la apariția sindromului de logoree și hiperkinezie [Dănăilă, Golu, 2006]. SRAA și SRIA conectate reciproc acționează în mod continuu, iar veghea și somnul, cu întreaga gamă intermediară cuprinsă între ele, rezultă din competiția lor funcțională.

## III.2. Sistemele neuronale de reglare a foamei și a aportului de hrană

Un șir de investigații au fost realizate pentru a elucida rolul cerebelului în comportamentul motivațional alimentar. Iritarea lingulei la animalele sătule provoca un comportament de căutare a hranei – în timpul stimulării cu curent electric de intensitate slabă animalele sătule manifestau interes față de hrană, iar odată cu mărirea intensității de iritare animalele sătule începeau să consume cantități mari de hrană, uneori înfulecând tot ce se poate, inclusiv obiecte mărunte. Stoparea iritării lingulei oprea și consumul excesiv de hrană [Bekaia, 1990]. Este important de accentuat că iritarea lingulei cu apariția efectelor expuse nu era asociată cu reacții locomotorii, ci cu desincronizarea EEG și intensificarea ritmului teta hipocampal. Un efect opus cu o inhibare a comportamentului alimentar a fost obținut la iritarea altei structuri cerebelare – lobulus centralis. Iritarea de intensitate slabă a acestei structuri nu era asociată cu modificări motorii sau vegetative, însă avea loc o inhibare a ritmului teta în hipocamp și desincronizarea EEG cu apariția undelor lente. Autorii au demonstrat că la aceste animale nu se formează reflexe condiționate la stimularea electrică a structurilor cerebelare (lingula, lobulus centralis).

Comportamentul alimentar și inhibiția lui în procesul de iritare a structurilor cerebelare se realizează posibil prin intermediul hipotalamusului. Se cunoaște că „centrele foamei” se localizează nu numai în regiunile laterale ale hipotalamusului, iar „centrele sașjetății” – nu numai în nucleele ventromediale [Dănăilă, Golu, 2006]. Pentru activarea acestor centre este necesar un anumit nivel de activitate a visceroreceptorilor, care participă la crearea aferenței către cerebel, apoi prin intermediul conexiunilor cerebelo-hipotalamice are loc activarea centrelor corespunzătoare. Au fost descrise conexiuni neuronale directe cerebelo-hipotalamice [Dietrichs, Haines, 1985, 1989; Okahara, Nisimaru, 1991; Onat, Cavdar, 2003] și hipotalamo-cerebelare [Haines, Dietrichs, 1987; Supple, 1993].

Cerebelul este parte componentă a diferitor sisteme funcționale neuronale, care reglează comportamentul emoțional-motivațional cu includerea în afară de hipotalamus și a altor structuri, în primul rând, a nucleului caudat, ariei septale hipocampale [Arshavskii, 1974; Fanardjian, 1975; Ogino, 2007]. După cum s-a demonstrat pe cale experimentală, rolul principal în reglarea emoțional-comportamentală alimentară îi revine hipotalamusului. În susținerea acestei ipoteze s-au realizat experiențe pe animale, care au evidențiat particularitățile comportamentului alimentar în timpul iritării concomitente a cerebelului și hipotalamusului – iritarea hipotalamusului lateral provoca la animalele sătule un interes sporit față de hrană, iar iritarea pe acest fundal a lingulei declanșa o reacție furtunoasă de consum alimentar. La întreruperea uneia din aceste două iritări, animalele îndată se liniștesc, stopează consumul exagerat al hranei, mai mult ca atât, pot elimina din gură hrana care n-a fost înghițită. Pe de altă parte, iritarea concomitentă a nucleelor hipotalamusului ventromedial și

lobului central cerebelar se manifestă prin inhibare esențială a comportamentului alimentar (la stimularea separată a acestor structuri nu apar schimbări importante în comportamentul alimentar). Toate aceste rezultate confirmă ipoteza referitoare la cerebel în calitate de component al sistemelor funcționale neuronale de reglare a comportamentului alimentar, în care rolul central îl joacă hipotalamusul [Bekaia, 1990; Fanardjian, 1975].

### III.3. Sistemele neuronale emoționale/antiemoționale

Cu mai bine de două secole în urmă Franz Joseph Gall (1758-1828) afirma că cerebelul este sediul principal al emoțiilor erotice; abia în anii '40-50 ai secolului XX au apărut primele lucrări dedicate rolului cerebelului în funcțiile psihoemoționale [Anand et al., 1959; Snider, 1945]. În anii '70 ai secolului XX investigațiile în acest aspect au fost aprofundate [Cooper et al., 1974; Snider, Maiti, 1976]. A fost emisă ipoteza implicării cerebelului în procesarea emoțiilor. Argumente convingătoare în favoarea rolului cerebelului în activitatea psiho-emoțională au fost aduse de Heath R.G. [Heath, 1977] – s-au obținut rezultate pozitive la bolnavii cu dereglări psihice în condiții de stimulare electrică a cerebelului prin intermediul unui stimulator implantat subdural.

Tulburările psihoemoționale la bolnavii cu afecțiuni cerebeloase erau apreciate multă vreme ca fiind dependente de leziunile extracerebeloase sau ca o expresie funcțională a deficitului motor. Ulterior au fost efectuate diferite investigații neurofiziologice, patomorfologice și cu aplicarea metodelor de neurovizualizare, care au făcut posibilă depistarea zonelor funcționale active ale cerebelului implicate în realizarea diferitor procese psihoemoționale [Decety et al., 1990; Gebhart et al., 2002; Ivry et al., 2000; Ravizza et al., 2006; Schmahmann, Caplan, 2006].

Au fost evidențiate conexiunile cerebelului cu sistemul limbic și diferite zone ale cortexului cerebral [Beyer, Krishnan, 2002; Dum, Strick, 2003; Saccetti et al., 2009]. Vermisul este numit *limbic cerebellum* [Timmann, Daum, 2007]. Majoritatea autorilor au demonstrat rolul vermisului în reglarea emoțiilor și presupun că el în asocieră cu nucleul fastigial și lobulul floculonodular reprezintă de fapt o continuare a circuitului Papez [Heath et al., 1978; Neil et al., 2005]. Conexiunile strânse între cerebel și sistemul limbic au fost demonstrate pe cale experimentală: la iritarea structurilor cerebeloase apărea o hipersincronizare a activității neuronale în hipocamp, amigdală și lobii temporali [Bekaia, 1990; Heath, Harper, 1974]; la iritarea hipocampului apăreau potențiale evocate în scoarța și nucleele cerebeloase [Fanardjian, 1975]. S-a demonstrat influența modulatorie a cerebelului asupra activității funcționale a hipocampului [Reim, Arutiunean, 1977]; iritarea hipocampului ipsi- și contralateral provoca apariția potențialelor evocate în nucleii fastigiali și dințiți [Reim et al., 1979]; în afectarea cerebelului apărea o modificare patologică a activității amigdalei [Scelfo et al., 2008].

Cele mai pronunțate modificări ale sferei psihoemoționale apăreau în lezarea vermisului [Heath, 1977; Kim et al., 1994]. Stimularea vermisului prin intermediul electrozilor implantați la bolnavii cu dereglări psihoemoționale provoca efecte sedative pronunțate [Cooper et al., 1974] – agresivitatea, depresia, fobiile diminuau considerabil, se ameliora dispoziția și această stare se menținea câteva zile sau chiar săptămâni după stimulare.

Iritarea cu curent electric a nodulusului cerebelar declanșa la animale reacții de furie (intensitatea curentului era aleasă fără ca să provoace reacții motorii). La o stimulare moderată animalele luau o poziție agresivă, pupilele se lărgeau, apărea tahicardia sau bradicardia, asociate cu mărirea aproape de două ori a amplitudinii ritmului teta în hipocamp. La aceste animale se manifestă și o inhibare a comportamentului alimentar. Odată cu stoparea iritării animalele se linișteau, se restabileau funcțiile vegetative (pupila, frecvența respirației, contracțiile cardiace etc.) și ritmul teta hipocampal. La o iritare electrică mai puternică a nodulusului reacțiile de furie se manifestau mai puternic, fiind însoțite de elemente de agresivitate activă (de exemplu, pisica se arunca asupra altei pisici, asupra unui câine sau, fiind singură, se arunca cu furie „în aer”) [Bekaia, Beradze, 1984; Moniava, Bekaia, 1964]. Stoparea iritării de asemenea avea un efect de liniștire a animalelor și în majoritatea cazurilor era urmată de frică. Totodată, la animale ușor se formau reacțiile condiționate cu component de frică. Aceste rezultate demonstrează că cerebelul participă în realizarea reacțiilor de groază, furie, agresivitate și intră în componența sistemelor funcționale neuronale cu participarea hipotalamusului ventromedial [Fanardjian, 1975], a amigdalei [Treiman, Delgado-Escueta, 1981], ariei septale [Oomura et al., 1967], hipocampului [Bekaia, Beradze, 1984; Beradze et al., 1983, 1985], talamusului dorso-medial [Dănăilă, Golu, 2006], substanței cenușii centrale mezencefalice [Bekaia, 1990; Fanardjian, 1975]. Analiza rezultatelor obținute de diferiți autori confirmă rolul principal al substanței cenușii centrale mezencefalice, alături de hipotalamusul ventromedial, în realizarea fenomenelor descrise mai sus la stimularea structurilor cerebelare, deoarece după lezarea substanței cenușii centrale iritarea hipotalamusului nu mai provoacă reacții de furie [Bekaia et al., 1984; Bekaia, Nemsadze, 1974]. Structurile cerebelare (în special partea medială a nucleilor fastigiali și nodulusul) și hipotalamice au interacțiuni funcționale strânse în realizarea reacțiilor emoționale de furie și agresivitate [Bekaia, 1990]. În experiențe s-a demonstrat că la iritarea ușoară cu curent electric a hipotalamusului ventromedial apar reacții emoționale slab pronunțate. Dacă la aceste animale pe fundalul dat se adaugă o stimulare ușoară a nodulusului (intensitatea iritării fiind mai mică de pragul apariției reacțiilor emoționale), atunci reacțiile emoțional-comportamentale se amplifică esențial cu apariția furiei și agresivității. Totodată distrugerea porțiunilor mediale ale substanței cenușii centrale mezencefalice diminuează considerabil reacțiile de furie și agresivitate provocate de iritarea nodulusului sau porțiunilor mediale ale nucleilor fastigiali [Bekaia et al., 1984]. Se crede că mecanismul inhibitor al comportamentului de furie este în legătură cu neocortexul lobilor frontali, deși căile exacte nu sunt bine stabilite [Belkin; Lacusta, 1983; Dănă-

ilă, Golu, 2006]. Astfel, la pisică a fost produs comportamentul de furie prin lezarea bilaterală a lobilor frontali bazali, chiar deasupra chiasmei optice.

În experiențe pe animale au fost depistate și structurile cerebelare, a căror iritare provoacă reacții de frică. La bolnavii cu atacuri de panică aplicarea PET a evidențiat un nivel înalt de metabolism al glucozei în amigdală, hipocamp, talamus, punte (regiunile caudale), medulă și cerebel [Sakai et al., 2005]. S-a stabilit o participare importantă a vermisului și nucleilor interpositus în realizarea reacțiilor condiționate cu componente de frică [Leaton, 2003]. Dereglările emoționale sunt explicate prin afectarea conexiunilor neuronale, în care un rol deosebit îi revine vermisului – leziunile vermisului și structurilor paravermale produc disfuncții de comportament, stări de panică și anxietate, agresivitate [Leiner et al., 1991; Schmahmann, 2000]. S-a demonstrat că în formarea reflexelor condiționate cu component de emoții negative, frică are loc modificarea stării funcționale a neuronilor vermisului cerebelos [Sacchetti et al., 2004; Supple et al., 1993].

Cele mai evidente reacții de frică s-au produs la iritarea uvulei și părților laterale ale nucleilor fastigiali [Bekaia, 1990]. O stimulare moderată a acestor structuri provoacă la animale (iepuri, pisici) o stare de neliniște sau imobilizare parțială în asociere cu mărirea pupilelor, piloerecție, dereglarea ritmului respirator și contracțiilor cardiace, intensificarea ritmului teta în hipocamp și desincronizare la nivelul neocortexului. Concomitent, la aceste animale apare o indiferență față de hrană, chiar dacă sunt flămânde. Intensificarea iritării structurilor cerebelare conduce la apariția stărilor de panică. La aceste animale ușor se formează reacțiile condiționate cu elemente de frică. Iritarea concomitentă a hipotalamusului posterior (implicat în realizarea reacțiilor de frică) și structurilor cerebelare (uvula, părțile laterale ale nucleilor fastigiali) provoacă apariția stărilor de frică cu semne vegetative caracteristice acesteia. Important este că reacțiile vegetativ-emoționale au fost obținute la iritarea electrică cu stimuli de intensitate minimală, a căror aplicare în stimularea izolată a structurilor date nu provoacă apariția reacțiilor de frică. Lezarea la animale a porțiunilor laterale ale substanței cenușii centrale mezencefalice conduce la dispariția reacțiilor de frică provocate de iritarea hipotalamusului posterior și/sau de iritarea uvulei și porțiunilor laterale ale nucleilor fastigiali. Se presupune că interacțiunea cerebelului cu structurile hipotalamusului, hipocampului, amigdalei, nucleului caudat și altor structuri cerebrale în formarea reacțiilor de frică se realizează în final prin substanța cenușie centrală mezencefalică [Bekaia, 1990; Bekaia, Beradze, 1984; Leaton, 2003; Moniava, Bekaia, 1964; Sacchetti et al., 2002, 2009].

Aplicarea metodelor de neurovizualizare la persoane sănătoase a evidențiat că activitatea neuronală a cerebelului este asociată cu gradul de expresie a emoțiilor [Liotti et al., 2000]. Rolul cerebelului în realizarea emoțiilor pozitive și negative nu este clar, posibil că au importanță procesele atroifice cerebelare legate de vârstă, care conduc la reducerea influențelor inhibitoare asupra regiunilor prefrontale [Heath et al., 1982; Tessitore et al., 2005].

S-a demonstrat că cerebelul, alături de lobul frontal și ganglionii bazali, participă la mecanismele de formare a depresiei [Beyer, Krishnan, 2002; Soares, Mann, 1997].

Studierea persoanelor (metoda PET) cu modelarea diferitor stări emoționale a evidențiat că dispoziția proastă corelează cu activarea sistemului limbic și emisferelor cerebeloase [Reiman et al., 1997]. Alți autori, de asemenea, au observat că anume dispoziția proastă, dar nu cea ridicată (euforia) provoacă creșterea activității în regiunea anterioară a vermisului [Lane et al., 1997]. La pacienții cu depresie s-a evidențiat o diminuare considerabilă a hemocirculației în cerebel și talamus [Lioti et al., 2002]. De menționat că unii autori [Dolan, 1998; Konarski et al., 2005] au depistat o creștere a indicilor hemocirculatori în vermis la bolnavii cu depresie și dereglări cognitive.

S-au depistat corelații între nivelul de depresie și gradul de afectare degenerativă a cerebelului [Leroi et al., 2002]. Studierea bolnavilor cu afecțiuni bipolare afective a evidențiat semne de atrofie cerebeloasă [Hamilton et al., 1983; Jurjus et al., 1994], modificări ale volumului vermisului [Beyer, Krishnan, 2002; Cecil et al., 2003; Nasrallah et al., 1998; Neil et al., 2005]. Alți autori au depistat semne de atrofie cerebelară la pacienții cu tulburări bipolare legate de vârstă – gradul de atrofie era semnificativ mai pronunțat după vârsta de 50 de ani [Yates et al., 1987]. Se presupune că la bolnavii cu tulburări afective bipolare atrofia cerebelului poate fi parțial explicată și prin consumul excesiv al alcoolului [Lippmann et al., 1982]. Totuși, un studiu special consacrat acestui aspect a exclus rolul alcoolului ca factor de bază al atrofiei cerebelare [Del Bello et al., 1999]. S-a presupus că la bolnavii cu depresie unipolară sunt prezente semne de atrofie cerebeloasă, însă studiile efectuate nu au confirmat această ipoteză [Vassil, Soares, 2001]. Semnele de atrofie cerebeloasă la acești pacienți sunt asociate cu tratamentul antidepressiv masiv de lungă durată, însă inefficient [Loeber et al., 2002; Mills et al., 2005].

S-a observat o corelare între frecvența acceselor de manie și gradul de atrofie a vermisului – cu cât mai frecvente sunt accesele, cu atât mai pronunțată este atrofia [Mills et al., 2005].

S-a constatat că la bolnavii cu demență și dereglări depresive este redus volumul cerebelului, posibil din cauza factorului vascular sau toxic [Landgrebe et al., 2006]. În boala Alzheimer a fost depistată o corelare directă între pierderea de celule, durata bolii și manifestările psihoemoționale [Wegiel et al., 1999], însă, după cum s-a demonstrat, atrofia cerebelului este mai evidentă în stadiile târzii ale maladiei [Ackerman, Daum, 1995; Aylward, Reiss, 1991]. În demența vasculară cu dereglări psihoemoționale la autopsie a fost depistată o micșorare considerabilă a numărului de fibre cățărătoare în cortexul vermisului, floculusului și emisferelor cerebeloase [Baloyannis, 2007].

Pe lângă existența în cerebel a zonelor *emoțiogene*, au fost depistate și zone *anti-emoțiogene*, a căror stimulare diminuează sau inhibă reacțiile emoționale, apărute la iritarea atât a structurilor cerebelare emoțiogene, cât și la iritarea altor structuri cerebrale [Bekaia, Beradze, 1984; Bekaia, Nemsadze, 1974].

Experiențele pe animale (maimuțe, pisici) au evidențiat diminuarea comportamentului agresiv după lezarea selectivă a unor structuri cerebeloase [Peters, Monjan,



1971]. Se presupune că cerebelul participă în modularea expresiilor emoționale, iar în cazurile de deconectare a circuitelor neuronale cerebel-sistem limbic-cortex cerebral pot apărea fenomene de pierdere a controlului asupra expresiilor emoționale (de exemplu, în caz de afectare a vermisului au fost prezente strigăte exagerate involuntare și necontrolate) [Parvizi et al., 2007]. S-a demonstrat că comportamentul impulsiv este asociat cu modificarea activității nucleelor cerebelare și conexiunilor cerebelo-talamo-corticale [Moers-Hornikx et al., 2009]. Cerebelul participă la convergența fluxurilor informaționale și posibil joacă rolul unui peismeker în procesul de menținere a nivelului optimal al motivației și sferei psihoemoționale [Schmahmann, 2000, 2004; Schmahmann et al., 2007].

Cele mai importante zone antiemoționale cerebelare depistate la animale în condiții de experiment sunt culmenul, pyramisul, lobulusul paramedianus. Pe fundalul reacțiilor emoționale pronunțate apărute la iritarea structurilor hipotalamice și cerebelare aplicarea adăugătoare a stimulării zonelor antiemoționale conduce la dispariția imediată a manifestărilor de frică, furie sau agresivitate (stimularea electrică aplicată este de o intensitate care nu provoacă reacții motorii). Aceste date demonstrează convingător că cerebelul, alături de alte structuri cerebrale, participă la mecanismele complexe de inițiere, manifestare și inhibare a reacțiilor emoționale comportamentale.

Posibil că influența cerebelului asupra funcțiilor psihoemoționale are loc parțial și prin intermediul legăturilor cerebelo-hipotalamice. Peptida cerebelina, depistată la sfârșitul secolului XX, are proprietatea de a stimula axa hipotalamo-hipofizaroadrenală cu creșterea cantității de cortizol [Mazzocchi et al., 1999], care la rândul său are o importanță mare în manifestarea anxietății și depresiei. S-a stabilit că fibrele nervoase care emerg din cerebel spre trunchiul cerebral sunt capabile să stimuleze eliberarea dopaminei și noradrenalinei în substanța neagră și *locus coeruleus* [Schutter, Van Honk, 2005]. Vermisul are proiecții către aria tegmentală ventrală, ceea ce creează premisa pentru influență modulatorie asupra ariilor mesolimbice prin fibrele dopaminergice [Snider, Maiti, 1976]; la electrostimularea vermisului cerebelar are loc sporirea metabolică dopaminergică în nucleul acumbens și creșterea metaboliților dopaminei (acidul homovanilinic) în lichidul cefalorahidian [Albert et al., 1985; Dempsey, Rochardson, 1987; Tabaddor et al., 1978]; stimularea electrică a celulelor Purkinje din cortexul cerebelar conduce la efecte modulatorii ale activității dopaminergice ale cortexului prefrontal [Mittleman et al., 2008].

Participarea cerebelului în reglarea emoțiilor se poate înțelege mai profund pornind de la existența sistemelor emoționale evolutive mai „vechi” (emoții primitive, plăcerea sexuală, frica etc.) și sistemelor mai „tinere” (emoții cu funcții adaptive – altruism, fericire, aprecieri estetice) [Stevens, Price, 1996]. Respectiv, structurile subcorticale, limbice sunt în conexiune cu emoțiile mai primitive [Le Doux, 2000], iar cortexul prefrontal – cu emoțiile apărute mai târziu [Davidson et al., 2000]. În acest sens, s-a presupus că vermisul cerebelar este implicat preponderent în realizarea emoțiilor „primitive”, iar emisferele cerebeloase – în emoțiile legate de funcțiile psihice superioare [Schmahmann, 2000, 2004].

S-a demonstrat că cerebelul joacă un rol important în realizarea *reacțiilor stresogene* [Abadie et al., 1999; Driessen et al., 2004; Shtirbu et al., 1995]. Au fost depistate unele particularități importante referitoare la sensibilitatea selectivă a neuronilor vermisului față de glucocorticoizi [Konarski et al., 2005; Teicher et al., 2003]. Cerebelul participă la mecanismele de memorare realizate în condiții de tensionare psihoemoțională [Sacchetti et al., 2002]. Pe cale experimentală s-a demonstrat participarea cerebelului la realizarea fenomenelor de stresoreactivitate și stresorezistență [Shtirbu et al., 1995]. Aplicând metoda de extirpare, s-a evidențiat rolul vermisului, nucleelor fastigiale și cerebelului în întregime în modularea reacțiilor vegeto-viscerale în condiții de stres experimental. În timpul treningului biofeedback de relaxare are loc creșterea activității vermisului cerebelos [Critchley et al., 2001]. S-a evidențiat și o legătură funcțională strânsă între activarea emisferelor cerebelare și potențialele cutanate simpatice evocate. În alte studii cu aplicarea PET, de asemenea, s-a demonstrat legătura stării funcționale a cerebelului (emisferei și vermisului) cu nivelul tensiunii arteriale sistemice și ritmul cardiac, ceea ce confirmă ideea implicării cerebelului în reglarea sistemului nervos vegetativ, în special activității simpatice și funcțiilor psihovegetative [Critchley et al., 2000, 2001]. Investigațiile recente au evidențiat rolul cerebelului în procesul de transformare a stărilor emoționale în răspunsuri vegetative și motorii [Sacchetti et al., 2009].

În viziunea contemporană se recunoaște participarea cerebelului la realizarea mecanismelor neurofiziologice ale emoțiilor la diferite nivele – diencefalic (hipotalamus etc.), limbic (hipocamp, amigdala, ariile septale etc.) și neocortical.

### III.4. Sistemele neuronale proconvulsive/anticonvulsive

Un interes deosebit teoretic și practic prezintă rezultatele investigațiilor referitoare la rolul cerebelului în mecanismele activității convulsive. Se știe că bolnavii cu epilepsie au deficite cognitive polimorfe. Sunt descrise cazuri la pacienți cu *status epilepticus*, după care s-a instalat o amnezie severă pentru următoarele zeci de luni [Victor, Agmanolis, 1990]. La bolnavii cu epilepsie de lob temporal unele atacuri sunt caracterizate prin pierderea selectivă a memoriei pentru evenimentele care se derulează în timpul crizei fără alte manifestări clinice ictale evidente, denumite de Gloor P. [Gloor, 1997] *crize amnezice pure – pure amnezic seizures (PAS)*.

La bolnavii cu procese expansive cerebelare dereglările cognitive se pot asocia cu diferite manifestări convulsive [Artarian, 1979; Riva, Giorgi, 2002], iar la bolnavii cu hipoplazii cerebelare, pe lângă dereglările psihomotorii, sunt prezente tulburări ale funcțiilor cognitive în 85,7% cazuri, modificări patologice ale tabloului EEG în 78,5% și manifestări clinice epileptice în 28,5% cazuri [Ventura et al., 2006]. La bolnavii care suferă de epilepsie, atrofia cerebelului este un semn depistat frecvent; ea corelează cu frecvența convulsiilor, starea psihoemoțională și cognitivă a bolnavilor [Doyon et al., 2002; Mewasingh et al., 2002].

În procesul epileptizării creierului se creează un mozaic complex al structurilor cerebrale, care participă la activitatea sistemelor proconvulsive și anticonvulsive (epileptice și antiepileptice) [Pleshko et al., 2000]. Rolul acestor structuri cerebrale nu este pe deplin elucidat – de exemplu, stimularea formației reticulate, pornind de la funcțiile ei, poate provoca atât efecte proconvulsive, cât și anticonvulsive [Gusev, Kryzhanovsky, 2009].

Studiile experimentale au evidențiat că cerebelul posedă cel mai înalt prag convulsiv, provocarea convulsiilor la stimularea cerebelului este dificilă [Shandra, Godlevsky, 2009].

Unii autori demonstrează că stimularea structurilor cerebelare diminuează activitatea convulsivă și recomandă diferite variante de stimulare a cerebelului pentru tratamentul epilepsiei [Bekaia, 1988; Bekaia et al., 1987; Heath, 1977]; alții, din contra, au demonstrat o creștere a activității convulsive la stimularea structurilor cerebelare [Bekaia, 1990; Kreindler, Steriade, 1960]. În anii '70 ai secolului XX pentru prima dată s-a aplicat electrostimularea vermisului cerebelar pentru tratamentul epilepsiei [Cooper et al., 1974]. S-a demonstrat că înlăturarea cerebelului era urmată de diminuarea eficacității tratamentului antiepileptic [Shandra, Godlevsky, 2009].

La bolnavii care suferă de epilepsie topiramatul în doze obișnuite a provocat dezvoltarea sindromului cerebelar cognitiv-afectiv, ale cărui manifestări dominau pe parcursul a circa 6 săptămâni și după finisarea tratamentului [Baillieux et al., 2008]. Mai mult ca atât, administrarea topiramatului unor persoane sănătoase provoca diferite dereglări cognitiv-afective [Meador et al., 2005].

Multe aspecte ale sistemelor proconvulsive/anticonvulsive au fost elucidate în baza modelării activității convulsive la animale. De exemplu, în experiențe pe iepuri și șobolani se modela activitatea convulsivă cerebrală prin administrarea corazolului intraperitoneal în doze care nu provocau convulsiile manifeste clinic [Arshavskii et al., 1974]. Iritarea pe acest fundal a structurilor paleocerebelare și a nucleului fastigial provoca o inhibare de lungă durată (20-30 de minute) a activității convulsive în neocortex, iar iritarea structurilor neocerebelare și a nucleului dințat nu provoca inhibarea activității convulsive, ci, din contra, o amplifică. Iritarea la șobolani în regiunea liniei mediane a cerebelului, în special a pyramisului și culmenului, avea cel mai pronunțat efect de inhibare a activității convulsive în neocortex, iar iritarea lobulusului simplex și a nucleului dințat conducea la intensificarea activității convulsive. Autorii au stabilit că inhibiția activității convulsive din partea structurilor paleocerebelare se realizează prin căile ascendente care includ nucleii fastigiali, pedunculii cerebeloși medii și inferiori, formația reticulată a punții, iar intensificarea activității convulsive din partea structurilor neocerebelare se realizează prin implicarea nucleilor dințați, pedunculilor cerebeloși superiori, nucleului roșu și talamusului.

În procesul stimulării la animale a regiunilor vermale și paravermale (scoarța cerebelară), în lichidul cefalorahidian apar substanțe (neuropeptide) care, fiind introduse intraventricular altor animale (recipiente), provocau efecte antiepileptice [Kryzanovsky et al., 1989]. Este important că în aceste experiențe inițial a fost

activat numai sistemul antiepileptic, fără ca animalele să manifeste convulsii. Deci, apariția substanțelor antiepileptice este legată nu de manifestarea convulsiilor, ci de activarea sistemului antiepileptic.

Un studiu experimental pe animale cu modelarea activității convulsive (electrostimulare a diferitor structuri cerebrale, injectarea intramusculară a penicilinei în doze care provoacă modificări ale EEG, aplicarea pe suprafața neocortexului a corazolului, penicilinei și altor substanțe convulsogene) a evidențiat că stimularea diferitor structuri cerebelare în diferită măsură diminuează (efect anticonvulsiv) sau amplifică (efect proconvulsiv) activitatea convulsivă, însă cel mai evident efect anticonvulsiv se manifestă la stimularea electrică cu frecvență înaltă a nucleului fastigial [Bekaia, 1990]. S-a stabilit că stimularea nucleului fastigial diminuează considerabil activitatea convulsivă în diferite structuri cerebrale, iar în cazurile când stimularea acestui nucleu se efectua înainte de modelarea activității convulsive (perioada proconvulsivă), intensitatea și durata acțiunii anticonvulsive se măreau considerabil. Stimularea nucleului fastigial de mai multe ori peste anumite intervale în perioada proconvulsivă conducea la dispariția completă a activității convulsive apărute la iritarea ulterioară a cortexului cerebral sau a hipocampului.

În experiențe pe animale (șobolani) s-a efectuat stimularea electrică cu curent de diferită frecvență a nodulusului și uvulei [Goldlevskii et al., 2004]. Au fost evidențiate următoarele particularități: stimularea electrică cu frecvențe mai joase (10-12 Hz) se asocia cu apariția și intensificarea undelor ascuțite pe fond de aplicare a penicilinei, iar stimularea electrică cu frecvențe mai înalte (100-300 Hz) a aceluiași structuri cerebelare se asocia cu depresia activității epileptiforme. La unele animale s-a observat numai o micșorare a amplitudinii undelor ascuțite sau a duratei de manifestare a perioadei convulsive. Alți autori de asemenea au constatat o dependență dintre iritarea cortexului paleocerebelului cu curent electric de diferită frecvență și modificarea activității convulsive, modelate prin administrarea corazolului [Kobolev, 2006]. Aplicarea stimulării electrice de frecvență joasă (7-12 Hz) în regiunea nucleilor dințați sau a nucleilor ventrolaterali ai talamusului provoca o activare a activității convulsive (modelate prin aplicarea penicilinei), iar lezarea nucleilor ventrolaterali talamici diminuea efectele convulsive în urma iritării nucleilor dințați [Shandra, Goldlevskii, 1989]. Stimularea la animale (șobolani) a pedunculilor cerebeloși superiori cu curent electric de frecvență înaltă (100 Hz) a evidențiat o creștere a ritmului teta în cortexul motor contralateral, alături de o hipertonie musculară în membre și tremur al capului [Rubio et al., 2004].

Deci, participarea cerebelului în realizarea mecanismelor pro- și anticonvulsive se explică prin conexiunile neuronale care modulează activitatea diferitor structuri cerebrale participante la aceste procese, în primul rând, formația reticulată a trunchiului cerebral, locus coeruleus, nucleul caudat, hipotalamusul posterior, nucleele talamice și alte structuri cerebrale.

Este bine cunoscut că un rol important în realizarea mecanismelor convulsiilor și funcțiilor cognitive joacă neuromediatorii (GABA, noradrenalina, serotonina etc).

Concentrația lor în lichidul cefalorahidial se mărește în procesul electrostimulării structurilor anticonvulsive ale cerebelului [Kryzhanovsky, 2009]. Se știe că de sistemul glutamatergic este legată nu numai posibilitatea de inducție a stărilor convulsive, dar și modificarea memoriei și altor funcții cognitive [Gusev, Geht, 2009]. Sub aspectul sistemelor proconvulsive/anticonvulsive se studiază interrelațiile mediatorilor cu citochinele, inclusiv în structurile cerebelare [Pringle, Gardner, 1996]. Se presupune că în baza blocatorilor receptorilor IL-1 pot fi create remedii antiepileptice principal noi, în special pentru tratamentul bolnavilor farmacorezistenți [Vezzani et al., 2000].

### III.5. Sistemele neuronale nociceptive/antinociceptive

Una din problemele actuale ale neurologiei cognitive este studierea rolului sistemelor neuronale nociceptive/antinociceptive în funcțiile integrative ale sistemului nervos central, inclusiv funcțiile cognitive. Investigațiile complexe cu aplicarea fMRI au evidențiat că cerebelul în sindroamele algice participă nu numai la modularea proceselor sensoriomotorii, dar și a celor emoționale și cognitive [Borsook et al., 2008].

Aplicând metoda microelectrozilor, s-a stabilit că neuronii diferitor structuri cerebelare reacționează diferit la stimularea periferică de diferită modalitate. Există *neuroni nociceptivi* care se activează numai la stimulări dureroase și *neuroni mișcți*, care se activează atât la stimulări dureroase, cât și la cele nedureroase [Bekaia, 1990; Farnardjian, 1975]. A fost de asemenea stabilit că reacțiile neuronilor substanței cenușii centrale mezencefalice și neuronilor nucleilor trigeminali la stimularea nociceptică se inhibă în condiții de stimulare a unor structuri cerebeloase, de exemplu, la stimularea pyramisului. Aceste date permit includerea cerebelului în componența sistemelor funcționale antinociceptive. Posibil, cerebelul, alături de alte structuri cerebrale (trunchiul cerebral etc.), participă la controlul informației nociceptive. Sunt posibile diferite mecanisme de implicare a cerebelului, printre care două sunt mai importante: primul constă în aceea că impulsurile din substanța cenușie centrală mezencefalică și cerebel acționează asupra transmisiei neuronale sensoriale la nivelul primelor sinapse în coarnele posterioare ale măduvei spinării, ceea ce permite reglarea și modularea informației nociceptive aferente la nivel segmentar; al doilea mecanism constă în posibilitatea de acțiune antinociceptivă a cerebelului și substanței cenușii centrale mezencefalice asupra structurilor cerebrale suprasedimentare (talamus, zonele posterioare hipotalamice, regiunile preteectale, nucleul roșu, locul coeruleus, formația reticulată, lobii frontali etc.) [Gusev, Kryzhanovsky, 2009; Sillery et al., 2005].

Imaginarea durerii fizice la voluntari sănătoși era asociată cu activarea cerebelului, cortexului cingulat anterior, insulei, cortexului parietal posterior și cortexului somatosensor, iar stările emoționale (cu component de frică) erau asociate cu activarea cortexului cingulat anterior și amigdalei [Ogino et al., 2007]. Pe cale experimentală s-a demonstrat că cortexul cingulat anterior și cortexul somatosensor sunt legate mai

mult de componenta cognitivă a stimulului dureros decât de cea sensorial-discriminativă [Schnitzler, Ploner, 2000]. Insula, conform ipotezei lui Craig [Craig, 2003], joacă rolul de cortex „interoceptiv”, care reflectă condițiile interne ale durerii, similar cu senzațiile de temperatură, foame, sete etc.

Stimularea nociceptivă cu curent electric a membrilor inferioare la voluntari sănătoși se asociază cu activarea zonelor vermale și paravermale (lobulii III/IV, VIII) cu extinderea în nucleeele fastigiale, părțile postero-laterale ale emisferelor cerebelare și alte structuri cerebelare [Dimitrova et al., 2003]. Interpretarea rezultatelor obținute este dificilă, având în vedere tabloul complex de includere a structurilor cerebelare la stimulări nociceptive. Stimularea dureroasă a membrilor inferioare, ca și a altor regiuni ale corpului, provoacă și reacții ale mușchilor faciali, care se asociază cu activarea zonelor vermale și paravermale VI și VII [Grodd et al., 2001]. Pe de altă parte, vermisul, în special lobulul VI și părțile adiacente ale emisferelor cerebelare, sunt implicate în mecanismele *startle reflex* (habituarea și potențarea indusă de frică) [Frings et al., 2007]. O altă particularitate importantă, care creează dificultăți în interpretarea rezultatelor, este activarea nucleilor fastigiali care, după cum se știe, participă în reglarea reacțiilor vegetative, în special a celor cardiovasculare apărute la stimulări nociceptive [Holmes et al., 2002]. O importanță deosebită are și aspectul asimetriei emisferiale – s-a demonstrat că emisfera cerebrală dreaptă este în mai mare măsură responsabilă de realizarea emoțiilor [Brooks et al., 2005], pe când în procesul sensorial-discriminativ al durerii se activează preponderent emisfera stângă [Schlereth et al., 2003]. În ultimii ani, pe cale experimentală s-a demonstrat că emisfera cerebrală stângă este mai mult implicată în realizarea emoțiilor pozitive, iar emisfera cerebrală dreaptă – a celor negative [Zald, 2003].

Investigațiile moderne demonstrează convingător participarea cerebelului la realizarea funcțiilor nociceptive și antinociceptive. Elucidarea acestor mecanisme fiziologice va deschide noi posibilități de influență asupra funcțiilor integrative ale sistemului nervos central.

## IV. Metode electrofiziologice de studiere a funcțiilor cognitive

### IV.1. Variația contingentă negativă

Una din primele metode electrofiziologice care s-a aplicat pentru studierea funcțiilor psihomotorii și cognitive a fost variația contingentă negativă (*contingent negative variation* – CNV) [Arhipova et al., 1991; Gnezditskii, 2004; Luhanina et al., 2005; Shibasaki et al., 1980].

Cu toate că CNV a fost descrisă încă în anii 50 ai secolului XX, actualmente continuă investigațiile cu aplicarea acestei metode. CNV se efectuează în paradigma „stimul S1 – stimul S2 – reacție” și reprezintă un potențial negativ, care corespunde cu procesele neurodinamice legate de integrarea proceselor perceptive, cu pregătirea realizării actelor motorii (procese intenționale), cu viteza reacției, precizia executării mișcării și cu nivelul de satisfacție subiectivă în urma realizării sarcinii puse în fața subiectului [Bal, Park, 2008; Kabanov, 1983; Zencov, Ronkin, 2004].

Metoda CNV se aplică în studierea pacienților cu dereglări motorii în asociere cu tulburările cognitive de diferită genă, dereglări psiho-emoționale (depresie, anxietate etc.), psihoze.

Studiile experimentale au evidențiat că în regiunea nucleilor dințiți se înregistrează potențiale care după structura lor se aseamănă cu CNV. În timpul polarizării nucleilor cerebelari are loc dispariția CNV și apariția lui din nou după înlăturarea efectului de polarizare [Shibasaki et al., 1980]. În generarea CNV un rol mare au sistemele eferente cerebeloase [Ikeda et al., 1999; Luhanina et al., 2005; Oishi et al., 1995, 1997]. Totodată, studierea pacienților cu infarct în condiții de afectare a pedunculilor cerebelari superiori (lezarea căilor cerebelare eferente) a evidențiat indici normali ai CNV [Ikeda et al., 1997, 1999]. Autorii au presupus că generarea CNV are loc fără o implicare importantă a căilor eferente cerebelare.

CNV este dependentă de starea funcțională a nucleilor talamici și formației reticulate [Kabanov et al., 1983; Nagai et al., 2004; Shibasaki et al., 1980]. S-a demonstrat că nucleele bazale, în special sistemul dopaminergic nigrostriat, sunt responsabile de generarea fazei tardive a CNV [Katayama et al., 2000; Kemoun, Defebvre, 2001]. Generarea CNV are loc în corespundere cu starea funcțională a cortexului motor, zonelor prefrontale și altor structuri corticale, în funcție de nivelul de atenție și starea psihoemoțională [Ikeda et al., 1997; Nagai et al., 2004; Shibasaki et al., 1980]. Există însă argumente că indicii CNV reflectă mai mult dereglările generale neuropsihologice (de exemplu, în intoxicații) decât particularitățile psihoneurologice legate de activitatea propriu-zisă a lobilor frontali [Bal, Park, 2008].

Ipoieza emisă în anii '70 ai secolului XX referitor la rolul atenției și nivelului de activare cerebrală (*arousal*) în geneza CNV este actuală și astăzi [Deecke, 2001;

Luhanina et al., 2005]. Majoritatea autorilor ajung la concluzia că nivelul atenției influențează în primul rând amplitudinea CNV și mai puțin influențează durata unei CNV [Kabanov et al., 1983]. La bolnavii cu psihopatii și dereglări psihoemoționale au fost depistate devieri patologice ale fazei inițiale a CNV, ceea ce denotă o dereglare a atenției [Forth, Hare, 1989]. Studiile speciale au evidențiat că amplitudinea CNV depinde nu numai de nivelul atenției, dar și de starea psiho-emoțională a pacientului, îndeosebi de nivelul anxietății [Irwin, 1970; Kabanov et al., 1983]. În condițiile când pacientul execută testul cu acuratețe, amplitudinea CNV este mai mare, iar apariția neîncrederii în realizarea cu succes a testului conduce la micșorarea amplitudinii [Filimonova, 1973]. Sensibilitatea metodei CNV în determinarea stării psiho-emoționale a permis recomandarea ei pentru aplicarea în sfera de expertiză psihopatologică (*lie detection*).

La bolnavii cu diferite afecțiuni ale sistemului motor asociate cu dereglări ale funcțiilor cognitive s-a stabilit o diminuare considerabilă a amplitudinii CNV (de exemplu, în demență la bolnavii cu boala Parkinson) [Zappoli et al., 1991]. În atrofia olivopontocerebeloasă s-a depistat o micșorare esențială a amplitudinii CNV atât în faza de percepție, cât și în faza mai tardivă [Oishi et al., 1997].

Studierea copiilor cu procese expansive cerebeloase în vârsta de la 6 până la 14 ani cu aplicarea metodei CNV a evidențiat unele particularități ale acestui potențial. Conform recomandărilor din ultimii ani [Bal, Park, 2008], s-a analizat amplitudinea maximală în intervalul 550-750 ms (*amplitude of initial CNV - iCNV*) și amplitudinea maximală în ultimul interval de 200 ms înainte de S2 (*amplitude of late CNV - lCNV*). De asemenea, s-a determinat și locul de intersecție cu izolinia a curbei potențialului CNV (S2-TR) care se află după intervalul de 3200 ms de la izolinia inițială.

La bolnavii cu procese tumorale vermiene au loc modificări patologice mai pronunțate în faza de percepție ( $iCNV = 4,0 \pm 0,50$  mcV, față de  $9,2 \pm 1,23$  mcV la copii sănătoși;  $p < 0,01$ ), ceea ce reflectă implicarea căilor neuronale ascendente talamo-frontale și prefrontale, care determină nivelul stării funcționale a encefalului în procesul de percepție. Diminuarea mai esențială a amplitudinii lCNV la bolnavii cu procese tumorale emisferiale ( $8,7 \pm 0,97$  mcV față de  $12,9 \pm 0,84$  mcV la copii sănătoși;  $p < 0,01$ ) denotă o modificare patologică a funcțiilor integratoare ale encefalului, în special a structurilor cortico-subcortice care determină pregătirea actelor voluntare direcționate (faza intențională). La copii cu afecțiuni cerebeloase se modifică și intervalul S2-TR atât în afectarea vermisului ( $288,7 \pm 7,13$  ms, față de  $253,9 \pm 10,51$  ms la copii sănătoși;  $p < 0,05$ ), cât și a emisferelor ( $283,8 \pm 9,50$  ms, modificări statistice semnificative față de indicii la copii sănătoși,  $p < 0,05$ ), ceea ce denotă dereglarea proceselor integratoare-reglatoare ale encefalului în realizarea actelor voluntare (faza de realizare – viteza reacției, precizia îndeplinirii sarcinilor puse, nivelul de satisfacție subiectivă în urma testării).

Aceste rezultate demonstrează că afectarea structurilor cerebeloase conduce la modificări patologice esențiale în faza de percepție, faza intențională și faza de realizare a actului cognitiv psihomotor.



Rezultatele prezintă interes nu numai pentru înțelegerea mai profundă a funcționării sistemelor cerebelo-cerebrale, dar și pentru aprecierea gradului de afectare a lor sau a eficacității de restabilire funcțională sub influența tratamentului.

## IV.2. Potențiale evocate cognitive P300

Începând cu anii '60 ai secolului XX pentru obiectivizarea proceselor cognitive a început să se aplice pe larg metoda potențialelor evocate cognitive P300 [Haider et al., 1964; Sutton et al., 1965]. Componentele inițiale ale potențialelor cognitive reflectă partea sensorie, legată de parametrii fizici ai stimulului (etapa de percepție). La etapa următoare are loc recunoașterea primară a stimulului cu apariția unei negative în intervalul 100-250 ms după acțiunea stimulului (numită uneori unda N2 în componența potențialului evocat auditiv și vizual) [Tashibana et al., 1993]. La etapa a treia are loc identificarea finală a stimulului care necesită compararea lui cu modelele din memorie și luarea deciziei sub aspectul acțiunii concrete (ignorare, memorare etc.). De aceste fenomene este legat însuși potențialul P300, atenția și memoria [Zenkov, Ronkin, 2004].

Amplitudinea P300 la stimulii verbali este evident mai mare în emisfera cerebrală stângă, iar la stimulii nonverbali – în emisfera dreaptă, ceea ce oferă posibilitatea de a realiza studii neuropsihologice ale funcțiilor cognitive verbale și neverbale [Gnezditskii, 2004].

Modificările parametrilor P300 legate de vârstă sunt explicate prin micșorarea numărului de spini ai dendritelor și micșorarea densității contactelor sinaptice la nivelul neuronilor cerebrali [Taghavy, Kugler, 1988]. Există și alte explicații ale acestui fenomen – dereglarea memoriei odată cu avansarea în vârstă [Verleger et al., 1991], modificarea reglării colinergice și noradrenergice la nivel cerebral [Pineda et al., 1989].

Amplitudinea P300 are o legătură directă cu nivelul atenției [Gordeev, 2007; Looren de Jong et al., 1989]. În situațiile cu ignorarea stimulului are loc micșorarea amplitudinii și mărirea latenței P300 [Polich, 1993, 1996]. La persoane sănătoase amplitudinea P300 este direct proporțională cu viteza reacției și complexitatea testului care necesită rezolvare [Gnezditskii, 2004; Karlin et al., 1971]. Amplitudinea P300 depinde de capacitatea memoriei, însă se presupune că modificarea amplitudinii mai mult depinde de mobilizarea atenției în condiții când este necesar de memorizat un număr mai mare de elemente [Gro et al., 1992]. În urma studiilor neuropsihologice s-a stabilit că pentru persoanele cu abilități cognitive mai performante este caracteristică perioada latentă mai scurtă și amplitudinea mai mare a potențialului P300 [Goodin, Martin, 1992; Polich, 1993]. S-a demonstrat că amplitudinea este direct proporțională cu nivelul atenției în procesul de îndeplinire a testelor, iar latența P300 caracterizează viteza de clasificare a stimulilor aplicați [Polich, 1996]. În unele

investigații a fost depistată dependența parametrilor P300 de caracteristica memoriei: odată cu micșorarea volumului memoriei de scurtă durată are loc mărirea latenței P300 [Gordeev, 2007; Polich, 1996]. În alte investigații s-a stabilit că mărirea amplitudinii P300 se asociază cu ameliorarea atenției și memoriei logice [Green et al., 1996; Ivan, Polich, 1999].

Una din problemele actuale este elucidarea mecanismelor neurofiziologice care stau la baza generării potențialului P300. Au fost emise multe ipoteze, uneori contradictorii, referitoare la structurile cerebrale care participă la generarea acestui potențial. Localizarea structurilor cerebrale este dificilă, având în vedere că acest potențial are o configurație complexă și este slab legat de anumite zone ale creierului. Pe cale experimentală s-a argumentat că sursa primară a acestui potențial poate fi hipocampusul și amigdala [Kropotov, Ponomarev, 1991; Polich, Squire, 1993]. Investigațiile ulterioare cu înlăturarea unilaterală a structurilor sistemului limbic nu au adus dovezi convingătoare referitoare la rolul acestor structuri în geneza P300 [Gordeev, 2007]. Potențialul P300 a fost înregistrat în hipocamp, amigdală, nucleeele talamusului, *globul palidus* și alte structuri subcorticale [Gordeev, 2007; Green et al., 1996; Kropotov, Ponomarev, 1991]. S-a demonstrat că legătura dintre componentele cu latență mai mare ale P300 cu structurile subcorticale este foarte complexă și neclară, fapt ce a sugerat ideea privind existența mai multor surse de generare a potențialului P300 [Polich, 1996; Polich, Squire, 1993]. S-a presupus că există mai multe surse corticale și subcorticale care se află în continuă migrare [Rogers et al., 1991]. Alți autori pun la îndoială existența surselor corticale în geneza P300 [Rudiger, Bolsche, 1991].

Aplicarea metodei EEG-tridimensionale a permis evidențierea fazelor de generare a potențialului P300 cu implicarea diferitor structuri ale encefalului. Prima fază include unda N2 legată de recunoașterea stimulului. În generarea acestei unde au o importanță deosebită regiunile temporale și parietale superioare ale encefalului. A doua fază include partea descendentă a undei P300 și reflectă participarea regiunilor parietale inferioare și lobilor frontali. În generarea fazei a treia (însăși unda P300 și porțiunile incipiente ascendente) participă lobii frontali [Gnezditskii, 2004; Monfort et al., 2000; Polich, 1996].

După ce în anul 1978 Goodin D.S. și coautorii [Goodin, Squires, 1978] pentru prima dată au propus metoda potențialelor endogene P300 cu scop de a aprecia gradul de demență, această metodă a căpătat o răspândire largă pentru aprecierea obiectivă a funcțiilor cognitive la pacienți. Metoda P300 din anul 1993 a fost inclusă în lista metodelor recomandate pentru uz clinic de Asociația Americană a Neurofiziologilor.

Studierea parametrilor P300 la bolnavi cu nivel diferit al funcțiilor cognitive a demonstrat că mărirea latenței P300 are loc preponderent în cazurile de diminuare a funcțiilor cognitive [Golob, 2002; O'Donnell et al., 1987; Polich, 1993, 1996]. În dereglările cognitive ușor exprimate de tip cortical latența P300 se mărește față de indicii normali cu 15-30% [Gnezditskii, 2004], ceea ce denotă că chiar la etapele preclinice

ale dereglărilor cognitive are loc mărirea latenței undei P300. În dereglările cognitive pronunțate latența se mărește cu 56% la pacienții cu demență corticală și cu 38,5% la bolnavii cu demență subcorticală. Cele mai mari schimbări, cu mărirea latenței P300 au loc la bolnavii cu demență gravă de tip Alzheimer [Marsh et al., 1990]. În afară de mărirea latenței undei P300 la bolnavii cu dereglări cognitive de tip cortical și subcortical, are loc micșorarea statistic veridică a amplitudinii [Gordeev, 2007].

Studierea potențialelor endogene cognitive la bolnavii cu degenerare cerebelară a evidențiat o mărire considerabilă a latenței N2 și P3, pe când latențele N1 și P2 nu se deosebeau de normă [Tashibana et al., 1993]. O mărire a latenței P300 a fost evidențiată la pacienții cu ataxie cerebelară și procese atrofile ale scoarței cerebelare [Goodin, 2003; Tashibana et al., 1993]. Autorii au ajuns la concluzia că cerebelul participă la procesarea funcțiilor cognitive. Analiza bolnavilor cu procese atrofile corticocerebelare a evidențiat schimbări patologice ale P300 în corelare cu modificările patologice neuropsihologice. A fost evidențiată o disfuncție considerabilă a lobilor frontali în urma dereglării proceselor inhibitorii [Tanaka et al., 2003]. Analiza rezultatelor scanării SPECT a scos în evidență rolul cerebelului în mecanismele de inhibiție frontală [Burns et al., 2005; Walker et al., 2004]. Mărirea latenței P300 la bolnavii cu atrofile olivopontocerebelară corela cu diminuarea hemocirculației în cortexul cerebelar, substanța albă cerebelară, trunchiul cerebral, talamus, ganglionii bazali, cortexul frontal și substanța albă a lobului frontal [Mochizuki et al., 1997]. Alți autori [Kigler et al., 1995], de asemenea, au depistat o corelare pozitivă între diminuarea hemocirculației cerebrale și dereglarea funcțiilor cognitive – s-a depistat mărirea latenței și micșorarea amplitudinii P300.

Deformarea undei P300 are importanță diagnostică în stadiile inițiale ale dereglărilor cognitive. La bolnavii cu accidente vasculare cerebelare, pe lângă deficitul atenției și memoriei, au fost depistate forme patologice ale undei P300 [Paulus et al., 2004].

O reducere esențială a amplitudinii undei P300 s-a depistat la copii cu autism, care se explică prin alterarea atenției legate de schimbările patologice morfo-funcționale în diferite structuri, inclusiv reducerea volumului emisferelor cerebeloase și a vermisului [Courchesne et al., 1984].

Multiple cercetări sunt dedicate aplicării potențialului P300 nu numai pentru diagnosticul dereglărilor cognitive, dar și pentru diagnosticul diferențial între dereglările cognitive propriu-zise și dereglările funcționale de altă natură, de exemplu, la bolnavii cu depresie [Blackburn et al., 1990].

Este important să se ia în considerație faptul că la bolnavii cu depresie endogenă și dereglări cognitive se evidențiază o micșorare a amplitudinii P300 în derivatele Fz și mărirea latenței P300 în derivatele Pz [Omura et al., 1989]. Micșorarea amplitudinii, mărirea latenței P300, deformarea complexului P300 sunt caracteristice nu numai pentru depresia endogenă, ci și pentru cea psihogenă. De menționat că la bolnavii cu depresie endogenă s-a depistat o corelare statistic veridică între amplitudinea P300

și gravitatea depresiei (testul Hamilton), pe când la bolnavii cu depresie psihogenă această corelație nu s-a evidențiat [Saitoh, 1989].

La bolnavii cu dereglări cognitive este importantă evidențierea nu numai a dereglărilor depresive, ci și a nivelului de anxietate. Mărirea amplitudinii P300 la bolnavii cu atacuri de panică a fost evidențiată în investigațiile multor autori [Dengler et al., 1999; Iwanami et al., 1997]. Unii autori interpretează aceste modificări ca semn de excitabilitate ridicată a neuronilor corticali și sporirea reacției de orientare [Voznesenskaia, Sineachikin, 1997]. La bolnavii cu dereglări compulsiv-obsesive au fost depistate atât micșorarea amplitudinii P300 [Beech et al., 1983; Morault et al., 1997], cât și mărirea acestui parametru [Russo et al., 2000; Towey et al., 1994], aceste modificări fiind explicate prin starea patologică a excitabilității neuronilor regiunii frontale a scoarței cerebrale [Purcell et al., 1998].

Modificările P300 nu sunt nozologic specifice, fiindcă mărirea latenței, micșorarea amplitudinii și deformarea complexului P300 sunt depistate în diferite maladii asociate cu dereglări cognitive și psihoemoționale.

Pentru a evidenția unele particularități ale potențialului P300, am studiat 15 copii sănătoși și 36 de copii cu tumori cerebeloase [Lacusta et al., 2009, 2010] (tab. 1).

În procesul determinării potențialului P300 în condiții de stimulare auditivă monomodală fără selecția din partea persoanei investigate a stimulului aplicat are loc mărirea latenței P300 față de copiii sănătoși atât în afectarea emisferelor cerebeloase ( $p < 0,05$ ), cât și în afectarea vermisului, aceasta din urmă având o tendință patologică mai pronunțată ( $p < 0,01$ ). Deci perioada latentă P300 înregistrată în timpul ascultării pasive poate fi considerată ca un indice destul de sensibil la bolnavii cu tumori cerebelare, indiferent de lezarea vermisului sau emisferelor. Aceste date prezintă interes în special pentru cazurile când copiii cu leziuni cerebelare nu sunt în stare să îndeplinească condițiile de testare a atenției voluntare sau a testului de comutare a atenției. În timpul determinării potențialului P300 în condiții de stimulare auditivă cu selecția din partea persoanei investigate a stimulului aplicat, latența P300 este mărită aproximativ în măsură egală (față de copiii sănătoși) atât în afectarea vermisului, cât și a emisferelor cerebelare.

Se știe că mărirea latenței P300 cu 15-30% în comparație cu indicii normali este caracteristică pentru dereglările cognitive moderate sau pentru demența preclinică [Gnezditskii, 2004]. Deci în procesul stimulării auditive latența undei P300 este informativă în depistarea dereglărilor cognitive la copii cu tumori cerebelare localizate în vermis sau în emisfere.

Din tab. 2 se observă tendința de mărire a amplitudinii odată cu mărirea complexității testului aplicat (atenția involuntară, atenția voluntară). Însă indicii amplitudinii P300 la copii cu tumori cerebelare atât în lezarea vermisului, cât și a emisferelor nu se deosebesc esențial de indicii la copii sănătoși.

**Indicii potențialului evocat endogen P300 la copii sănătoși și cu tumori cerebelare în diferite condiții de testare**

Grupe investigate	n	Latența P300, ms	Amplitudinea P300, mcV	Latența/Amplitudinea, un
Stimulare auditivă fără selecția stimulului aplicat				
Afectarea emisferei	25	347,5 ± 7,35 <sup>***</sup>	6,2 ± 1,09	56,0 ± 6,92
Afectarea vermisului	11	352,1 ± 5,99 <sup>****</sup>	7,1 ± 1,23	49,6 ± 5,97
Sănătoși	15	324,7 ± 6,04 <sup>*</sup>	7,6 ± 1,14	42,7 ± 6,14
Stimularea auditivă cu selecția stimulului aplicat				
Afectarea emisferei	25	381,8 ± 8,11 <sup>***</sup>	8,3 ± 2,35	46,0 ± 5,91
Afectarea vermisului	11	384,7 ± 7,43 <sup>***</sup>	7,8 ± 2,13	49,3 ± 6,42
Sănătoși	15	352,6 ± 8,97 <sup>*</sup>	0,1 ± 1,92	34,9 ± 6,33

Notă: diferențe statistic concludente: în comparație cu indicii la copii sănătoși (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ); între grupele cu și fără selecția stimulului aplicat (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ).

Având în vedere datele cunoscute, conform cărora modificarea latenței și amplitudinii P300 este direct proporțională cu complexitatea testului aplicat [Gnezditskii, 2004; Gordeev, 2007] și mobilizarea atenției [Green et al., 1996; Polich, 1996], se poate presupune că investigațiile în condiții de selecție activă a stimulului aplicat provoacă o decompensare atențională la bolnavii cu tumori cerebelare. Decompensarea atențională constă în acumularea devierilor patologice ale complexului P300 odată cu creșterea complexității sarcinii cognitive (atenția involuntară, atenția voluntară). Decompensarea atențională include și apariția formelor patologice ale complexului P300: în perioada de testare fără selecția activă a stimulului aplicat frecvența complexelor deformate este minimă (din 36 de pacienți complexe deformate au fost depistate în 2 cazuri - 5,5%), în perioada de testare cu selecția activă a stimulului aplicat în 13,8% cazuri. Frecvența cazurilor de deformare a complexului P300 în afectarea vermisului și emisferelor este aproximativ egală.

În studiile clinico-experimentale s-a demonstrat că în geneza potențialului cognitiv P300 în procesul ascultării „pasive” o importanță mare au structurile lobu-

lui frontal stâng și structurile trunchiulare (regiunea orală), formația reticulată, care sunt implicate în mare măsură în procesul activităților involuntare [Gordeev, 2007]. În procesul testării atenției voluntare și comutării atenției geneza P300 este determinată de activitatea lobului frontal drept (sau lobilor frontali drept și stâng) și structurile limbice, îndeosebi de hipocamp (structuri legate de procesele de memorare și diferențiere). Se poate presupune că la copii cu afectarea cerebelului are loc o predominare a disfuncției sistemelor neuronale cerebello-frontale și cerebello- limbice. Schimbările latenței în testul de ascultare „pasivă” (atenția involuntară) pot fi explicate parțial prin aceea că în procesul de ascultare pasivă parametrii P300 sunt influențați predominant de procesele activatoare ale encefalului, care creează nivelul necesar energetic pentru posibila prelucrare a informației (conexiunile neuronale cerebello-trunchiulare, în special cu formația reticulată).

Având în vedere faptul că latența P300 este un indice care se modifică cel mai evident în diferite condiții de testare atât la copiii sănătoși, cât și la cei bolnavi cu tumori cerebelare, am analizat eficacitatea determinării latenței P300 pentru depistarea dereglărilor atenției. Au fost obținuți următorii indici: în timpul testării cu stimularea auditivă fără selecția activă a stimulului aplicat – sensibilitatea 61,9%, specificitatea 53,3%, prognoza pozitivă 65%, prognoza negativă 50%; în timpul testării cu stimularea auditivă cu selecția activă a stimulului aplicat – sensibilitatea 85,7%, specificitatea 86,7%, prognoza pozitivă 90%, prognoza negativă 81,2%. Aceste rezultate demonstrează că în condiții de investigare a potențialului P300 cu selecția activă a stimulului auditiv, eficacitatea latenței P300 pentru depistarea dereglărilor atenției este mai înaltă. În aceste condiții, valorile indicilor sensibilității și specificității sunt aproximativ egale, ceea ce demonstrează că modificarea latenței P300 este informativă atât pentru evidențierea dereglărilor atenției (sensibilitatea 85,7%), cât și pentru identificarea persoanelor fără dereglări ale atenției (specificitatea 86,7%). Probabilitatea că persoanele identificate cu dereglări ale atenției într-adevăr au aceste dereglări este de 90% (prognoza pozitivă), iar probabilitatea că persoanele fără dereglări ale atenției într-adevăr au această funcție în limitele normei este de 81,2% (prognoza negativă).

### IV.3. EEG-tridimensională

Încă acum 30-40 de ani se miza pe posibilitățile mari ale EEG de localizare a structurilor afectate, în special în procese expansive cerebrale și de elucidare a mecanismelor neurofiziologice ale funcțiilor psihoemoționale și cognitive. Cu timpul, s-a demonstrat că în baza metodei EEG scopul diagnosticului topic nu poate fi atins. Pe de altă parte, deși există un material foarte bogat referitor la aplicarea EEG în diferite patologii neuropsihice și cognitive, interpretarea neurofiziologică a acestor date în prezent nu este satisfăcătoare.

Studiile de mai mulți ani au evidențiat că elementele grafice fiziologice și patologice ale EEG au o geneză complexă și reflectă atât activitatea cortexului cerebral, cât și activitatea unor structuri subcorticale și trunchiulare. Mai mult ca atât, s-a stabilit că cortexul cerebral este preponderent o zonă de proiecție a fenomenelor electrice decât o zonă de generare a lor [Kavanagh et al., 1978; Schneider, 1974]. Unde și cum sunt generate potențialele creierului a fost și rămâne o întrebare actuală atât sub aspect teoretic, cât și pentru rezolvarea problemelor clinice concrete. Situația a început să se schimbe esențial odată cu apariția EEG computerizate și metodei care permite localizarea tridimensională a surselor echivalente de generare a activității bioelectrice a creierului (EEG-tridimensională). În neurofiziologie s-a introdus noțiunea de dipol, care reprezintă sursa semnalului electric, cu încărcătură pozitivă și negativă. În funcție de orientarea dipolului în fiecare moment pe suprafața scalpului se proiectează potențialele în formă de „hartă”. Prezența vectorului de orientare a dipolului oferă posibilitatea de a stabili localizarea lui în sistemul tridimensional de coordonate. Cu alte cuvinte, este posibilă depistarea localizării dipolului în baza generării de acest dipol a potențialului electric proiectat pe scalp. În cazul când metodele imagistice moderne nu depistează focare de lezare cerebrală, aplicarea EEG tridimensionale permite evidențierea locului de generare a undelor bioelectrice patologice. S-a stabilit că nu întotdeauna topica focarelor organice și funcționale coincide, mai mult ca atât, uneori focarele date se deosebesc esențial [Flink et al., 1997; Ivanov, 2000; Niedermeyer, 1996]. Actualmente, aceste particularități sunt studiate cu atenție de clinicieni și neurofiziologi.

Sunt promițătoare rezultatele obținute la bolnavii cu procese expansive cerebrale. Se știe că prin EEG se obține răspunsul electric al țesutului peritumoral, și nu al tumorii însăși [Niebeling, 1968]. Cel mai important reper pentru o tumoare cerebrală este ritmul delta – focarul delta, format din unde lente polimorfe (acest tablou fiind numit de D. Constantin „covor oltenesc”) [Constantin et al., 2008].

Focarul lezional este din punct de vedere electric neutru, însă în zona perifocală apar undele delta, care pe măsura îndepărtării de focar diminuează. Au fost evidențiate fazele de evoluție ale focarelor cerebrale [Arhipova, 1972; Maiorcik, 1973]: prima fază, numită fază de iritare, se caracterizează prin micșorarea amplitudinii undelor EEG și sporirea activității epileptiforme; în faza a doua, pe lângă activitatea epileptiformă, apar undele lente cu amplitudine mică și cu un indice mic; în faza a treia se intensifică undele lente polimorfe în zona perifocală, în paralel cu diminuarea bruscă a activității spontane în centrul focarului (faza cu semne de distrucție). Cu cât focarul este localizat mai profund, cu atât mai largă este zona de înregistrare a activității delta, deci suprafața potențialelor din regiunea scalpului de multe ori predomină asupra suprafeței din regiunea de generare a lor. Pe de altă parte, există un anumit prag al volumului de lezare organică a structurilor cerebrale (10,6 cm<sup>3</sup>, stabilit prin rezonanța magnetică nucleară), care poate fi întotdeauna depistat prin EEG-tridimensională [Gnezditskii et al., 2001]. Un studiu comparativ al valorii diagnostice a EEG-tridimensionale la bolnavii cu procese expansive cerebrale supratentoriale și subtentoria-

le (cerebelare) a evidențiat în primul caz depistarea corectă a zonei tumorale în 84,6% cazuri, iar în afectarea cerebelului numai în 30,8% cazuri, confirmate prin rezonanța magnetică nucleară [Gorbantenkova, 1999]. Se cunoaște că în localizarea subtentorială a tumorilor dereglările activității bioelectrice pot fi diferite în funcție de acțiunea procesului patologic asupra trunchiului cerebral, gradului de hipertensiune intracraniană și edemului cerebral. Diminuarea edemului, de exemplu, după un tratament adecvat conduce la ameliorarea traseului cu apariția focarului lezional inițial [Constantin et al., 2008]; diminuarea hipertensiunii intracraniene duce la micșorarea undelor patologice ale EEG în paralel cu ameliorarea rapidă a memoriei și altor funcții cognitive [Zaharov, Eahno, 2003].

Analiza vizuală a densității surselor echivalente ale generatorilor biopotențialelor în diapazonul 0,5-35 Hz în sistemul tridimensional la copii cu tumori cerebelare a evidențiat unele particularități în funcție de afectarea vermisului, emisferei cerebelare drepte sau stângi (fig. 15).

La majoritatea bolnavilor cu afectarea vermisului are loc o repartizare spațială a surselor echivalente de generare a biopotențialelor cu predominarea lor în regiunile mediane ale creierului (structurile trunchiular-bazale, medio-bazale, temporale mediale) fără semne importante de asimetrie. În unele cazuri are loc o distribuire difuză a acestor surse în diferite structuri cerebrale, inclusiv a cortexului cerebral.

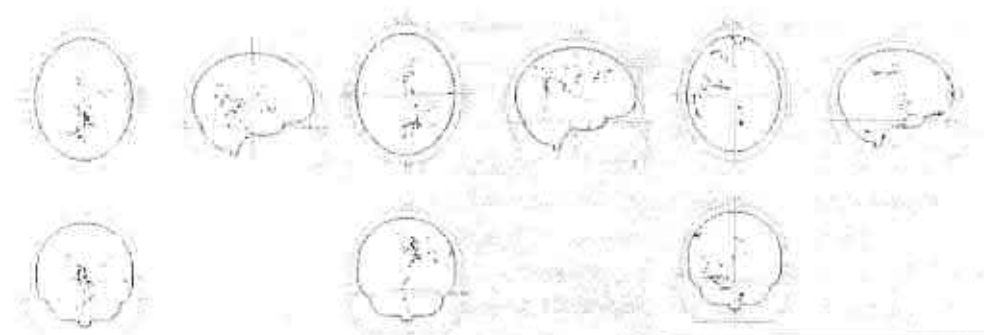
În afectarea emisferelor cerebelare repartizarea spațială a surselor echivalente de generare a biopotențialelor cuprinde atât structurile cerebrale mediane (medio-bazale), cât și cele convexitale. Se evidențiază asimetria dipolilor cu predominarea surselor generatoare în structurile cerebrale din dreapta (afectarea emisferei cerebelare stângi) sau din stânga (afectarea emisferei cerebelare drepte). Un alt fenomen care se depistează la majoritatea bolnavilor este modificarea densității dipolilor în regiunea lobilor frontali, cu o tendință de diminuare a densității dipolilor, în afectarea emisferei cerebelare stângi și creșterea densității dipolilor în această regiune la bolnavii cu lezarea emisferei cerebelare drepte.

În fig. 16-18 sunt prezentate diferite variante de localizare a surselor echivalente de generare a biopotențialelor cerebrale la copii cu procese expansive vermiene și emisferiale. De menționat că programul *Brain localization system* include analiza dipolilor în următoarele secțiuni cerebrale: V, VI și VII – proiecțiile cerebelului; VI și VII – proiecțiile structurilor trunchiului cerebral; IV, V, VI și VII – proiecțiile sistemului limbic; III, IV și V – proiecțiile structurilor subcorticale; III, IV și V – proiecțiile corpului calos; I - VIII – proiecțiile cortexului cerebral.

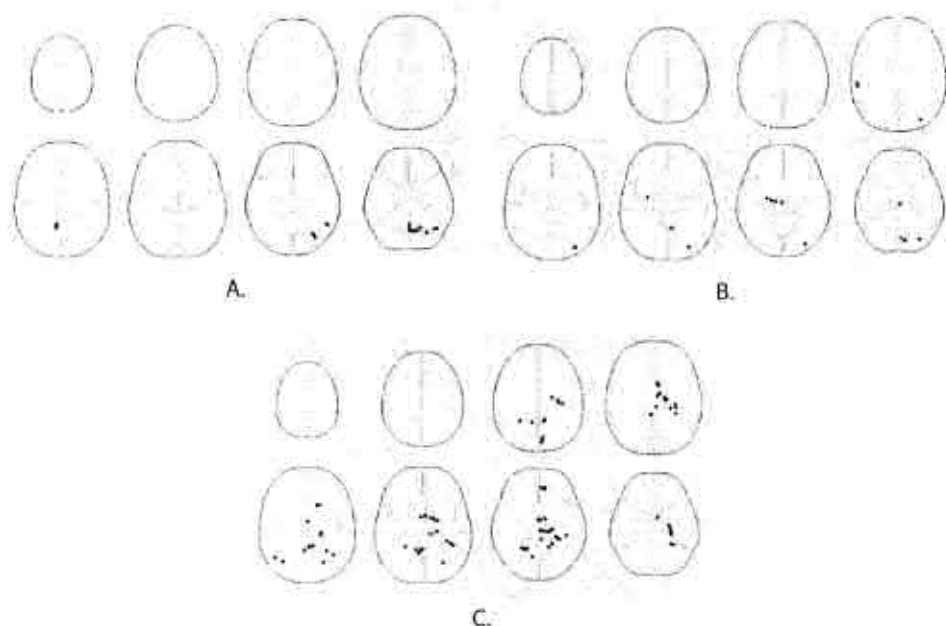
În afectarea vermisului frecvența de localizare a surselor echivalente de generare a biopotențialelor (a celor mai informative 5% de dipoli din numărul lor total) în ordinea descreșterii este următoarea: cerebel (100%) > trunchi cerebral (72,7%) = sistem limbic (72,7%) > talamus (63,6%) > structuri cortico-bazale frontale (43,6%) > structuri subcorticale (27,3%). În afectarea emisferelor cerebelare frecvența localizării surselor echivalente de generare a biopotențialelor în ordinea descreșterii se deosebește de afectarea vermisului, și anume: cerebel (100%) > structuri cortico-ba-



zale frontale (72%) > talamus (68,8%) > sistem limbic (48%) > structuri subcorticale (45,5%) > trunchi cerebral (40%).



A. B. C.  
**Figura 15.** EEG-tridimensională a surselor echivalente de generare a biopotențialelor în diapazonul 0,5-35Hz la copii cu tumori cerebelare (A – afectarea vermisului; B – afectarea emisferei stângi; C – afectarea emisferei drepte).

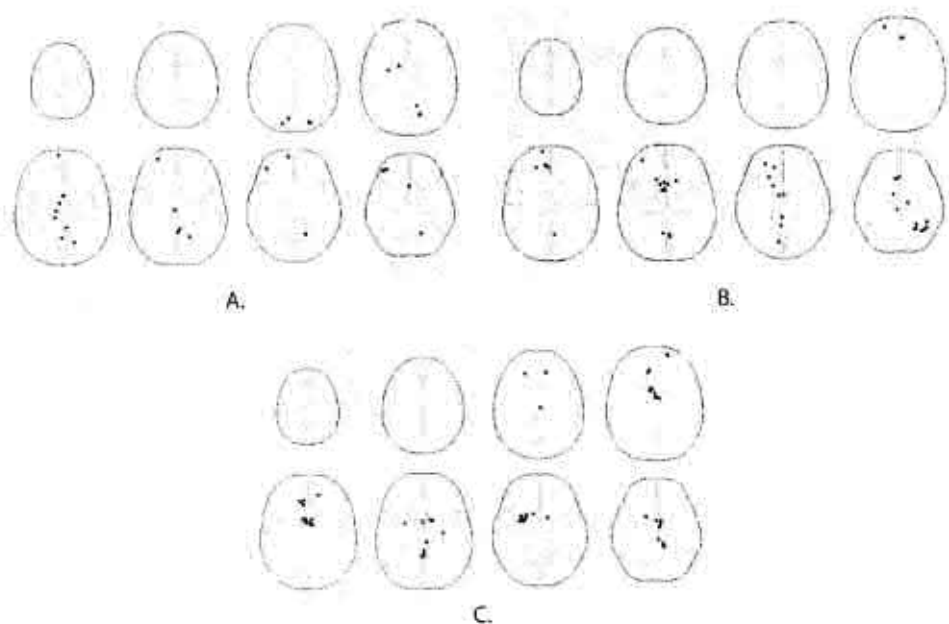


**Figura 16.** Diferite variante (A,B,C) de localizare a surselor echivalente de generare a biopotențialelor EEG în diapazonul 0,5-35Hz în structurile cerebelo-cerebrale la copii cu localizarea tumorii în vermis.

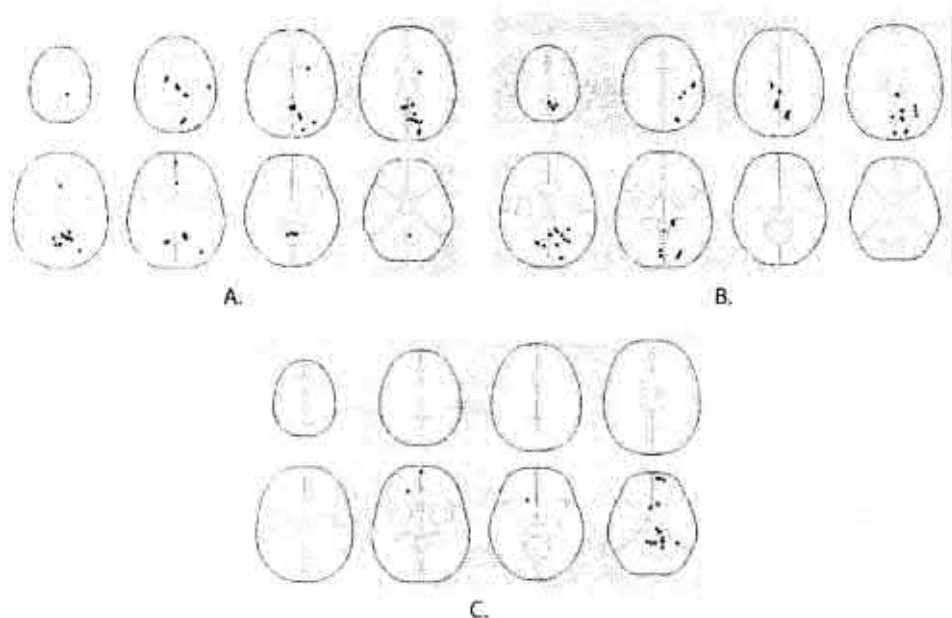
Aceste rezultate demonstrează că frecvența de implicare a structurilor cerebrale în afectarea vermisului și emisferelor cerebelare are atât puncte comune (talamus), cât și diferențe esențiale: patologia vermisului implică mai frecvent structurile trunchiulare și limbice, iar afectarea emisferelor – structurile cortico-bazale frontale.

Una din cele mai precise metode de analiză a surselor echivalente de generare a activității bioelectrice a creierului este determinarea intensității dipolilor (ID, %) [Gnezditskii, 2004]. Intensitatea dipolilor a fost evidențiată în condiții de selectare a celor mai informative 5% din numărul total al dipolilor. De menționat că creșterea intensității dipolilor reflectă numai o modificare a activității bioelectrice în structurile studiate ale sistemului nervos, dar nu permite deferențierea proceselor neuronale de activare sau inhibare. Indicele de intensitate a dipolilor oferă posibilitatea de a aprecia gradul de implicare a unor sau altor structuri cerebello-cerebrale.

Diferența esențială la bolnavii cu afectarea vermisului față de afectarea emisferelor constă în predominarea intensității dipolilor în structurile trunchiului cerebral (vermis – 84,2%; emisfere – 59,3%,  $p < 0,05$ ) și sistemului limbic (vermis – 76,4%; emisfere – 41,8%,  $p < 0,05$ ). Una din explicații este existența conexiunilor mai strânse ale vermisului cu structurile trunchiului cerebral și sistemului limbic, toate fiind structuri filogenetic mai „vechi”.



**Figura 17.** Diferite variante (A,B,C) de localizare a surselor echivalente de generare a biopotențialelor EEG în diapazonul 0,5-35 Hz în structurile cerebello-cerebrale la copii cu localizarea tumorii în emisfera cerebelară dreaptă.



**Figura 18.** Diferite variante (A,B,C) de localizare a surselor echivalente de generare a biopotențialelor EEG în diapazonul 0,5-35 Hz în structurile cerebelo-cerebrale la copii cu localizarea tumorii în emisfera cerebelară stângă.

Analiza coeficienților de corelare ( $R_{xy}$ ,  $p < 0,05$ ) a intensității dipolilor în diferite structuri cerebrale la copii cu tumori cerebelare a evidențiat următoarele: coeficienții de corelație cerebel-talamus sunt aproximativ egali în afectarea vermisului ( $R_{xy} = 0,53$ ) și emisferelor cerebeloase ( $R_{xy} = 0,58$ ), ceea ce confirmă existența conexiunilor neuronale dintre structurile vermieni și emisferelor cerebeloase cu nucleele talamice [Fanardjian, 1975; Flood, Jansen, 1961; Melik-Moussian, 1972].

La bolnavii cu afectarea vermisului analiza coeficienților de corelare confirmă relațiile funcționale strânse între structurile cerebelare, trunchiul cerebral și sistemul limbic. După cum se știe, influența de bază a cerebelului asupra structurilor limbice se realizează prin intermediul nucleilor fastigiali ai vermisului și neuronilor cortexului cerebelar – celulele Purkinje au o influență inhibitoare asupra hipocampului [Heath et al., 1978; Ito, Yoshida, 1966]. Pe de altă parte, neuronii nucleilor cerebelari au acțiuni excitatoare asupra structurilor formației reticulate [Eccles, 1971], prin intermediul căreia posibil se realizează conexiunea funcțională principală a cerebelului cu hipocampul. În afară de aceasta, un rol foarte important ar putea avea conexiunile neuronale monosinaptice, care au fost descoperite între cerebel și hipocamp [Bekaia, 1990; Fanardjian, 1975]. Deci, modificările sistemului limbic în afectarea vermisului pot fi explicate atât prin existența conexiunilor monosinaptice directe, cât și a celor polisinpactice, cu includerea structurilor reticulate etc.

La stimularea unor structuri cerebelare (*lingula*) are loc intensificarea ritmului teta hipocampal în asociere cu o desincronizare în neocortex, iar la stimularea altor structuri (*lobulus centralis*), din contra, are loc inhibarea ritmului hipocampal teta în asociere cu desincronizarea și apariția undelor lente în neocortex [Bekaia, Nemsadze, 1974; Beradze et al., 1983]. Toate aceste interrelații ale cerebelului cu structurile limbice pot avea o explicație generală, având în vedere faptul că aceste structuri se dezvoltă filogenetic paralel [Bekaia, 1990].

După cum am stabilit în investigațiile noastre, bolnavii cu afecțiuni vermiene au, de regulă, dereglări psihoemoționale mai pronunțate comparativ cu afectarea emisferelor cerebeloase. Însă o parte dintre bolnavii cu patologia vermisului nu prezentau dereglări psihoemoționale esențiale, cu toate că tabloul de repartizare a surselor echivalente de generare a biopotențialelor cerebrale era patologic și intensitatea dipolilor era destul de înaltă. Noi considerăm că în ambele cazuri, atât în prezența dereglărilor emoționale pronunțate, cât și în absența lor se poate constata o afectare severă a paleocerebelului. În primul caz, posibil are loc afectarea preponderentă a sistemului „emoțogen” cerebelo-cerebral, care include anumite structuri cerebelare (*nodulus* pentru furie și *uvula*, partea laterală a nucleului fastigial, pentru frică), iar în cazul al doilea – afectarea sistemului „antiemoțogen” (*pyramis, culmen, lobulus paramedianus*). Mai mult ca atât, la unii bolnavi cu procese expansive vermiene am observat o alternare a perioadelor cu nervozitate pronunțată, elemente de agresivitate și alte manifestări patologice emoționale și comportamentale cu perioade relativ liniștite, când bolnavul nu prezenta dereglări evidente psihoemoționale. Aceste date demonstrează că sfera psihoemoțională este în dependență și de echilibrul sistemelor funcționale emoționale/antiemoționale, ambele fiind antrenate în procesul patologic. Posibil echilibrul acestor sisteme este în funcție de localizarea procesului patologic și raportul semnelor de iritare, legate de zona perifocală și de localizarea semnelor de distrucție, legate de zona focarului propriu-zis.

În afectarea emisferelor cerebelare cele mai mari valori ale coeficientului de corelare au fost depistate în perechile cerebel-structuri subcorticale ( $R_{xy} = 0,41$ ) și cerebel-structuri cortico-bazale frontale ( $R_{xy} = 0,54$ ).

Existența dereglărilor psihoemoționale la bolnavii cu afectarea emisferelor cerebelare, deși există coeficientul de corelare mic în perechea cerebel-sistem limbic ( $R_{xy} = 0,23$ ), poate fi explicată prin atingerea conexiunilor funcționale cerebel-structuri subcorticale. În ultimii ani s-au intensificat studiile referitoare la rolul nucleului caudat în realizarea funcțiilor cognitive și psihoemoționale. Partea ventrală a nucleului caudat intră în componența așa-numitului „striatum ventral”, care, datorită conexiunilor puternice cu structurile limbice și zonele asociative ale cortexului temporal, este numit „striatul limbic” [Dănăilă, Golu, 2006; Pinchiuk, 2007]. Partea dorsală a nucleului caudat are legături mai importante cu cortexul motor și somatosensor primar. Deci, modificările patologice ale funcțiilor psihoemoționale, cognitive și psihomotorii la bolnavii cu procese expansive cerebeloase depind și de starea funcțională a structurilor subcorticale și conexiunilor cerebelo-subcorticale.

Pe cale experimentală a fost demonstrată existența conexiunilor neuronale dintre nucleul caudat și cerebel prin intermediul substanței negre [Bratusi, Moroz, 1979], *globus pallidus* [Dzugaeva, 1975], sistemul limbic [Pinchiuk, 2007], talamus [Melik-Moussian, 1979; Soloviova, 1975], formația reticulată [Fanardjian, 1974]. Disfuncția nucleului caudat conduce la tulburări cognitive, comportamentale și motivaționale complexe datorită afectării conexiunilor acestuia cu ariile asociative frontale [Dănilă, Golu, 2006].

Coeфициentul de corelare mai mare ( $R_{xy} = 0,54$ ) în perechea cerebel-structurile cortico-bazale frontale poate fi explicat atât prin includerea structurilor formației reticulate, nucleelor asociative ale talamusului și conexiunilor cerebelo-talamo-corticocerebrale specifice și nespecifice, cât și prin existența conexiunilor monosinaptice directe între cerebel și cortexul cerebral [Bekaia, 1990; Fanardjian, 1974]. Acești autori au demonstrat pe cale experimentală existența conexiunilor morfo-funcționale monosinaptice „punct cu punct” între structurile cerebelare și cortexul cerebral.

Toate aceste conexiuni oferă cerebelului posibilitatea de a influența în mod real starea funcțională a cortexului cerebral și prin aceasta, în condiții de afectare a emisferelor cerebelare, de a duce la diferite dereglări ale funcțiilor psihoemoționale și cognitive.

Analizând rezultatele EEG tridimensionale în regiunea cerebelului, am constatat că nu există o corelare directă între gradul de afectare a cerebelului (intensitatea de generare a undelor delta) și gradul de dereglare a memoriei audioverbale și vizual-spațiale. Mai mult ca atât, uneori indicii cu valori de intensitate mai mici se asociau cu dereglări mai severe ale memoriei. Aceste date demonstrează că un rol important are locul lezării, implicarea anumitor structuri în procesul patologic. S-a demonstrat că extirparea la animale a unor structuri cerebelare (*lobulus simplex*, care la om corespunde cu *lobulus quadrangularis, folia, tuber vermis, pyramis*) conduce la diminuarea memoriei auditive și vizuale de scurtă durată, fără a diminua alte forme de memorie, iar înlăturarea zonelor cerebelare vestibulare (*lingula, nodulus, uvula, flocculus*) provoacă dereglări severe ale memoriei la stimuli labirinto-kinestetici cu păstrarea memoriei vizuale [Sucnidze, Bekaia, 1970]. Aceste date confirmă că cerebelul este un organ cu funcții diferențiate în realizarea procesului de memorare. Pe cale experimentală s-a demonstrat că nu numai diferite structuri cerebelare au influență asupra memoriei, dar și în cadrul unor structuri cerebelare luate aparte, de asemenea, există o diferențiere funcțională. De exemplu, iritarea porțiunii rostrale a nucleului fastigial conduce la dereglarea memoriei vizuale, auditive și vestibulare, iar iritarea porțiunii caudale a acestui nucleu nu provoacă nici un fel de dereglări ale memoriei [Bekaia, 1990; Suknidze, Bekaia, 1974].

Posibil că dereglarea memoriei de scurtă durată depistată în procese expansive cerebelare poate fi parțial explicată și prin disfuncția conexiunilor dintre cerebel și sistemul limbic. Această presupunere se bazează pe rezultatele investigațiilor experimentale care au demonstrat că memoria pe termen scurt depinde mai mult de hipocamp, iar memoria de lungă durată depinde preponderent de izocortex, după

trecerea prin hipocamp informația ce trebuie memorată este stocată în cortexul asociativ [Dănăilă Golu, 2006].

La bolnavii cu afectarea vermisului sau emisferelor cerebelare apar diferite variante de dereglări ale memoriei, cu predominarea disfuncției într-un sistem sau altul. Analizând gradul de dereglare funcțională a structurilor cerebelo-cerebrale (conform frecvenței de localizare a dipolilor și indicelui de intensitate) la bolnavii cu tumori cerebelare, se poate presupune aportul relativ al vermisului și emisferelor cerebelare în realizarea mecanismelor memoriei sub aspectul conceptului triadic (tab. 2).

Sistemul de codificare, după cum s-a stabilit, alături de alte structuri cerebrale, include și cerebelul. Acest sistem este repartizat la nivelul cortexului și subcortexului, având rolul de codare, structurare, stocare, păstrare. În procesul de codificare activarea în sistemul C (de codificare) se modifică și se redistribuie după un anumit algoritm în zonele sensoriale și motorii primare ale cortexului cerebral, în zonele asociative corticale, în stria medularis și cerebel. În funcție de rezolvarea anumitor sarcini, sunt implicate și structurile corespunzătoare cerebrale. Luând în considerație fenomenul *long-term potentiation* (LTP) și *long-term depression* (LTD), care se desfășoară în cerebel, putem cu siguranță afirma rolul important al cerebelului în stocarea informației.

Tabelul 2

**Gradul relativ de participare a vermisului și emisferelor cerebelare în realizarea mecanismelor memoriei conform sistemului triadic**

Sistemul triadic	Gradul relativ de participare	
	Vermis	Emisfere
Codificare	+	+
Activare	++	+
Supervizare	+	++

Notă: grad relativ de participare mai mare (++) sau mai mic (+).

Sistemul de activare este reprezentat prin structurile formației reticulate, nucleele talamice, sistemul limbic și alte formațiuni, care au conexiuni strânse cu structurile cerebelare – în special sunt bine studiate conexiunile cerebelului cu formația reticulată a punții, sistemul limbic și nucleele talamice [Baldacara et al., 2008; Bekaia, Nemsadze, 1974; Melik-Moussian, 1979]. Aceste conexiuni permit cerebelului să se includă în procesul de reglare a tonusului și excitabilității cortexului cerebral, al cărui nivel optimal este o condiție necesară pentru realizarea proceselor de memorare.

Sistemul de supervizare depinde în mare măsură de cortexul prefrontal și este, de asemenea, influențat de structurile cerebelare. Se presupune existența unui sistem funcțional pentru procesele cognitive [Cabeza, Nyberg, 2000; Grafman et al., 1992;

Schmahmann, Pandya, 1997]: cerebel – structuri subcorticale – cortexul prefrontal. În acest sistem rolul cerebelului constă în realizarea consecutivă și precisă în spațiu și timp a operațiilor cognitive.

Așadar, EEG tridimensională este o metodă neinvazivă și destul de informativă. După cum consideră unii autori [Flink et al., 1997; Gnezditskii, 2004], metoda localizării tridimensionale a surselor echivalente de generare a biopotențialelor cerebrale a pus capăt erei descriptive a EEG. Această metodă se poate aplica cu succes nu numai în patologiile neurologice și neurochirurgicale, inclusiv în afectarea cerebelului, dar și în studierea funcțiilor psihoemoționale și cognitive la persoanele bolnave și sănătoase.

#### **IV.4. Stimularea magnetică transcraniană**

După publicarea monografiei lui Penfield W. și Jasper H. dedicată anatomiei funcționale a encefalului [Penfield, Jasper, 1954] au început investigațiile privind posibilitățile stimulării selective a centrelor cerebrale cu scop de corecție, în special a dereglărilor neuropsihiatrice. Una din posibilitățile reale de a studia rolul cerebelului în reglarea funcțiilor psiho-emoționale și cognitive este aplicarea stimulării magnetice transcraniene. Într-un anumit sens, stimularea magnetică transcraniană este un analog al stimulării electrice a cerebelului propuse de Heath R.G. [Heath, 1977], totodată, ea este neinvazivă și mai facilă sub aspect tehnologic [Grafman, Wassermann, 1999].

Stimularea magnetică transcraniană este o metodă neurofiziologică cu o istorie de câteva zeci de ani, însă în acest timp scurt au fost publicate mii de articole științifice referitoare la aplicarea ei în aspect diagnostic și terapeutic. Actualmente s-a stabilit că prin această tehnologie, în afară de cortexul motor și tractul piramidal, se poate studia starea funcțională a diferitor regiuni corticale (somatosensorii, vizuale, centrele de vorbire etc). Metoda se aplică cu succes nu numai în neurologie, dar și în neurochirurgie și alte domenii ale neuroștiinței. Un aspect nou este aplicarea acestei metode în dereglările cognitive. „Lezarea virtuală a structurilor cerebrale” în timpul stimulării magnetice transcraniene creează condiții pentru a evidenția unele particularități ale mecanismelor neurofiziologice ale funcțiilor cognitive sub două aspecte principale: structurile cerebrale implicate în realizarea unor sau altor funcții și consecutivitatea implicării acestor structuri [Pacual-Leone et al., 1999, 2000]. În acest sens au început investigațiile clinico-experimentale privind rolul cerebelului în realizarea funcțiilor cognitive.

S-a stabilit că stimularea magnetică a cerebelului provoacă schimbări ale excitabilității cortexului sensoriomotor contralateral [Koch et al., 2007]. Frecvențele joase ale stimulării magnetice transcraniene cerebelare măreau nivelul de inhibiție a căilor cerebello-talamo-corticale și intracorticale, pe când cele înalte nu aveau o influență vădită [Langguth et al., 2008]. Autorii presupun că cerebelul are efecte modulatorii asupra activității funcționale a căilor cerebello-talamo-corticocerebrale.

Stimularea magnetică a cerebelului la persoane sănătoase provoacă schimbări ipsilaterale ale mișcărilor precise, timpului de reacție motorie a mâinii [Miale et al., 2007]. Se presupune că stimularea magnetică blochează temporar mecanismele de integrare sensoriomotorie a controlului predictiv și a *timing*-ului, rămâne însă neclară care este participarea în acest proces a structurilor intra- și extracerebelare. Stimularea la aceste persoane a cortexului motor cerebral contralateral (fără stimularea cerebelului) provoacă modificări ale funcțiilor testate mai puțin pronunțate; la stimularea magnetică transcraniană izolată în regiunea gâtului (cu 3 cm inferior de locul stimulării cerebelului), de asemenea, s-au obținut rezultate mai puțin exprimate ale controlului predictiv și *timing*-ului (ceea ce demonstrează că rezultatele obținute la stimularea magnetică a cerebelului nu sunt în mare măsură influențate de stimularea magnetică a plexului brahial sau mușchilor).

Testarea discriminării temporale (stimularea somatosensorie cutanată la diferite intervale de timp) la persoane sănătoase sub influența stimulării magnetice a evidențiat o diminuare esențială a discriminării la stimularea magnetică a emisferei cerebeloase drepte și modificări neesențiale față de control la stimularea emisferei stângi [Fierro et al., 2007]. Aplicând metoda de stimulare magnetică repetitivă, s-a demonstrat că cerebelul participă în procesul de discriminare temporală a intervalelor mai mici de o secundă [Koch et al., 2007; Lee et al., 2007]. Discriminarea intervalelor mai mari de o secundă (1600-2400 ms) este dependentă mai mult de cortexul prefrontal dorsolateral din dreapta [Koch et al., 2007].

A fost demonstrat rolul cerebelului în procesele de învățare motorie – stimularea magnetică a cerebelului la persoane sănătoase conducea la diminuarea testelor de învățare motorie [Torriero et al., 2004].

Stimularea magnetică a regiunii vermisului cerebelar a provocat o creștere esențială a activității teta în derivatele frontale ale EEG și această activitate era mai pronunțată în comparație cu stimularea magnetică a lobilor occipitali [Schutter et al., 2006]. Autorii consideră că aceste rezultate sunt în favoarea afirmației referitoare la rolul cerebelului și în special a vermisului în reglarea funcțiilor psihoemoționale (se știe că ritmul teta este asociat cu activitatea complexului septo-hipocampal). S-a stabilit că o singură ședință de stimulare magnetică a porțiunilor mediale ale cerebelului provoacă o influență pozitivă asupra stării emoționale a voluntarilor sănătoși [Schutter et al., 2003]. Concomitent acești autori au evidențiat o creștere considerabilă (față de control și stimularea magnetică transcraniană a lobilor occipitali) a undelor EEG de frecvență înaltă (30-50 Hz). S-a evidențiat o corelare între modificarea spectrului undelor gamma ale EEG în regiunea prefrontală și ridicarea dispoziției persoanei investigate.

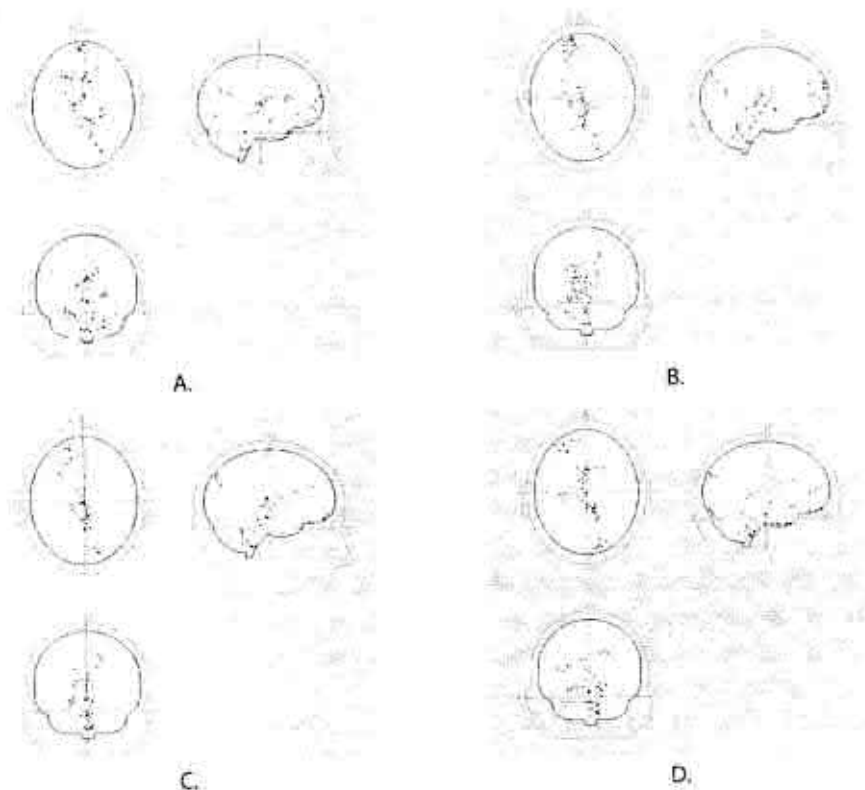
În investigațiile noastre, folosind EEG-tridimensională la persoane sănătoase ( $n = 15$ ), s-a studiat efectul stimulării magnetice a emisferelor cerebelare. Preventiv s-a efectuat o filtrare în diapazonul de 0,5 – 35 Hz, cu includerea tuturor undelor de bază ale EEG – alfa, beta, delta, teta. Stimularea magnetică s-a efectuat cu stimulatorul firmei Neurosoft (45% din puterea stimulatorului, frecvența 20 Hz, timp de 30 sec.).



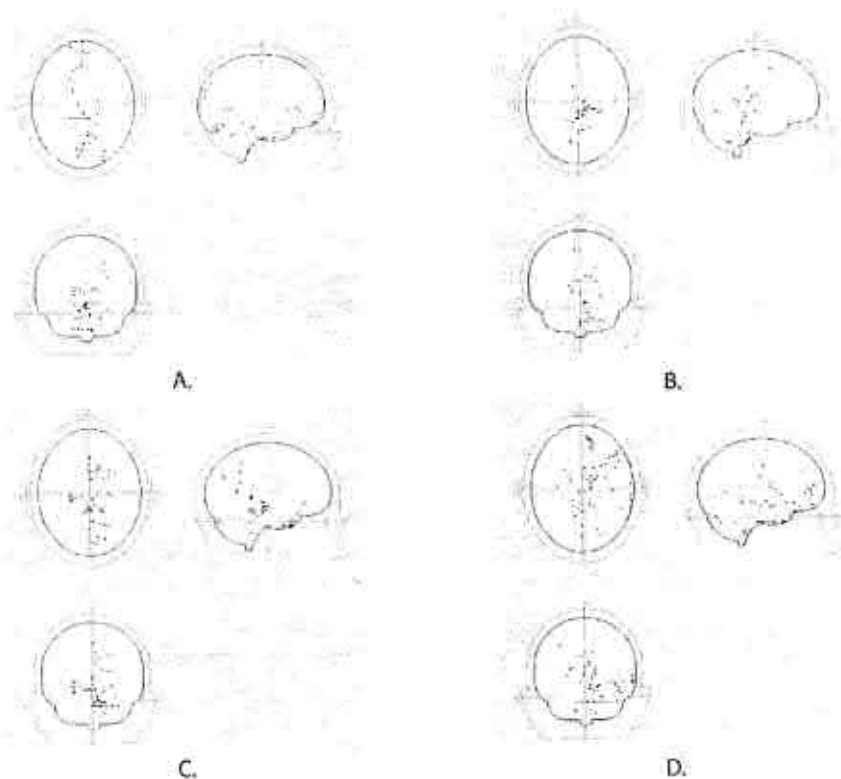
După cum se vede în fig. 19, 20, înainte de stimularea magnetică a emisferelor cerebelare repartizarea surselor de generare a undelor EEG este aproximativ uniformă în regiunile frontale, parieto-temporale, occipitale și medio-bazale.

La stimularea magnetică a emisferei cerebelare drepte la majoritatea persoanelor sănătoase (12 persoane din cele 15 investigate) apare un tablou deosebit, și anume – îndată după stimulare, odată cu apariția fenomenului de centralizare medio-bazală și temporo-parietală, se evidențiază o focalizare importantă a surselor echivalente de generare a undelor EEG în regiunea frontală stângă, creând un tablou pronunțat de asimetrie.

Peste 5 și 10 minute după stimularea magnetică a emisferei cerebelare drepte asimetria surselor echivalente de generare a undelor EEG în regiunea frontală se menține, însă numărul de surse generatoare focalizate se micșorează.



**Figura 19.** EEG-tridimensională a surselor echivalente de generare a biopotențialelor în diapazonul 0,5-35 Hz înainte (A) și după diferite intervale de timp de la stimularea magnetică a emisferei cerebelare drepte (B – îndată după stimulare; C – după 5 minute și D – după 10 minute de la stimularea magnetică).



**Figura 20.** EEG-tridimensională a surselor echivalente de generare a biopotențialelor în diapazonul 0,5-35 Hz înainte (A) și după diferite intervale de timp de la stimularea magnetică a emisferei cerebelare stângi (B - îndată după stimulare; C - după 5 minute și D - după 10 minute de la stimularea magnetică).

Îndată după stimularea magnetică a emisferei cerebelare stângi, la majoritatea persoanelor sănătoase (10 din 15 investigate) are loc o diminuare considerabilă a numărului de surse echivalente în zonele fronto-temporale și parieto-occipitale cu apariția fenomenului de centralizare a surselor de generare a undelor EEG în jurul axelor tridimensionale în părțile centro-posterioare (medio-bazale și temporo-parietale) ale creierului și fenomenului de asimetrie cu predominarea dipolilor în emisfera cerebrală dreaptă. Peste 5 minute după stimularea magnetică are loc restabilirea densității surselor echivalente de generare a undelor EEG în lobi temporali, iar peste 10 minute se restabilește și în regiunile fronto-temporale și parieto-occipitale, cu predominarea dipolilor în emisfera cerebrală dreaptă. Modificările bioelectrice apărute la stimularea emisferelor cerebelare pot fi generalizate în trei fenomene: 1) fenomenul dipolilor frontali (densitatea dipolilor mai mare în regiunea frontală la stimularea emisferei cerebelare drepte și reducerea densității dipolilor frontali la stimularea emi-

sferei cerebelare stângi); 2) fenomenul centralizării (densitatea dipolilor mai mare în regiunile medio-bazale și temporo-parietale mediale); 3) fenomenul asimetriei (densitatea dipolilor mai mare în emisfera cerebrală contralaterală de emisfera cerebelară stimulată).

Deci, modificările activității bioelectrice ale creierului la stimularea magnetică a emisferelor cerebelare drepte și stângi se manifestă prin fenomene comune (centralizare și asimetrie) și fenomene distinctive – tendința de reducere a densității dipolilor în regiunile fronto-temporale și parieto-occipitale la stimularea emisferei cerebelare stângi și tendința de focalizare frontală a dipolilor la stimularea magnetică a emisferei cerebelare drepte.

De menționat că aceste rezultate obținute la persoanele sănătoase în condiții de „lezare virtuală” a emisferelor cerebelare se aseamănă în linii generale cu modificările patologice ale proceselor bioelectrice la bolnavii cerebeloși, cu leziuni reale (procese expansive) ale emisferelor cerebelare. Se poate presupune că stimularea magnetică a emisferelor cerebelare modelează la nivel „virtual” lezările organice ale lor. Rămâne neclar componentul patologic modelat preponderent – componentul de iritare perifocală a țesutului nervos sau componentul de lezare (distrucție) organică în centrul procesului expansiv? Posibil că aceste întrebări vor primi răspuns în urma realizării studiilor experimentale pe animale, deoarece stimularea magnetică transcraniană la bolnavii cu procese expansive cerebelare nu se recomandă.

Un compartiment aparte este studierea conexiunilor funcționale ale cerebelului cu cortexul motor la bolnavii cu ataxii spinocerebeloase (ASC). La stimularea magnetică transcraniană la bolnavii cu ASC tip 1 s-au depistat indici mai mari ai pragului de apariție a potențialului motor evocat (mușchii membrelor superioare și inferioare) [Abele et al., 1977; Schwenkreis et al., 2002], pe când alți autori [Liepert et al., 1998; Nakashima et al., 199; Oechsner, Zangemeister, 1999; Wessel et al., 1996] nu au depistat devieri patologice ale acestui indice. La bolnavii cu ASC tip 2, 3 și 6 pragul apariției potențialului motor evocat nu se deosebea de normă [Abele et al., 1997; Schwenkreis et al., 2002]. Indici mai mari ai pragului potențialului motor evocat, în comparație cu cei ai persoanelor sănătoase, au fost depistați la bolnavii cu afecțiuni cerebeloase unilaterale (agenzie, hemicerebelectomie, hemoragii) [Di Lizzaro et al., 1995; Meyer et al., 1994]. La bolnavii cu ASC tip 1 s-a depistat o mărire esențială a timpului central motor de conducere care corela cu gradul de afectare piramidală, gradul ataxiei și durata maladiei [Abele et al., 1997; Cruz, Palau, 1997; Schols et al., 1997; Schwenkreis et al., 2002; Yakota et al., 1998]. Însă la bolnavii cu ASC tip 2, 3 și 6 nu au fost depistate dereglări ale timpului central motor de conducere. Se presupune că afectarea tractului corticospinal la bolnavii cu diferite tipuri de ASC determină mărirea timpului central motor de conducere [Nikitin, Kurenkov, 2003; Oechsner et al., 1999], însă din acest punct de vedere nu au explicație satisfăcătoare indicii normali la bolnavii cu ASC tip 3, la care fibrele corticospinale sunt sever afectate.

S-a depistat o diminuare a gradului de facilitare intracorticală în procesul stimulării magnetice transcraniane la bolnavii cu ASC – mai considerabilă în cazul tipuri-

lor 2 și 3, și mai puțin pronunțată în tipurile 1 și 6 [Schwenkreis, 2002]. Însă inhibiția intracorticală era sporită numai în cazuri unice la bolnavii cu ASC tip 1 și diminuată la pacienții cu ASC tip 2. Pe lângă aceasta, modificările proceselor de inhibiție și facilitare nu corelau cu gradul de manifestare a maladiei [Nikitin, Kurenkov, 2003]. Deși rezultatele obținute în procesul stimulării magnetice transcraniene la bolnavii cu diferite tipuri de ASC au fost contradictorii, se poate ajunge la o concluzie importantă – la acești bolnavi are loc modificarea patologică a proceselor intracorticale de excitație și inhibiție cu dereglarea conexiunilor funcționale ale cerebelului cu cortexul motor cerebral.

La bolnavii cu ataxia Friedreich pragul de apariție a răspunsului motor evocat (membrile superioare și inferioare) poate fi normal sau ridicat [Nikitin, Kurenkov, 2003]. Practic la toți pacienții cu această maladie în procesul stimulării magnetice transcraniene s-a depistat mărirea de 1,5-2 ori a timpului central motor de conducere [Claus et al., 1988; Mondelli et al., 1995]. Totodată, în ataxia Friedreich nu au fost evidențiate devieri patologice esențiale ale proceselor intracorticale de inhibiție [Schwenkreis et al., 2002].

S-a stabilit că la bolnavii cu ataxie-teleangiectazie, pe lângă modificările susnumite, un rol important îl joacă și afectarea directă (teleangiectazii) a tractului corticospinal. La acești pacienți în 50% cazuri se evidențiază mărirea timpului central motor de conducere cu 2-3 ms [Alfonsi et al., 1997].

S-a demonstrat că stimularea magnetică a cerebelului oferă posibilitatea de a diferenția ataxiile cerebeloase/noncerebeloase [Iwata, Ugawa, 2005; Ugawa et al., 1994, 1997]. Însă alți autori ajung la concluzia că această metodă, fiind importantă pentru elucidarea multor aspecte referitoare la starea funcțională a structurilor nervoase, încă nu poate fi aplicată pentru diferențierea tipurilor de ataxie [Restivo et al., 2000].

Rezultatele de aplicare a stimulării magnetice în regiunea cerebelului cu scop de corecție a dereglărilor cognitive și afective sunt promițătoare [Schutter, Van Honk, 2005]. De exemplu, la bolnavii cu schizofrenie la care sunt dereglate conexiunile cerebelo-cerebrale cu manifestări psihoemoționale și cognitive aplicarea stimulării magnetice transcraniene modifică esențial procesele de inhibiție în cerebel în corelare cu modificările clinice pozitive [Daskalakis et al., 2005].

## V. Cerebelul și reglarea funcțiilor motorii

### V. 1. Locomoția și controlul sensoriomotor

În mod tradițional, cerebelul este privit ca un organ polifuncțional, care realizează controlul și coordonarea mișcărilor, posturii, echilibrului, tonusului muscular, însă rolul precis al acestui organ până astăzi trezește discuții largi. Se știe că nu există o corelare între dimensiunile cerebelului și complexitatea actului motor. De exemplu, peștele *Gnathonemus petersii* (familia *Mormyridae*) posedă un cerebel de dimensiune foarte mare, însă mobilitatea și reacțiile motorii nu sunt performante față de alți pești [Kalinichenko, Motavkin, 2005].

După cum se știe, la bolnavii cu afectarea cerebelului sunt prezente o serie de simptome motorii, cum ar fi: neîndemânare generală, căderi frecvente, deficiențe în procesul mișcărilor fine, hiperactivitate, hiperchinezii, stereotipii motorii (clătinare antero-posterioară etc.), stereotipii verbale, horeoatetoze, mioclonii de genază neepileptică, tremur al membrelor, ticuri etc. Însă simptomele tipice sunt următoarele: astenia, astazia, distonia musculară, tremurul, dismetria, ataxia, dizartria. La începutul secolului XX Holmes G. [Holmes, 1917] a descris trei deficite principale la bolnavii cu plăci cerebeloase provocate de glonte. Primul se referă la hipotonia musculară (diminuarea rezistenței la mișcări pasive, întârzierea răspunsului de efectuare a unor mișcări rapide, inabilitatea opririi rapide a mișcării unui membru, producerea reflexelor pendulare); al doilea simptom se referă la ataxie (întârzieri în inițierea răspunsului membrului afectat, erori în efectuarea mișcărilor, erori cu privire la rata și regularitatea mișcărilor, imposibilitatea efectuării unor mișcări alternative rapide și ritmice, erori legate de efectuarea în timp a diferitor componente ale unei mișcări complexe multiarticulare); al treilea simptom se referă la tremurul intențional (mai marcat la terminarea mișcării).

Cerebelul participă la coordonarea mișcărilor atât la nivelul unui membru, cât și la nivelul de interacțiune a membrelor [Hallet et al., 1993; Morton, Bastian, 2006; Yanigahara, Kondo, 1996]. În afectarea cerebelului este dereglată strategia realizării programului locomotor cu implicarea armonioasă a articulațiilor, ceea ce duce la ataxie [Bastian et al., 1996; Earhart, Bastian, 2001; Palliyath et al., 1998], hipermetrie [Bastian et al., 2000; Topka et al., 1998]. Se presupune că hipermetria este un semn de hipercompensare în procesul locomoției [Morton et al., 2004].

Se știe că în afectarea de focar a cortexului cerebral apar semne patologice de focar, de exemplu, semne de deficit motor în anumite articulații și grupe delimitate de mușchi. Spre deosebire de aceasta, în afectarea de focar a cerebelului apar dereglări de coordonare a mușchilor în mai multe articulații și grupe de mușchi [Bastian et al., 1996; Goodkin, Thach, 2003; Thach et al., 1992]. Una din explicații este că cerebelul

integrează activitatea mușchilor și articulațiilor separate într-un program motor; altă explicație – encefalul este responsabil de funcțiile motorii conștiente, iar cerebelul, de cele inconștiente, automate, care necesită includerea mai multor grupe de articulații și mușchi [Thach, 1996, 2007]. Aceste programe motorii complexe apar în procesul de învățare și antrenament. În realizarea actelor motorii automate și a procesului de „corectare” a erorilor motorii o importanță deosebită are circuitul neuronal motor cerebel-cortex premotor [Tanaka et al., 2009].

Grillner S., Wallen P. [Grillner, Wallen, 1985] au propus modelul locomoției, care include trei componente: primul – patternul de bază cu generarea activității musculare reciproce (flexor/extensor), al doilea – controlul echilibrului în timpul locomoției; al treilea – capacitatea de adaptare la condiții noi sau schimbarea scopului locomotor. Cerebelul participă la realizarea tuturor componentelor [Morton, Bastian, 2007]. Au fost demonstrate conexiunile diferențiate ale structurilor cerebeloase cu diferite grupe de mușchi, în special se diferențiază mușchii distali și proximali ai membrilor [Nowak et al., 2004]. Aceste date permit înțelegerea mai profundă a fenomenelor de coordonare spațială a mișcărilor, a ataxiei cerebeloase, a mișcărilor fine de coordonare a degetelor [Mason et al., 1998].

Se consideră că toate zonele cerebelului participă la actul de locomoție, însă fiecare din ele are particularitățile sale.

Vermisul primește fibre aferente de la nucleii vestibulari, reticulari și pontini, de asemenea, de la măduva spinării [Clendenin et al., 1974; Kotchabhakdi, Walberg, 1978; Matshushita, Okado, 1981]. Deoarece controlul facial este localizat în vermis, afectarea lui poate provoca tulburări în articularea vorbirii (disartrie) cu încetinire și monotonie, neclarități verbale cunoscute sub denumirea de vorbire sacadată sau explozivă. S-a stabilit că vermisul are o importanță deosebită în coordonarea mișcărilor precise ale membrilor în timpul locomoției. Vermisul are un rol important nu numai în menținerea balanței și posturii, dar și în coordonarea mișcărilor membrilor, posibil datorită intersecției liniei mediane a fibrelor nervoase. De exemplu, s-a observat că la copii cu procese expansive vermale funcția locomotoră a fiecărui membru în parte era destul de bine păstrată, pe când funcția de coordonare a mișcărilor membrilor era dereglată [Bastian et al., 1998].

Zona medială a cerebelului proiectează autputurile prin nucleul fastigial către nucleii vestibulari și reticulari [Asanuma et al., 1983]; această zonă are autputuri prin intermediul talamusului către zona motorie a cortexului cerebral. Zonele mediale ale cerebelului participă la integrarea inputurilor spinale, vestibulare și reticulate [Bosco, Poppele, 2001; Lundberg, 1971]. Sistematizând multiple investigații, autorii [Morton, Bastian, 2007] au ajuns la concluzia că zonele mediale ale cerebelului joacă rolul principal în reglarea tonusului extensorilor, în menținerea și controlul dinamic al balanței, în modularea activității musculare ritmice (ataxia apare în afectarea vermisului și regiunilor paravermale).

Zonele intermediare ale emisferelor cerebeloase primesc inputuri de la tractul spinocerebelar dorsal și ventral, de la nucleii reticulați și ariile corticale cerebrale

[Asanuma et al., 1983; Brodal, Bjaalie, 1997; Matshushita, Okado, 1981]. De la zonele intermediare pornesc autputurile prin nucleii globos și emboliform către *n. ruber* și prin talamus către cortexul cerebral [Asanuma et al., 1983]. Investigațiile demonstrează că deficitul motorii în afectarea zonelor intermediare sunt mai puțin exprimate comparativ cu zonele mediale [Chambers, Sprague, 1955; Thach et al., 1992]. Zonele intermediare ale cerebelului sunt mai puțin implicate în controlul posturii, însă joacă un rol important în direcționarea deplasării membrelor, în reglarea activității mușchilor perechi agoniști/antagoniști (amplituda, traiectoria mișcărilor, în special, când este necesară o precizie mai mare).

Zona laterală a emisferelor cerebelare primește inputuri de la zonele corticale cerebrale prin intermediul nucleelor punții [Brodal, Bjaalie, 1992; Glickstein, 2000]. Această zonă proiectează autputurile prin intermediul nucleului dințat către *n. ruber* și multiple zone corticale cerebrale prin intermediul talamusului [Asanuma et al., 1983; Clower et al., 2001; Dum, Strick, 2003; Middleton, Strick, 2001; Orioli, Strick, 1989]. Zonele laterale ale emisferelor cerebeloase participă la realizarea actelor locomotorii cu integrarea lor la cel mai înalt nivel – cerebello-cortical, joacă rolul esențial în planificarea și ajustarea patternului locomotor la condițiile complexe ale mediului [Manto, Bastian, 2007]. Părțile laterale ale emisferelor cerebeloase sunt destinate obținerii preciziei în controlul mișcărilor rapide ale brațelor și sunt implicate în sarcinile care cer o dexteritate fină [Dănăilă, Golu, 2006]. Lezarea nucleului dințat sau a cortexului care îl acoperă produce patru feluri de tulburări: 1) întârziere în inițierea și terminarea mișcării; 2) tremur terminal la sfârșitul mișcării; 3) tulburări în coordonarea temporară a mișcărilor care implică mai multe articulații; 4) tulburări în coordonarea spațială a mușchilor mâinii și degetelor.

Lobul floculonodular este considerat o zonă anatomo-funcțională separată – primește inputuri de la nucleii vestibulari și reticulari [Clendenin et al., 1974; Kotchabhakdi, Walberg, 1978]. Celulele Purkinje din lobul floculonodular proiectează autputuri asupra nucleilor vestibulari care participă la controlul mișcărilor globilor oculari, reglarea balanței și locomoției [Akaike, 1983; Ito et al., 1976]. *Parafloculus* primește inputuri de la nucleii vestibulari și nucleii punții (inputuri vizuale) [Glickstein et al., 1994].

După cum s-a menționat, cerebelul participă la articularea vorbirii, însă rolul lui în realizarea limbajului este mult mai mare. Conform concepției lui Bernstein N.A. [Bernstein, 1967], organizarea ierarhică a nivelurilor motorii verbale ar putea fi privită în felul următor: nivelul A – reglarea paleokinetică (înervarea, tonusul și activitatea musculară a aparatului articulator); nivelul B – sinergiile motorii (asigură mișcărilor coordonate sinergice, fără de care este imposibil actul vorbirii); nivelul C – coordonarea spațială (în asociere cu structurile subcorticale asigură parametrii actului verbal – tempoul, ritmul etc.); nivelul D – funcțiile gnostice și de reproducere (asigură identificarea stimulului concret și reproducerea articulației etc.); nivelul E – simbolic, verbal (asigură capacitatea de acumulare a cunoștințelor pe baza simbolurilor obținute – litere, cifre, figuri geometrice etc.).

În investigațiile lui Orbeli L.A. [Orbeli, 1940] încă în anii '40-50 al secolului XX a fost demonstrată participarea cerebelului în calitate de modulator al proceselor sensorii. Mai târziu a fost emisă ipoteza referitoare la rolul cerebelului în integrarea aferențelor sensoriale de diferită natură și în monitorizarea stării de vigilență sensorială a creierului (nu numai sub aspect sensoriomotor) [Deton et al., 1999]. De exemplu, s-a demonstrat că senzațiile de sete și foame sunt legate de structurile filogenetice mai vechi (vermisul, nucleul fastigial, arhicerebelul se află în relații strânse cu emoțiile primitive și funcțiile vegetative legate de sete), pe când structurile neocerebelului sunt legate de aspecte sensoriale adaptive și funcțiile cognitive legate de sete și satisfacția dorinței de a bea [Parsons et al., 2000]. Cercetările neurofiziologice au evidențiat în stare de sete pronunțată o activare și a structurilor filogenetice mai vechi ale encefalului – insula, regiunea parahipocampală – regiunea cingulată. Referitor la rolul cerebelului în realizarea *controlului sensoriomotor* există opinii contradictorii.

S-a demonstrat că cerebelul, pentru a realiza funcțiile sale de control și dirijarea funcțiilor locomotorii, primește informație de la diferiți analizatori (vestibular, auditiv, vizual etc.), îndeplinind funcția de integrator sensoriomotor [Bekaia, 1990; Fanardjian, 1975; Orbeli, 1940]. Analiza mecanismelor fiziologice care stau la baza controlului sensoriomotor a relevat că cerebelul este implicat datorită celui fapt că filo- și ontogeneza lui sunt legate preponderent de sistemele sensorii, care în procesul evoluției s-au perfecționat, alături de exactitatea și controlul actelor motorii [Bobylova et al., 2006]. S-a dovedit că evoluția cerebelului la diferite animale corelează cu specializarea anumitor sisteme sensoriale (electrorecepția la pești, auzul la liliac, senzațiile tactile la mamifere). Cerebelul participă la filtrarea informației sensoriale, în special a celei legate de aprecierea traiectoriei și controlul mișcărilor, coordonarea actelor motorii. Pe de altă parte, scoarța cerebeloasă integrează impulsurile motorii centrale cu aferența periferică [Gao et al., 1996; Hagura et al., 2009; Saab, Willis, 2003].

Primind informația de la cortexul cerebral și organele sensoriale periferice, cerebelul realizează funcția de comparație, apreciază corectitudinea executării actului motor, corectează greșeala în lanțul neuronilor implicați în acțiune. Una din concepțiile referitoare la rolul cerebelului este *monitoringul și detecția greșelilor* în baza comparării fluxului informațional curent extero- și interoceptiv cu modelele copiilor existente în cerebel și corectarea greșelilor în cooperare cu diferite structuri cerebrale [Fiez et al., 1992; Schweighofer et al., 2004]. Cerebelul conține un număr enorm de neuroni (mai mult decât alte structuri cerebrale), care sunt organizați structural într-un anumit mod, având legături complexe cu cele mai diferite structuri cerebrale. Aceste particularități au dat naștere la mai multe ipoteze privind funcția cerebelului în calitate de „mașină de calcul”, *neurocomputer* [Ramnani, 2006; Ramnani et al., 2006], în care sunt păstrate „modelele interne” ale actelor motorii și „modelele predictive”, care sunt selectate în baza comparării „copiilor motorii” cu fluxurile senzoriale [Manto, Bastian, 2007; Wolpert, Miall, 1996].

Studiind relațiile sensoriomotorii, s-a ajuns la concluzia că există mecanisme neuronale complexe de reglare a actelor motorii rapide (automate) cu posibila parti-



cupare a „modelelor motorii preexistente interne” [Eskiizmiriler et al., 2008]. Pentru realizarea funcțiilor nominalizate un rol deosebit au tractul cortico-ponto-cerebelar și complexul olivar inferior. Rolul nucleilor punții se studiază în special în formarea programelor motorii și controlului sensoriomotor cu participarea cerebelului (dependente și independente de cortexul cerebral motor) [Luft et al., 2005; Nagao, 2004], iar rolul complexului olivar inferior – în realizarea funcțiilor de comparație ale fluxului sensorial (cortexul sensor, măduva spinării, cerebelul) [Gibson et al., 2004; Horn et al., 2004; Yarom, 2004]. Integrarea semnalelor de la complexul olivar inferior și nucleii pontini are loc în celulele Purkinje [Manto, 2006; Nagao, 2004]. S-a demonstrat că diferite structuri cerebelare participă în procesul de integrare sensoriomotorie, inclusiv lobulul floculo-nodular, care se considera la început parte preponderent vestibulară a cerebelului [Shtirbu, Maksimchiuk, 1974]. Autorii presupun existența mai multor căi de transmitere a informației somatosensorii către lobulul floculo-nodular (tracturile spinocerebelare, vestibulocerebelare, olivocerebelare etc.).

Comanda pentru orice act motor conștientizat este primită din neocortex, iar cerebelul precizează mișcarea și corectează greșelile în corespundere cu harta cognitivă elaborată. De menționat, însă, că menținerea activității rapide și sincrone nu poate fi explicată numai prin teoria legăturilor directe și feedback. De ce? S-a stabilit că timpul în care semnalul trece în fibrele corticocerebelare este aproximativ de 10 ms, pe când timpul de trecere prin căile periferice directe și feedback care au o mulțime de sinapse și sunt destul de lungi constituie aproximativ 100 ms [Kistler, De Zeeuw, 2003]. În aceste condiții, corectarea greșelilor motorii nu este efectivă. Se presupune că în cerebel se formează copiile actelor motorii ale neocortexului și acesta din urmă le folosește în calitate de sursă pentru realizarea feedback-ului, îndeplinind acte motorii precise și coordonate, fără a implica căile recurente lungi de la organele senzoriale [Ito, 2002]. Investigațiile au demonstrat că cerebelul contribuie la compararea actelor motorii realizate cu implicarea modelului preexistent al acestui act și alegerea optimală a programului actual de acțiune [Wolpert, Miall, 1996]. „Modelele interne” ale actelor motorii (algoritmul intern) se dezvoltă treptat în procesul învățării actelor motorii și se consolidează în memorie [Kawato, Gomi, 1992]. Anume cerebelului i se atribuie rolul de a păstra acest algoritm. În disfuncția cerebelului apar simptome precum ataxia, dismetria, tremurul, când controlul motor se realizează numai în baza legăturilor periferice.

Kawato M. și Gomi H. [Kawato, Gomi, 1992] au elaborat ipoteza referitoare la participarea cerebelului în mecanismele de reglare sensoriomotorie și învățare. Conform autorilor, interacțiunea neocortexului și scoarței cerebeloase are loc prin intermediari – nucleele precerebelare ale punții și mezencefalului. În scoarța cerebeloasă se formează copia actului motor (modelul interior motor), care se prezintă ca un element *feedback*, completând rețeaua recurentă de la organele senzoriale. Fibrele paralele conduc informația de la receptorii și regiunile senzoriale ale encefalului referitor la activitatea motorie curentă, pe când fibrele cățărătoare semnalizează despre „greșelile” actelor motorii. Coincidența fluxurilor informaționale în microzonele scoarței cerebeloase conduce la formarea LTD (*long-term depression*), care blochează

răspunderea mai departe a erorilor motorii. Acest mecanism este posibil datorită organizării somatotopice a legăturilor cerebelului cu neocortexul, nucleele trunchiului și măduva spinării.

Pentru a evidenția rolul factorului motor în procesul de cogniție, în ultimii ani se folosește termenul *motor cognition* [Fuentes, Bastian, 2007]. Există opinii diferite referitoare la corelarea dereglărilor motorii și cognitive în afectarea cerebelului – unii autori consideră că această legătură este obligatorie, alții aduc argumente că aceste dereglări există izolat și delimitează dismetria motorie de dismetria cognitivă, ambele fiind rezultatul alterării cerebelare [Gattwald et al., 2004]. S-a stabilit că există sisteme funcționale neuronale atât pentru actele motorii, cât și pentru cele cognitive cu participarea cerebelului, structurilor subcorticale și zonelor prefrontale [Middleton, Strick, 1994; Orioli, Strick, 1989]. Unul din argumente este depistarea deficitului cognitiv la bolnavii cu infarct cerebelar fără apariția concomitentă a dereglărilor motorii și viceversa. Aplicând metode de imaginerie funcțională, s-a stabilit că în procesul de imaginare a actelor motorii (fără realizarea lor reală) are loc activarea zonelor prefrontale și parietale în asociere cu zonele laterale ale cerebelului [Decety et al., 1990]. Pe de altă parte, s-a demonstrat că funcțiile cognitive sunt în strânsă legătură cu gradul și caracterul deficitului motor [Frank et al., 2007; Lehnung et al., 2003; Riviere, Lecuyer, 2002]. Unii autori consideră că anume dereglările funcțiilor motorii stau la baza multor semne patologice în sfera cognitivă [Richter et al., 2005; Steinlin et al., 1999; Timmann et al., 2003]. A fost evidențiat că unele dereglări ale atenției și funcțiilor verbale sunt în strânsă legătură și în mare măsură depind de dereglările componentului motor [Akshoomoff et al., 1992; Fiez, 1996; Richter et al., 2004, 2005; Schoch et al., 2004].

Termenul *control executiv* înseamnă capacitatea de a orchestra (armoniza) diferite funcții cognitive în vederea atingerii unui anumit scop [Logan, 1985; Norman et al., 1986]. Noțiunea de control executiv mult timp a fost considerată sinonim al noțiunii de *funcția lobului frontal* [Mayes et al., 1997]. În realizarea controlului executiv cortexul prefrontal, fără îndoială, este o regiune de o importanță deosebită [Goldman-Rakic, 1995; Royall et al., 2002]. De menționat că dereglarea controlului executiv, după cum arată investigațiile moderne, nu este tipică numai pentru bolnavii cu sindromul lobului frontal, ci poate fi prezentă și în alte patologii – lezarea ganglionilor bazali cerebrali [Heyder et al., 2004], afectarea cerebelului [Bellebaum, Daum, 2007]. Pe de altă parte, s-a demonstrat că nu întotdeauna lezarea regiunii prefrontale a cortexului duce la dereglarea controlului executiv [Baddeley et al., 1997]. Cortexul prefrontal, fiind o structură filogenetic mai tânără, are conexiuni strânse cu diferite regiuni ale cortexului cerebral, iar partea laterală a cortexului prefrontal are conexiuni dezvoltate cu cerebelul, fapt care confirmă posibilitatea de influență a cerebelului asupra funcției regiunii prefrontale și prin intermediul ei asupra activității altor regiuni (aria temporală, parietală etc.). S-a demonstrat și existența unor circuite închise între cortexul prefrontal, ganglionii bazali și cerebel, care au o funcție mai mult cognitivă decât motorie [Bellebaum, Daum, 2007; Broch-Smith, Brodal, 1990; Kelly, Strick, 2003; Middleton, Strick, 2001].

## V. 2. Cerebelul și procesele *time-keeping*-ului

Cele mai controversate viziuni se referă la rolul cerebelului în categorizarea actelor motorii în timp. S-a stabilit că pentru neuronii olivei inferioare sunt caracteristice anumite oscilații, care formează paterne temporale complexe, influențând activitatea cerebelului prin intermediul fibrelor cățărătoare, care iau naștere în oliva inferioară [Ivry, Spencer, 2004; Manto, Bastian, 2007; Yarom, Cohen, 2002]. A fost demonstrat rolul important al sistemului olivocerebelar în generarea patternului motor temporar și evidențiate particularitățile activării zonelor laterale și mediale cerebeloase [Ivry et al., 1988; Xu et al., 2006; Yarom, Cohen, 2002]. Sistematizând rezultatele obținute în acest aspect, s-a formulat ipoteza existenței unui sistem reglator care funcționează la nivelul stratului granular – *sistemul de generare a ritmului și „ceasornicului”* [Braitenberg et al., 1997]. Oscilațiile ritmice ale celulelor Golgi cu frecvența de 10-40 Hz (pornite prin acțiunea puternică a intrării sinaptice a fibrelor mușchiulare) sincronizează descărcările celulelor granulare [Maex, De Schutter, 1998]. Însă triggerul primar al acestui proces este mecanismul feedback prin intermediul sinapselor, stabilite între fibrele paralele ale celulelor granulare și dendritele celulelor Golgi. Fibrele paralele joacă rolul de sincronizator, care reglează descărcarea celulelor Golgi într-un ritm anumit, iar apariția inhibiției feedback sincronizează diapazonul descărcării celulelor granulare cu ritmul descărcării celulelor Golgi [Dieudonne, 1998]. Legăturile interneuronale au o particularitate importantă pentru organizarea optimală a ritmului sincron, și anume – legăturile reciproce ale celulelor granulare și Golgi se realizează în lipsa totală a conexiunilor sinaptice între neuronii omonimi [Schillen, Konig, 1991; Traub et al., 1998]. În cortexul cerebelos există două sisteme ritmogene cu participarea neuronilor în formă de coș și celulelor Golgi – primul sistem funcționează în special prin legăturile reciproce monosinaptice ale neuronilor, iar al doilea – prin mecanismul feedback polisinpaptic de inhibare a celulelor granulare. Diferența în organizarea structurală a acestor sisteme conduce la apariția efectelor fiziologice diferite cu implicare funcțională diferită a celulelor Purkinje [Volny-Luraghi et al., 2002].

Ivry R.B. [Ivry et al., 1988] a presupus existența unor rețele neuronale (*network timing model*) cu o sensibilitate diferită la intervalele de timp. Structurile-cheie ale acestor rețele sunt cerebelul, cortexul frontal și ganglionii bazali, care la rândul lor conectează diferite centre operative ale creierului, în funcție de sarcina temporală existentă la moment. Se diferențiază *timing*-ul în diapazon de milisecunde cu implicarea primordială a cerebelului și diapazon de secunde și minute cu implicarea primordială a nucleilor bazali [Ivry, 1996]. Această presupunere nu este însă susținută de alți autori [Malapani et al., 1998; Nichelli et al., 1996].

Pe baza cazurilor clinice cu afectarea cerebelului s-a demonstrat că zonele laterale ale emisferelor cerebeloase și nucleul dințat sunt implicate în primul rând în procesul de *time-keeping* [Ivry, 1996]. Persoanele cu afectarea cerebelului (în special a zonelor laterale ale emisferelor) au dificultăți în diferențierea audiosemnalelor de diferită

durată [Ivry et al., 1988]. Aceste dereglări apar fără ca persoanele investigate să aibă dificultăți în sfera motorie.

Inactivarea nucleului dințat disrupe secvențele precise de timp (începutul și durata de activare a mușchilor) dintre activarea agoniștilor și antagoniștilor în procesul mișcărilor rapide, ceea ce conduce la apariția hipermetriei. Încercarea de a corecta determină o nouă eroare, astfel apare tremurul terminal. Emisferele cerebeloase sunt implicate în operația de control central de programare a timpului, pe când regiunile mediane ale cerebelului sunt responsabile de executarea acestor răspunsuri [Ivry, Keele, 1989]. Pacienții cu leziuni laterale ale cerebelului nu numai că prezintă deficit legat de *timing*-ul motor, dar și abilitatea lor de a judeca timpul scurs pentru efectuarea probei respective este sever tulburată [Dănăilă, Golu, 2006]. De exemplu, ei nu pot spune dacă un ton cu o anumită durată este mai lung sau mai scurt decât altul și nici nu pot evalua viteza mișcării stimulilor. Se ajunge la concluzia că pacienții cerebeloși au tulburări în abilitatea de discriminare a micilor diferențe de durată (*timing sens*) din punct de vedere perceptiv (ipoteza referitor la rolul cerebelului în controlul percepției și al execuției performanțelor în timp, funcția de „ceasornic”). Spencer R.M. și colaboratorii [Spencer et al., 2003] a demonstrat că în afectarea cerebelului are loc afectarea *timing*-ului în realizarea mișcărilor discontinue (ritmice și aritmice) și păstrarea lui în realizarea mișcărilor continue (desenarea cercului etc.). Un aspect al acestei probleme este apariția erorilor în activarea consecutivă a mușchilor agoniști și antagoniști în timpul realizării mișcărilor rapide cu mâinile [Diener et al., 1993; McNaughton et al., 2004] și creșterea variabilității îndeplinirii testului de repetare ritmică [Ivry et al., 1988; Molinari et al., 2005].

În ultimii ani existența unor sisteme specializate *timing* este pusă la îndoială de către unii autori [Riecker et al., 2006; Salman, 2002], însă ei nu neagă rolul „ceasornicului” în geneza unor dereglări cognitive. Se aduc argumente că dereglarea *timing*-ului motor este secundară față de deficitul sensoriomotor [Penhume et al., 1998]. Rao S.M. și coautorii [Rao et al., 2001] au demonstrat că în timpul testelor legate de *timing* activarea structurilor cerebeloase avea loc puțin mai târziu față de activarea ganglionilor bazali. Alți autori au evidențiat că la bolnavii cu infarct cerebelar sunt dereglate numai unele aspecte ale *timing*-ului, și nu mecanismele lui centrale *per se* [Harrington et al., 2004]. Unii autori nu au depistat dereglări în răspunsul pacienților cu procese atrofice cerebeloase la probele de sincronizare sensoriomotorie [Molinari et al., 2005, 2007]. Însă s-a observat o activare pronunțată a regiunilor postero-laterale ale cerebelului în timpul testelor legate de ritm, temp și pattern ale audiosemnalelor – gradul de activare era direct proporțional cu gradul de noutate al stimulului și complexitatea lui. În baza investigațiilor similare [Molinari et al., 2007; Parsons, 2001] s-a ajuns la concluzia că activarea cerebelului este mai mult legată de gradul de noutate a stimulului decât de procesele *time-keeping*-ului *per se*.

Cu toate că cerebelul, fără îndoială, participă în procesele *time-keeping*-ului, unii autori consideră că rolul lui în aceste procese nu este primar [Harrington et al., 2004; Molinari et al., 2005; Platel et al., 1997]. În acest context este propusă ipoteza *coordo-*

*nării sensorii* – cerebelul are un rol deosebit în procesul de coordonare a fluxurilor sensorii, care optimizează procesele de percepție și învățare [Parsons, Fox, 1997]. Pentru realizarea acestor funcții, cerebelul are o poziție anatomică și fiziologică perfectă [Andre, Arrighi, 2003].

Generalizând multe investigații, se ajunge la concluzia că cerebelul nu este primar implicat în funcțiile cronometrice (măsurarea timpului) și cronotopice (stocarea în module neuronale a intervalelor de timp), însă joacă un rol important la nivelul creierului în procesul global de optimizare a funcțiilor nominalizate [Molinari et al., 2007].

## VI. Cerebelul și reglarea funcțiilor cognitive

### VI. 1. Atenția

Funcționarea normală a atenției reprezintă întotdeauna un factor optimizator al activității psihice, iar absența sau perturbarea atenției reprezintă întotdeauna un factor dezorganizator. Atenția este implicată în: a) detecția, selectarea și organizarea stimulilor la intrare (atenția vizuală, auditivă, tactilă etc.); b) selectarea, organizarea și susținerea schemelor operatorii implicate în procesările mentale interne (atenția intelectuală); c) selectarea și organizarea schemelor motorii și verbal-motorii corespunzătoare comportamentelor și acțiunilor externe (atenția motorie) [Dănăilă, Golu, 2006].

Pentru atenția voluntară este necesară participarea cortexului cerebral (în special a lobilor frontali), pe când pentru atenția involuntară principalele structuri sunt cele subcorticale și formația reticulată. Rolul esențial al lobilor frontali în mecanismele atenției voluntare se dovedește prin următoarele argumente [Dănăilă, Golu, 2006; Luria, 1971, 1973]: a) în leziunea lobilor frontali apare o instabilitate a atenției; b) pacienții cu leziuni frontale nu pot controla și manevra atenția în concordanță cu rapiditatea și ritmul cerut de derularea activității; c) reacția de trezire începe de la nivelul lobilor frontali; d) verigă motorie și comenzile verbale de dirijare-fixare-susținere a focusului atenției voluntare se realizează grație activității lobilor frontali; e) implicarea lobilor frontali în mecanismul atenției decurge și din rolul important pe care-l joacă ei în planificarea activității, în formarea scopurilor și în urmărirea realizării lor. Sistematizarea unui material bogat (270 investigații PET și fMRI) a evidențiat o importanță deosebită a ariei frontale 9 în realizarea atenției [Cabeza, Nyberg, 2000].

Investigațiile complexe [Courchesne et al., 1994; Thier et al., 2002] au demonstrat că cerebelul are un rol important în arhitectura structural-funcțională a atenției, care include cortexul prefrontal și parietal, talamusul, ganglionii bazali și mezencefalul. Pe lângă termenul „dismetria motorie”, în afectarea cerebelului se propun termenii „dismetria atenției” și „ataxia atenției” [Haarmeier, Thier, 2007; Schmahmann, 1998, 2004].

S-a stabilit că proiecțiile din nucleul dințat (filogenetic mai tânăr) sunt prezente nu numai în cortexul primar motor [Hoover, Strick, 1999; Kelly, Strick, 2003], dar și în aria prefrontală, în aria parietală posterioară a cortexului și alte regiuni cortico-cerebrale, care sunt implicate în funcțiile cognitive, inclusiv în controlul atenției [Middleton, Strick, 1994, 2001].

La bolnavii cu afecțiuni cerebeloase funcțiile vizual-spațiale sunt studiate mai profund [Botez et al., 1989, 1996; Kish et al., 1988]. De menționat că s-au obținut rezultate contradictorii referitoare la atenția spațială [Hildenbrandt et al., 2002; Silveri et al., 2001; Townsend et al., 1999; Yamaguchi et al., 1998], orientarea spațială [Lee et al., 2005], perceperea spațială a corpului [Schutter et al., 2006], comportamentul spațial explorativ [Pierce, Courchesne, 2001], învățarea vizual-motorie [Molinari et al.,

1997; Timmann et al., 2004], memoria de lucru spațială [Smith et al., 2006], controlul motor și spațial [Nitschke et al., 2005]. S-a stabilit că afectarea cerebelului poate duce la dereglări ale funcțiilor spațiale în toate cele trei forme – personală, peripersonală și extrapersonală [Halligan et al., 2003; Molinari, Leggio, 2007]. *Spațiul personal* corespunde cu suprafața propriului corp. De exemplu, s-a demonstrat rolul cerebelului în asociere cu cortexul parietal în recunoașterea spațială automată a stimulilor somato-senzoriali aplicați [Restuccia et al., 1992]. *Spațiul peripersonal* reprezintă acel spațiu care este disponibil persoanei date, în cadrul căruia ea poate interacționa direct cu mediul ambiant. În acest aspect au fost efectuate multe investigații cu evidențierea rolului controlului vizual în realizarea funcțiilor motorii [Leggio et al., 1999; Molinari et al., 2004; Nitschke et al., 2005]. *Spațiul extrapersonal* reprezintă acel spațiu care nu este accesibil pentru interacțiunea directă, dar poate fi scanat vizual [Petrosini et al., 1996]. Totuși, cu toate că cerebelul participă la realizarea acestor funcții spațiale, actualmente încă nu sunt elucidate mecanismele neuronale concrete. S-a stabilit [Dănilă, Golu, 2006] că în afectarea cerebelului atenția spațială este în strânsă legătură cu mișcarea globilor oculari.

Emisfera cerebeloasă stângă are legături strânse cu emisfera cerebrală dreaptă și participă la realizarea funcțiilor vizual-spațiale [Middleton, Strick, 2001; Schmahmann, 2004]. După cum se știe, neglijarea spațială are o componentă atențională și una intențională și se manifestă în principal prin modalitatea vizuală [Cambier, Graveleau, 1996]. În contextul orientării spațiale emisfera cerebrală dreaptă (dominantă pentru această funcție) direcționează atenția spre *intregul* spațiu extrapersonal, în timp ce emisfera stângă direcționează atenția numai către hemispațiul drept contralateral [Marsel-Mesulam, 2003]. Lezarea unilaterală a emisferei cerebrale stângi nu determină neglijarea contralezională, din moment ce mecanismele atenționale ipsiversive ale emisferei drepte pot compensa pierderea funcțiilor emisferei stângi de direcționare contralaterală a atenției. Totuși, lezarea unilaterală a emisferei drepte determină neglijarea hemispațială stângă contralezională severă, deoarece emisfera stângă neafectată nu conține mecanisme atenționale ipsiversive. În consecință, neglijarea contralezională este mult mai frecventă, severă și de durată după lezarea emisferei drepte decât după lezarea celei stângi. Neglijarea severă pentru hemispațiul drept este rară, chiar și la stângacii cu leziuni în emisfera stângă.

În timpul efectuării testului de atenție vizuală la unele persoane se înregistrează activitatea preponderent a porțiunilor anterioare și superioare ale emisferelor cerebeloase, iar la aceleași persoane efectuarea mișcărilor motorii cu mâna dreaptă fără control vizual ducea la activarea porțiunilor posterioare ale emisferei cerebeloase din dreapta [Allen et al., 1997]. În baza acestor investigații s-a ajuns la concluzia că cerebelul participă la mecanismele atenției selective independent de realizarea actelor motorii.

La persoane cu autism se evidențiază o corelare pronunțată a dereglărilor de atenție cu funcția emisferelor cerebeloase și lobului VI și VII ai vermisului [Courchesne, 1997]. La bolnavii cu autism afectarea cerebelului și conexiunilor lui cu structurile subcorticale și corticale asociative conduce la diminuarea atenției, care la rândul ei creează dificultăți în comunicarea interpersonală [Trottier et al., 1999].

La bolnavii cu deficit al atenției, cu hiperactivitate a fost depistată hipoplazia vermisului [Berquin et al., 1998]. Investigațiile ulterioare [Dickstein et al., 2006] au demonstrat însă că la acești bolnavi mult mai importantă este afectarea conexiunilor fronto-striatale și fronto-parietale decât afectarea propriu-zisă a cerebelului. Unii autori au evidențiat diminuarea volumului cerebelului în comparație cu norma [Gied et al., 2001], în special în vermis și porțiunile postero-inferioare cerebelare [Steinlin, 2007]; în studiile neuroimagistice s-a evidențiat o reducere a activității vermisului [Mackie et al., 2007]. La copii cu hiperactivitate și deficit de atenție s-au depistat elemente de reducere în volum a cortexului prefrontal, ganglionilor bazali (striatum) și a cerebelului, în special a scoarței [Emond et al., 2009]. Un argument important referitor la implicarea cerebelului la bolnavii cu deficit de atenție și hiperactivitate este asemănarea multor manifestări clinice la acești bolnavi cu semnele clinice în afectarea cerebelului (dificultăți în administrarea timpului, deficit de atenție, impulsivitate etc.) [Bugalho et al., 2006; Mackie et al., 2007].

În baza studiilor experimentale a fost formulată ipoteza privind rolul neocerebelului în comutarea rapidă și precisă a atenției de la o modalitate a informației la alta [Akelaits et al., 1988; Courchesne, Allen, 1997]. S-a stabilit că bolnavii cu leziuni cerebeloase au dificultăți în integrarea stimulilor senzoriali de diferite modalități, de exemplu, acustice și vizuale [Akshoomoff, Courchesne, 1992; Courchesne et al., 1994]. La pacienți cu infarct al cerebelului cel mai frecvent simptom este deficitul atenției voluntare (83% cazuri) – pe fundalul realizării cu succes a testelor apar probleme legate de succesiunea îndeplinirii sarcinii [Zueva, 2003].

La copii cu tumori cerebelare au fost depistate dereglări ale atenției voluntare și comutării atenției, cu variabilitate mai mare față de copiii sănătoși [Gottwald et al., 2003]. Investigațiile noastre au demonstrat că la copii cu tumori cerebelare, indiferent de afectarea emisferelor sau vermisului, are loc diminuarea eficacității de comutare a atenției vizual-spațiale, însă în afectarea emisferelor cerebelare gradul de deviere de la indicii copiilor sănătoși este mai mare ( $p < 0,01$ ). Stabilitatea comutării atenției (testul Șulte) la acești bolnavi este diminuată considerabil în cazurile de afectare a emisferei cerebelare stângi. Dereglarea atenției vizual-spațiale la copii cu procese expansive cerebelare în perioada postoperatorie s-a depistat în 22% cazuri [Aarsen et al., 2004].

În leziuni cerebelare primare (vasculare etc.) investigațiile neuropsihologice au evidențiat deficite cognitive în 83% cazuri cu dereglarea atenției în 72% [Baillieux et al., 2009].

Se presupune că dereglările atenției pot fi explicate prin disfuncțiile neurodinamice (fluctuarea proceselor psihice cu o fatigabilitate pronunțată). După cum au demonstrat însă investigațiile clinico-neuropsihologice, la pacienți cu infarct cerebelar dereglarea nivelului de activare psihică a fost depistată în 52% cazuri, dereglarea proceselor dinamice (tempoul activității psihice) – în 44% cazuri, pe când dereglarea atenției la acești pacienți s-a depistat în 83% cazuri [Zueva, 2003]. Aceste rezultate denotă că frecvența dereglării atenției este mai mare față de nivelul de fatigabilitate.



## VI. 2. Memoria și procesele de învățare

Creierul uman, atingând cel mai înalt nivel de organizare structural-funcțională, posedă și cea mai complexă capacitate mnestică, care a determinat și creșterea capacității de învățare. Sub aspect dinamic, memoria se realizează ca interacțiune a trei procese: memorarea, păstrarea, reactualizarea. În funcție de durată, memoria se divizează în câteva tipuri. Memoria senzorială durează aproximativ 250 ms în calea vizuală și 1-2 s în calea auditivă. Memoria imediată (de scurtă durată sau primară, de lucru) are o durată de aproximativ 30 s. Memoria recentă (secundară) are o durată de minute/săptămâni/luni. Memoria la distanță (de lungă durată) stochează informații pe o perioadă de săptămâni/luni/ani sau până la sfârșitul vieții.

Cel mai adecvat model care asigură o înțelegere a organizării mecanismelor memoriei la nivel topografic este modelul triadic [Dănăilă, Golu, 2006; Delacour, 2000]. Conform acestui model, creierul uman din punct de vedere funcțional este organizat din trei sisteme – C, A și S. *Sistemul C* (de codificare) cuprinde structurile sensoriale și motorii primare, structurile corticale asociative și cortexul premotor, aria motorie suplimentară, stria medularis și cerebelul. *Sistemul A* (de activare) controlează starea de vigilență și de motivație (substanța reticulată, rafeul, *locus ceruleus*, nucleii din talamus și hipotalamus, nucleul bazal al telencefalului, sistemul limbic). *Sistemul S* (de supervizare) este mai greu de delimitat anatomic, dar este evidentă funcția lui: caracterul organizat al comportamentului, orientarea către scop prin aplicarea strategiilor adecvate. Aceste funcții sunt legate în primul rând de structurile frontale anterioare.

Studierea mecanismelor neuronale legate de memorie în baza analizei investigațiilor PET și fMRI a evidențiat o activare esențială a anumitor arii corticale frontale: memoria de lucru – ariile 9, 44, 45, 46; memoria semantică, categorizarea (reactualizarea) – aria 45; memoria episodică (codificarea) – ariile 6, 9, 44, 45, 46; memoria episodică (reactualizarea) – ariile 9, 10, 44 [Cabeza, Nyberg, 2000].

În studii experimentale a fost demonstrat că diferite structuri cerebelare au funcții diferențiate în mecanismele memoriei. Extirparea la animale a *lob. simplex*, *tuber vermis*, *pyramis*, *folia* a produs dereglări grave ale memoriei auditive și vizuale de scurtă durată, fără a influența memoria la acțiunea stimulilor vestibulari și vestibulo-kinestetici [Bekaia, 1990]. În alte experiențe s-a demonstrat că extirparea zonelor vestibulare cerebelare (*lingula*, *uvula*, *nodulus*, *flocculus*) conducea la dereglarea memoriei vestibulare și vestibulo-kinetice, fără modificări esențiale ale memoriei auditive și vizuale [Suknidze, Bekaia, 1974].

Un rol deosebit în mecanismele memoriei au nucleii fastigiali – iritarea cu curent electric a porțiunilor rostrale ale acestor nuclee producea diminuarea memoriei reflector-condiționate, iar iritarea porțiunilor caudale nu producea modificări esențiale ale memoriei [Bekaia, 1990]. Aceste date demonstrează că există o diferențiere nu numai a structurilor cerebelare implicate în mecanismele memoriei, dar și o diferențiere în interiorul structurilor cerebelare, în cazul dat în nucleii fastigiali. S-a demonstrat că

și nucleul interpositus joacă un rol important în mecanismele memoriei de scurtă și de lungă durată [Pakaprot et al., 2009]. Cerebelul în dezvoltarea filogenetică este legat de funcțiile comunicării verbale și memoria fonologică [Bobylova et al., 2006; Leinert et al., 1991; White et al., 2000]. În acest sens s-a demonstrat că în infarct cerebelar memoria tactilă este dereglată aproximativ la 1/3 de bolnavi (38% cazuri), memoria vizuală – la jumătate dintre pacienți, iar memoria audio-verbală – la mai mult de jumătate dintre pacienți, ceea ce relevă încă o dată că funcțiile formate în ontogeneză mai devreme (memoria tactilă) suferă într-o măsură mai mică [Zueva, 2003].

Cerebelul și zonele premotorii ale scoarței cerebrale au o importanță mare în componenta motorie și, în afară de aceea că participă la procesul de articulație externă, aceste structuri sunt implicate în generarea imaginilor verbale și neverbale legate de memoria de lucru [Fiez, 1996; Fiez et al., 1992]. Realizarea cu succes de către persoanele sănătoase a operațiilor legate de repetarea numerelor de telefoane, rezolvarea ecuațiilor matematice depinde de posibilitatea repetării în baza articulației interne. Studiarea „vorbirii interne” în teste cu memorizarea stimulilor verbali și neverbali și recunoașterea lor ulterioară a evidențiat o activare mai pronunțată a cerebelului față de activarea zonelor frontale (câmpurile Brodman 44 și 45) [Appollonio et al., 1993; Desmond et al., 1997]. Rezultate analogice au fost obținute și de alți cercetători cu aplicarea a trei tipuri de stimuli – verbali, motorii și tactili [Petersen et al., 1989]. În baza acestor investigații s-a ajuns la concluzia că cerebelul, zonele prefrontale și premotorii ale scoarței cerebrale sunt structuri care participă în articularea verbală, cu aportul specific al fiecăreia din ele. Interacțiunea acestor structuri într-o anumită măsură explică fenomenul „vorbirii interne”. În teste cu memoria verbală s-a observat o activare funcțională a două regiuni ale emisferei cerebelare din dreapta – prima corespunde cu lobulul VI (zona superioară), a doua cu lobulul VIIB/VIIIA (zona inferioară) [Chen, Desmond, 2005]. Autorii presupun că prima regiune participă la funcțiile articulatorii, activarea acestei regiuni este asociată și de activarea din stânga a zonei operculare și zonei premotorii, pe când zona inferioară a cerebelului participă la realizarea funcțiilor fonologice și este asociată cu activarea din stânga a lobului inferior parietal.

Unele aspecte clinico-fiziologice ale memoriei au fost evidențiate în procesul analizei bolnavilor cu diferite patologii cerebelare. În legătură cu specificul dereglărilor de memorie la bolnavii cu ataxii spinocerebeloase a fost elaborată ipoteza colinergică a dereglărilor cognitive cu implicarea disfuncțiilor colinergice la nivel de cortex, sub-cortex, sistem limbic și cerebel [Burk, 2007; Courchesne, 1997; Iyo et al., 1997; Kish et al., 1988].

În patologiile atrofile ale cerebelului (mai ales după vârsta de 70 de ani) sunt prezente, în afară de diminuarea atenției, deficite mnemonice pronunțate.

La bolnavii cu malformații arteriovenoase cerebelare au fost evidențiate dereglări ale memoriei audioverbale în 83,3% cazuri și memoriei vizuale în 33,3% cazuri [Buklina et al., 2009]. Autorii explică această diferență prin aceea că memoria vizuală apare filo- și ontogenetic mai devreme în comparație cu memoria audioverbală.

La copii cu tumori cerebelare dereglări ale memoriei depistate clinic au fost evidențiate în 2,7% cazuri la bolnavii cu astrocitom (din numărul total de 259 de pacienți) și în 3,9% cazuri la copii cu meduloblastom (din numărul total de 103 pacienți) [Artarian, 1979]. Însă în baza *diagnosticului neuropsihologic* la copii cu tumori cerebelare au fost depistate dereglări ale memoriei de lucru în 81% cazuri [Gottwald et al., 2004]. Dereglarea memoriei de lucru în afectarea tumorală a emisferelor cerebelare a fost depistată de către mai mulți autori [Baillieux et al., 2009; Levisohn et al., 2000; Schmähmann, 1999; Schmähmann, Pandya, 1997]. La copii cu procese tumorale cerebelare dereglări ale memoriei verbale au fost depistate și în perioada postoperatorie în 8% cazuri [Aarsen et al., 2004].

Analiza frecvenței dereglărilor de memorie la 36 copii cu tumori cerebelare în baza testării neuropsihologice a evidențiat următoarele date:

<i>dereglări ale memoriei</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
- memoria vizual-spațială de scurtă durată (testul Benton)	16	44,4
- memoria vizual-spațială recentă (testul Benton)	19	52,8
- memoria audio-verbală de scurtă durată (reproducerea activă)	23	63,9
- memoria audio-verbală de scurtă durată (reproducerea pasivă)	4	11,1
- memoria audio-verbală recentă	27	75,0

Crearea unei imagini corespunzătoare a lumii se realizează prin interferența retroactivă (competiția între o nouă învățare și ceea ce a fost anterior acumulat) și interferența proactivă (învățarea anterioară ca bază pentru noile acumulări), apelând atât la memoria de scurtă durată, cât și la memoria de lungă durată [Dănăilă, Golu, 2006; Furdul et al., 1999]. Suportul primar al memoriei și învățării derivă din concepția lui Hebb [Hebb, 1949], conform căreia intensitatea transmițerii sinaptice este modificabilă, iar schimbarea acestei proprietăți stă la baza abilității sistemului nervos de a se adapta sau de a învăța o experiență. Se presupune că cerebelul participă la anumite forme de învățare motorie prin modificarea sinapselor dintre fibrele paralele și celulele Purkinje, iar durabilitatea modificării acestor sinapse depinde de alte inputuri provenite din fibrele cățărătoare [Dănăilă, Golu, 2006; Hartell, 2002; Kalinichenko, Moltavkin, 2005].

S-a demonstrat că cerebelul participă în pregătirea encefalului pentru primirea informației noi, prelucrarea ei și stocarea în procesul de învățare [Gilbert, Thach, 1977; Ito, 2006]. Această ipoteză este confirmată în experiențele care au demonstrat că activarea cerebelului (observată prin aplicarea metodelor de neurovizualizare în procesul de îndeplinire a sarcinilor noi puse în fața subiectului) treptat scade, pe măsură ce persoana însușește sarcina pusă și se micșorează considerabil când persoana efectuează sarcina automat [Raichle et al., 1994]. Dovezi convingătoare referitoare la rolul cerebelului în procesul de memorie și învățare au fost obținute în baza studiului pacienților cu afecțiuni cerebeloase.

Investigațiile moderne demonstrează că circuitele cerebeloase pot fi modificate în urma experienței și a antrenamentului, factori importanți în învățarea motorie. În

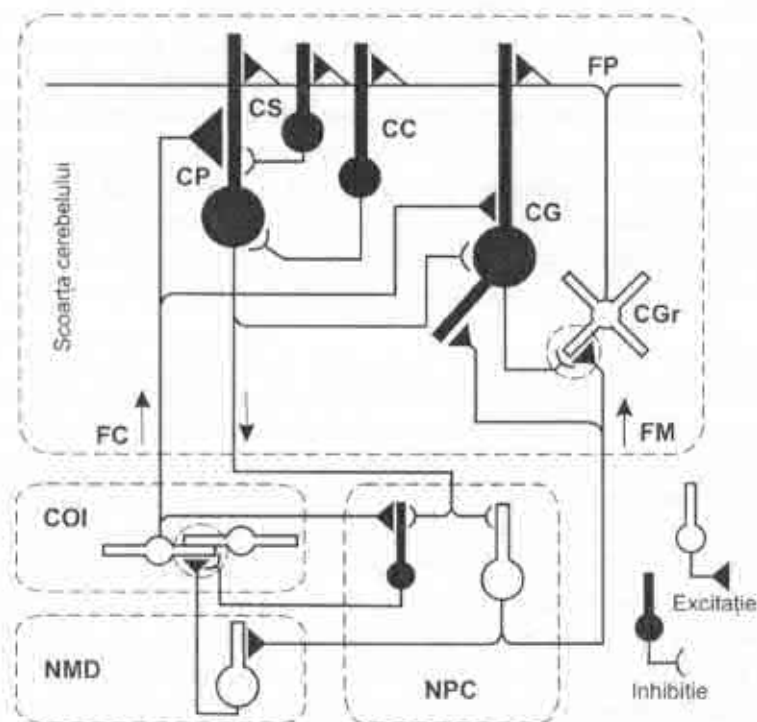
experiențe pe animale a fost demonstrat rolul cerebelului în procesele de păstrare și reproducere a reacțiilor condiționate [Bekaia, 1990; Lalonde, 1994]. Inactivarea farmacologică a cortexului cerebelos împiedică activitatea de adaptare comportamentală, iar lezarea formațiunilor vestibulocerebeloase și a altora barează învățarea motorie [Keating, Tach, 1995]. Lezarea cerebelului la șobolani oprește obținerea noilor achiziții și disrupe reflexul condiționat de clipire. La animale după lezarea nucleilor cerebelari (interpositus și dințat) s-a demonstrat rolul lor important în medierea condiționării clipirii și a altor forme de condiționare clasică [Bekaia, 1990; Thompson et al., 1983]. După o distrugere unilaterală a nucleului dințat sau a emisferelor cerebeloase la iepuri se pierde capacitatea de elaborare a reacțiilor condiționate (blink-reflex la sunet) pe partea afectată, însă reacția la stimul necondiționat rămâne intactă. Dacă este distrus nucleul dințat la iepure, care este deja „învățat”, atunci răspunsul condiționat dispăre pe partea ipsilaterală și de acum nu poate fi elaborat, iar pe partea contralaterală (din partea emisferei neafectate) reacția condiționată elaborată se păstrează. Alți autori [Bloedel, Bracha, 1997; Llinas, Welsh, 1993] au ajuns la concluzia că deficitul obținut după lezarea nucleilor profunzi nu este provocat de pierderea capacității de învățare, ci mai degrabă de afectarea capacității de a executa răspunsul motor.

Cerebelul este un centru crucial în procesul de învățare a mișcărilor. Comanda generală a mișcărilor este dată de către centrii cerebrale superiori, patternurile sunt produse de cele mai înalte niveluri ale creierului, iar detaliile de execuție ale acestora se află sub controlul mecanismelor subcorticale și cerebeloase. Cerebelul interacționează cu ganglionii bazali și lobii frontali în procesele de discriminare spațială și temporală [Shin, Ivry, 2003], de învățare și automatizare a mișcărilor fine vizual-spațiale ale degetelor mâinii [Doyon et al., 1997, 1998]. Circuitul cerebro-cerebelos face parte din nivelul mijlociu al ierarhiei motorii. Acest circuit influențează în paralel cortexul motor și trunchiul cerebral, după care formațiunile respective converg către nivelul inferior al sistemului nervos, către măduva spinării și către mușchi. Plecând de la nucleul dințat, controlul motor este exercitat pe măduva spinării prin intermediul nucleului roșu. A doua buclă a controlului motor include striatul, adică *globus pallidus*, nucleul ventrolateral al talamusului și cortexul motor [Dănăilă, Golu, 2006]. La om calea transcorticală este predominantă.

S-a demonstrat că reverberația impulsurilor între elementele structural-funcționale ale microcomplexului corticonuclear cerebelar este baza neuronală a procesului de implicare a cerebelului în mecanismele memoriei și proceselor de învățare [Ito, 2006] (fig. 21).

Pentru înțelegerea profundă a rolului cerebelului în funcțiile integrative ale creierului este necesar să se ia în considerație mecanismele neuroplastice, care au loc în cerebel. Plasticitatea presupune capacitatea de modificare a proprietăților structural-funcționale ale rețelei neuronale legate de activitate. Noțiunea de plasticitate la început era interpretată ca fenomen anatomo-funcțional care se modifică pe parcursul vieții și se adaptează la condiții noi în procesul dezvoltării organismului sau

restabilirii funcțiilor lezate [Tanzi, 1893]. Mult mai târziu Hebb D. [Hebb, 1949] a dezvoltat concepția plasticității, introducând noțiunea de transfer. Modelul propus de el este numit actualmente „sinapsa Hebb”. S-a demonstrat că reflexele condiționate care apar în urma mecanismelor asociative de învățare conduc la modificarea funcției sinapsei, deci, învățarea după Hebb D. constă în formarea reflexului condiționat la nivelul interacțiunii pre- și postsinaptice – transfer direct [Bi, Poo, 2001; Linden, Ahn, 1999].



**Figura 21.** Schema organizării neuronale a microcomplexului corticonuclear cerebelar [Kistler, De Zeeuw, 2003]

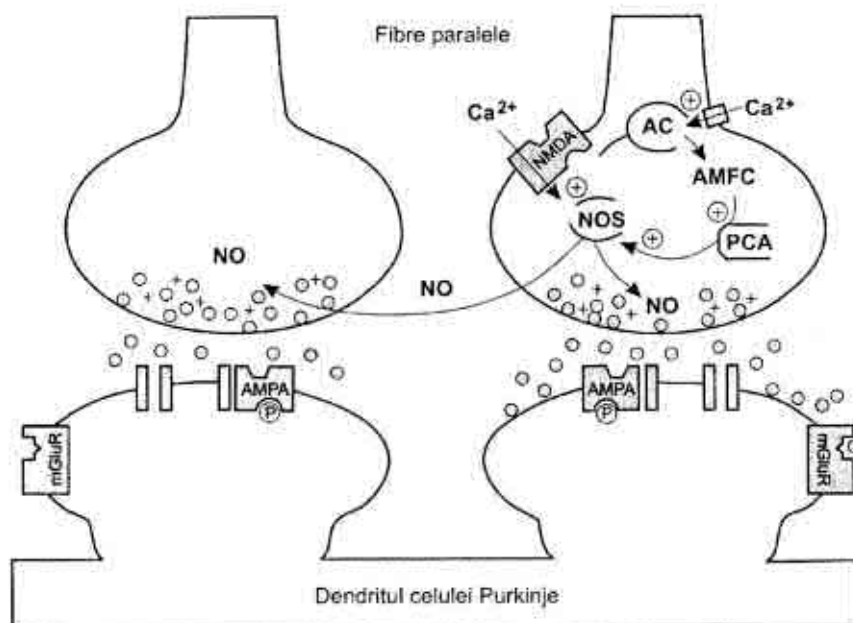
FC – fibre cățărătoare; FM – fibre mușchiulare; CG – celule Golgi; CGr – celule granulare; CC – celule în formă de coș; CS – celule stelate; CP – celule Purkinje; FP – fibre paralele; COI – complexul olivar inferior; NMD – nuclele mezodiencefalice; NPC – nuclelele proprii ale cerebelului; săgețile indică direcția circulației impulsului nervos.

Modificarea volumului de informație care trece prin rețeaua neuronală conduce la fenomene plastice, în primul rând, la nivelul receptorilor dendritelor și spinilor. De exemplu, în deaferentarea fibrelor cățărătoare are loc rețracția multor spini ai celulelor Purkinje, unii spini pot dispărea cu totul. Schimbarea numărului de spini

poate fi reversibilă și depinde de durata și intensitatea procesului de modificare a fluxului informativ [Harris, 1999]. Și invers, stimularea intensivă și de lungă durată a fibrelor aferente conduce la mărirea numărului de dendrite active și numărului de spine cu apariția structurilor fine de natură embrională. Pe de altă parte, sunt cunoscute date conform cărora în anumite condiții patologice (traume etc.) distrugerea fibrelor cățărătoare poate stimula creșterea colateralelor fibrelor mușchiulare, care, fără îndoială, este o manifestare particulară a fenomenului de plasticitate. Modificările plastice ale fibrelor aferente neafectate se manifestă și prin arborizarea fibrelor din vecinătate. O formă a plasticității structurale reprezintă și mărirea dimensiunilor spinilor până la 40%, ceea ce inevitabil conduce la modificarea procesului de răspândire a activității electrice de-a lungul dendritelor [Bayer, Rinzel, 1991; Nimchinsky et al., 2002]. Un alt mecanism al plasticității în condiții de stimulare intensivă a neuronilor și ca rezultat al diferitor activități comportamentale este formarea contactelor axospinice perforate [Edwards, 1995]. În acest caz sinapsa perforată reprezintă o invaginație a membranei postsinaptice în terminala presinaptică [Kositsin, 1976]. Această modificare a fantei sinaptice mărește suprafața pre- și postsinapselor, ceea ce conduce la sporirea eficienței transmisiei [Kalinickenko, Motavkin, 2005]. Una din particularitățile foarte importante ale plasticității morfofuncționale a legăturilor interneuronale este modificarea receptorilor activi AMPA- și NMDA din contactele axospinice. S-a demonstrat că difuzarea receptorilor postsinaptici corelează cu forma și dimensiunile spinilor [Hering, Sheng, 2001]. De asemenea, s-a demonstrat că receptorii NMDA asigură în primul rând mecanismele de reorganizare a sinapselor în procesul de învățare [Kasai et al., 2003], iar păstrarea vestigiului în memorie depinde mai mult de cantitatea receptorilor AMPA [Lisman, Zhabotinsky, 2001]. Având în vedere că învățarea și memoria sunt fenomene interdependente, ambele tipuri de receptori funcționează în tandem funcțional unic. Analiza cantitativă a receptorilor AMPA în unele regiuni ale creierului corelează cu activitatea proceselor cognitive. În neocortex densitatea spinilor, în condiții de aferență de lungă durată, se mărește [Hering, Sheng, 2001; Kasai et al., 2003; Matsuzaki et al., 2001].

Noi posibilități în studierea procesului de neurotransmisie a informației au apărut odată cu descoperirea fenomenului potențializării pe termen lung (*long-term potentiation* LTP) [Bliss, Lomo, 1973; Vinogradova, 1969]. Fenomenul LTP reprezintă mărirea stabilă a răspunsului sinaptic, având o durată de peste 20-30 de minute după stimulul care îl induce [Lynch, 2004]. LTP apare numai în limitele sinapselor active. În cortexul cerebelului acest fenomen poate fi provocat după o stimulare a fibrelor glutamatergice mușchiulare și fibrelor paralele. Expresia LTP include faze consecutive: faza inducției (până la 10 min.), faza de stabilizare (de la 40 min. până la 1,5 ore), faza de menținere (3-8 ore și mai mult) [Hartell, 2002; Lynch, 2004]. Aceste schimbări au loc datorită modificărilor neurochimice și structurale la nivelul pre- și postsinaptic al sinapselor activate [Bliss, Collingridge, 1993; Edwards, 1995; Riedel, 1996]. Pentru inducția LTP este necesară activarea concomitentă a elementelor pre- și postsinaptice. Eliminarea glutamatului și intrarea de  $Ca^{2+}$  sunt procese sincroniza-

te necesare pentru inducția LTP. Toate formele de plasticitate sinaptică sunt induse de stimularea fibrelor aferente și activarea mecanismelor  $\text{Ca}^{2+}$ -dependente. Ionii de calciu, trecând prin canalele receptorilor NMDA, stimulează sinteza mesagerilor secundari (fig. 22).



**Figura 22.** Interacțiunea mesagerilor în formarea fenomenului *long-term potentiation* (LTP) în cortexul cerebelului [Hartell, 2002].

AC – adenilatciclaza; AMFC – adenzinmonofosfatul ciclic;  
PCA – proteinchinaza A; NOS-NO – sintaza.

După cum se vede în fig. 22, după stimularea fibrelor paralele are loc intensificarea intrării  $\text{Ca}^{2+}$  cu stimularea consecutivă a adenilatciclazei, proteinchinazei și NO-sintazei. NO fortifică și prolonghează eliberarea transmițătorului. Pe de altă parte, difuzia NO în țesutul înconjurător conduce la răspândirea LTP asupra sinapselor din apropiere [Hartell, 2001, 2002]. Deci NO ca mesager nu numai induce, dar și prolonghează LTP [Maffei et al., 2003; Schuman, Madison, 1994]. S-a stabilit că inhibarea NO-sintezei micșorează nivelul de învățare la animale și inhibă LTP asociativă din cortexul cerebelului *in vivo* și *in vitro* [Lev-Ram et al., 2002; Mauk, 1997]. Acest mecanism de inducție al LTP nu este însă universal. În glomerulele cerebelului la șobolani a fost înregistrat fenomenul LTP realizat prin fenomenul de „scurgere” a glutamatului din fanta sinaptică. Încă în anul 1983 Eccles J.C. a presupus existența semnalizării retrograde paracrine de la neuronii postsinaptici către terminațiunile presinaptice [Eccles, 1983]. Cercetările ulterioare au confirmat această ipoteză. Au

fost propuse criteriile cărora trebuie să corespundă acești mesageri [Hawkins et al., 1994; O Dell et al., 1991]: să fie sintetizați în porțiunile postsinaptice; să acționeze în limitele strict delimitate ale sinapsei activate; să fie eliberați rapid în spațiul extracelular; să fie liber transportați către terminațiunile presinaptice, eliberarea lor să fie asociată cu activarea receptorilor NMDA și sporirea eliberării presinaptice a mediatorului; aplicarea exogenă a mesagerului trebuie să imite apariția LTP, iar inhibarea sintezei mediatorului, din contra, trebuie să blocheze LTP. Acestor criterii, în afară de NO, le corespund și alți mesageri (acidul arahidonic, monoxidul de carbon etc).

Fiind studiată pe preparate sau în condiții artificiale, nu se știe dacă potențializarea pe termen lung se prezintă și funcționează la fel și în creierul viu normal, rămâne încă de stabilit dacă intervine și cum anume în procesul de învățare și în memorie. În afară de aceasta, potențializarea pe termen lung nu trebuie considerată ca formă unică de mecanism celular al memoriei. Analizând rolul cerebelului în mecanismele memoriei și proceselor de învățare, trebuie să ținem cont că fenomenul de potențializare pe termen lung nu este caracteristic numai pentru cerebel, el este prezent și în alte structuri cerebrale (măduva spinării, nucleii vestibulari și în primul rând în hipocamp) [Dănăilă, Golu, 2006; Vinogradova, 1969].

În anumite condiții LTP poate trece în alt fenomen plastic – *long-term depression* (LTD), care este mediat de receptorii AMPA. Existența în cadrul unei sinapse a posibilității de realizare a LTP și LTD sporește capacitatea adaptivă a rețelei neuronale în condiții de primire și prelucrare a informației. Astăzi fenomenul LTD este considerat un mecanism al memoriei la nivelul sinapsei din cortexul cerebelos, striatum și neocortex [Ito, 2001, 2006].

În cerebel LTD poate fi obținut la stimularea concomitentă a fibrelor mușchiulare și fibrelor cățărătoare [Daniel et al., 1998; Linden, 1994, 1999]. LTD poate apărea și fără stimularea fibrelor cățărătoare, însă în acest caz este necesară o stimulare cu o frecvență foarte înaltă a fibrelor mușchiulare [Hartell, 2002].

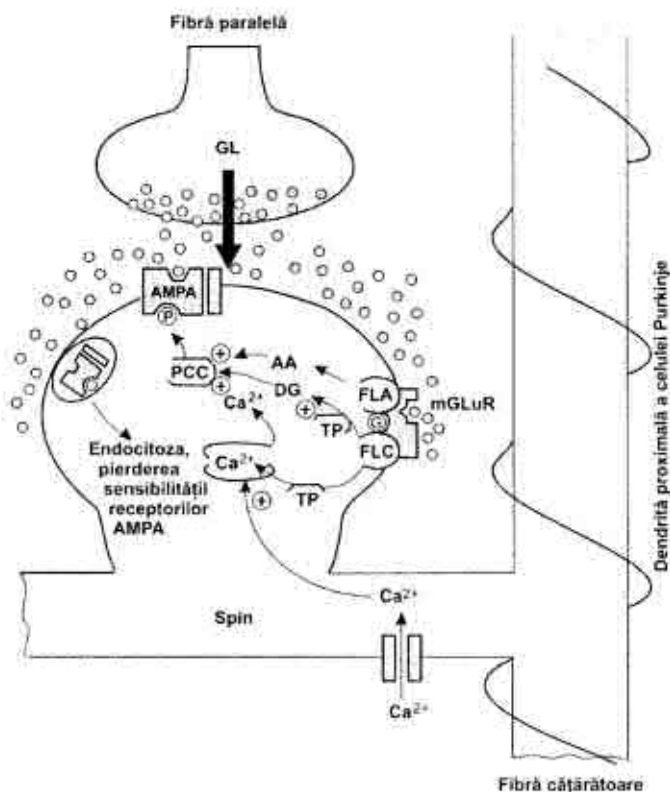
Mecanismul principal al modificărilor sinaptice este legat de endocitoză sau pierderea sensibilității receptorilor postsinaptici AMPA cu reținerea de lungă durată a neurotransmisiei (cel mult de 2-3 ore) [Ito, 2001]. Totuși, în unele experiențe pe iepuri s-a putut obține o formă mai stabilă a LTD și ca urmare – diminuarea descărcărilor celulelor Purkinje cu o durată de aproape 24 de ore [Schreurs et al., 1997].

Datorită depresiei sinaptice a fibrelor paralele neuronii Purkinje au posibilitatea să fie izolați de impulsurile excitatoare intracorticale excesive.

În fig. 23 sunt prezentate mecanismele moleculare ale LTD în cortexul cerebelului conform datelor lui Hartell N.A. [Hartell, 2002]. După cum se vede, LTD este inițiată în spinul dendritului neuronului Purkinje prin activarea asociată a fibrelor paralele și cățărătoare. Excreția glutamatului din fibra presinaptică activează receptorii ionotropi (AMPA) și metabotropi (mGluR), care intensifică intrarea ionilor de  $Ca^{2+}$ . Aceștia din urmă declanșează o cascadă de reacții, care până la urmă conduce la pierderea sensibilității receptorilor AMPA și diminuarea neurotransmisiei de lungă durată. Cu toate că s-a demonstrat pierderea sensibilității receptorilor AMPA în



cadrul fenomenului LTD, deocamdată nu este clar mecanismul intim al acestui fenomen, care este mult mai complex decât implicarea receptorilor metabotropi pentru glutamat.



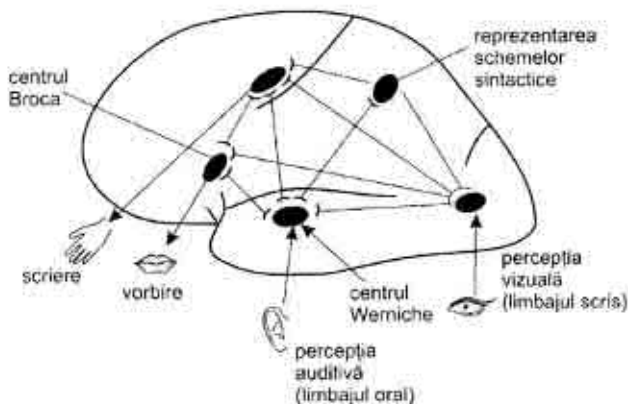
**Figura 23.** Mecanismele moleculare ale fenomenului *long-term depression* (LTD) în cortexul cerebelului [Hartell, 2002].

GL – glutamat; PCC – proteinchinaza C; AA – acidul arahidonic;  
 DG – diacilglicerol; TP – tirozin-proteinchinaza;  
 FLA – fosfolipaza A<sub>2</sub>; FLC – fosfolipaza C.

LTP și LTD reprezintă mecanisme de autoreglare a activității neuronale a cortexului. Datorită acestor mecanisme este posibilă conexiunea informației dispersate în timp; ele contribuie la filtrarea informației mai importante și joacă un rol central în funcțiile cognitive ale cerebelului.

### VI. 3. Limbajul și gândirea

Limbajul este o activitate care implică întregul encefal, iar mecanismele neurofiziologice sunt privite sub aspect sistemic. Având o organizare multidimensională, limbajul presupune o bază neurofiziologică largă (fig. 24): a) pentru realizarea percepției limbajului oral al celor din jur și a controlului asupra vorbirii proprii sunt soliciitate zonele corticale auditive din lobul temporal, îndeosebi prima circumvoluțiune – „centrul Wernicke”, porțiunea posterioară a ariei 22 Brodmann; b) actul vorbirii reclamă participarea zonelor corticale motorii din lobul frontal (predominant stâng), îndeosebi a celor din circumvoluțiunea a treia – ariile 44 și 45 Brodmann („centrul Broca”) și alte zone din jur; c) actul citirii reclamă participarea zonelor vizuale din lobii occipitali și a celor motorii din lobii frontali; de asemenea, devine necesară interacțiunea acestor zone cu cele auditive din lobii temporali; d) actul scrierii reclamă participarea zonelor motorii din lobul frontal (stâng la dreptaci și drept la stângaci), a zonelor vizuale din lobii occipitali și a zonelor auditive din lobii temporali; e) construcțiile logico-semantică complexe, supraordonate, care conferă limbajului verbal funcție generalizatoare, reclamă participarea unor zone asociative de rang superior situate la intersecțiile traseelor de comunicare dintre zonele integrative primare (între analizatorii verbo-motor, vizual și auditiv) [Dănăilă, Golu, 2006].



**Figura 24.** Integrarea limbajului la nivel cortical [Dănăilă, Golu, 2006].

Se evidențiază două sisteme encefalice ale limbajului – anterior și posterior [Burla, 2007]. Sistemul posterior cuprinde aria Wernicke, girusul supramarginal și angular (sau lobul parietal inferior), substanța albă subiacentă, fasciculele asociative, dintre care fasciculul arcuat. Acest sistem asigură retenția mesajului auditiv și analiza lui fonologică, are acces la lexic și la semnificația cuvintelor, elaborează forma fonologică și sintactică a mesajelor. Sistemul anterior cuprinde aria Broca, partea inferioară a circumvoluțiunii frontale ascendente, insula, substanța albă subiacentă

a acestor structuri corticale, fasciculele de substanță albă periventriculară, capsula internă, nucleii caudat și lenticular. Acest sistem intervine în motivația (fie de stimul exterior, fie de o autoactivare), controlul semantic și sintactic al cuvintelor și frazelor, programarea și realizarea motorie a limbajului.

S-a stabilit că în primii 2-3 ani de viață la copii predomină emisfera cerebrală dreaptă, anume această emisferă este implicată în realizarea contactului emoțional al copilului cu mama [Fokin et al., 2009]. La vârsta de 3-5 ani începe formarea sistemelor dominante ale emisferei stângi, iar aproximativ la vârsta de 4 ani ambele emisfere cerebrale în măsură egală sunt implicate în realizarea limbajului. A fost demonstrat prin metode neuropsihologice că la persoanele mature funcțiile limbajului sunt realizate de ambele emisfere, în special modelele stereotipe verbale formate în emisfera stângă pot fi transmise în emisfera dreaptă [Luria, 1971, 1973]. Asimetria funcțională a creierului are un caracter dinamic și interactiv, dar nu static, cum se considera anterior. Limbajul este o funcție atât de importantă pentru om, încât realizarea acestei funcții are loc cu participarea ambelor emisfere.

În anii '50-60 ai secolului XX tulburările de vorbire la cerebeloși erau privite ca tulburări în primul rând de ordin dismetric [Kreindler, Steriade, 1960] și erau deosebite dereglările de vorbire articulatorii și dereglările legate de fonație: articularea lentă, vorbirea sacadată, uneori explozivă, bolnavul se împiedică la pronunțarea silabelor, fonația modificată (vorbirea când prea tare, când prea înceată, cu funcționarea dismetrică sau distonică a coardelor vocale). În prima jumătate a secolului XX se afirma că musculatura limbajului articulat, musculatură prin excelență voluntară, este supusă influenței neocerebelului și că deficitul cerebelos se exprimă în funcționarea acestor mușchi ca și în cea a celorlalți mușchi scheletici, prin simptome de hipotonie, hipermetrie. În acea perioadă se considera că cerebelul intervine de asemenea în sinergia normală a mușchilor vorbirii. Deficitul cerebelos provoacă asinergie și din această cauză vorbirea cerebelosului are o tendință de descompunere, fiind afectată posibilitatea de a lega literele în silabe și silabele în cuvinte. Și scrisul cerebelosului se explică drept suma tulburărilor dismetrică și a tulburărilor de tonus.

În monografia autorilor Kreindler A. și Steriade M. „Cerebelul: studii de fiziologie experimentală și clinică”, editată în anul 1960, se analizează variantele de implicare a cerebelului în reglarea vorbirii – s-au observat tulburări ale vorbirii în leziuni bilaterale ale cerebelului; cazuri de tulburări verbale în afectarea emisferei cerebeloase drepte și cazuri de tulburări verbale la bolnavi stângaci cu leziunea cerebelului stâng.

Peste aproximativ 10 ani Botez M.I. și Barbeau A. [Botez, Borbeau, 1971] au luat în considerație rolul cerebelului în inițierea mișcării și în capacitatea acestuia de a contribui la *acțiuni voluntare cognitive legate de limbaj*. Conform autorilor, la baza limbajului stau două sisteme funcționale: un sistem filogenetic mai vechi, implicat în inițierea cuvântului, în menținerea fluxului și volumului verbal, în controlul procesului de articulare (include substanța cenușie periaeductală, regiunea ventro-laterală a talamusului, aria Broca, striatul, proiecțiile cortico-striate, cerebelul și posibil hipotalamusul) și un sistem filogenetic mai tânăr aflat la baza conținutului semantic,

dependent de pulvinar, de nucleul lateral posterior al talamusului și de ariile corticale ale limbajului. După cum consideră Dănăilă L. și Golu M. [Dănăilă, Golu, 2006], această concepție, în care este implicat aproape tot creierul, mai mult complică decât explică elementele care stau la baza limbajului.

Au apărut primele publicații privind rolul cerebelului în mecanismele fiziologice ale limbajului, care demonstau legătura cerebelului cu funcțiile verbale nu numai sub aspect motor, dar și cognitiv [Petersen et al., 1989]. În investigațiile cu aplicarea PET și SPECT s-a observat că activarea cerebeloasă este *întotdeauna însoțită* de activarea ariilor corticale primare, unimodale și multimodale [Botez et al., 1996]. S-a evidențiat o activare concomitentă în timpul testărilor verbale ale ariei Broca și porțiunilor laterale ale cerebelului din dreapta. Mai târziu s-a confirmat rolul regiunilor posterolaterale din dreapta ale cerebelului în discriminarea semantică a limbajului [Xiang et al., 2003]. S-a stabilit că emisfera dreaptă a cerebelului are legături strânse cu emisfera cerebrală stângă și participă la realizarea funcțiilor verbale [Middleton, Strick, 2001; Schmahmann, Caplan, 2006]. Sistematizarea multor studii în acest domeniu a permis elaborarea unui concept referitor la *lateralizarea lingvistică cerebelară* [Marien et al., 2001].

Deregările limbajului la bolnavii cerebeloși sunt foarte variate: dereglări motorii (disartria), dereglări ale dinamicii (vorbire sacadată etc.), dereglări ale procesului de inițiere a vorbirii, mutism, dereglări afatice (afazie cerebelară indusă) cu agramatism, defecte structural-sintactice, dificultăți de scris-citit [De Smet et al., 2007; Gebhart et al., 2002; Gordon, 1996; Leggio et al., 2000; Silveri et al., 1998].

Alți autori au demonstrat că în procesul vorbirii articulate, pe lângă activarea selectivă a zonelor corticale (în special a emisferei din stînga), are loc activarea funcțională a ambelor emisfere cerebeloase [Ortiz-Siordio et al., 2008]. Aplicând metoda tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) în timpul cititului și scrisului la copii, s-au observat schimbări în lobul parietal inferior, în zonele inferioare ale lobului frontal și cerebel [Eckert, 2004].

În mod tradițional, afectarea cerebelului este asociată cu dereglarea vorbirii articulate, dar nu cu procesele lingvistice propriu-zise. Unii pacienți cu afectarea cerebelului au probleme logico-gramaticale în comunicarea verbală, alții manifestă semne de disartrie cu vorbire lentă, monotună și neclară. Uneori pacienții au probleme în alegerea adecvată a cuvintelor [Silveri et al., 1994, 1999, 2000]. Afectarea verbală are unele particularități în funcție de lezarea structurilor cerebeloase: lezarea bilaterală provoacă dereglări articulatorii mai severe [Ackermann et al., 1992, 1997, 2000], lezarea nucleului dințat este asociată cu dereglări ale fonației, iar afectarea lobulilor VI-VII se reflectă asupra mușchilor limbii [Nitschke et al., 1996].

A fost descris un caz clinic de infarct în bazinul ambelor artere cerebeloase superioare cu apariția mutismului la o persoană de 35 de ani [Kalashnikova, 2001]. Autorul explică acest fapt prin dereglarea hemocirculației în nucleii dințati.

La bolnavii cerebeloși, ca rezultat al afectării structurilor cerebeloase sau al conexiunilor cerebelo-cerebrale, apare disartria. Prima descriere a disartriei la cerebeloși

a fost făcută de Charcot I.M. în anul 1877 [Charcot, 1877]. În mod tradițional, disartria ataxică este descrisă ca fiind o disfuncție executivă motorie legată de dereglarea coordonării și hipotonie musculară. După cum s-a demonstrat, însă, la acești bolnavi un rol important îl are deficitul de programare a actului verbal [Miall, 1998; Spenser, Slocumb, 2007]. Autorii aduc argumente, care demonstrează convingător afectarea procesului de programare: vorbirea sacadată [Kent et al., 2000], iregularități verbale temporale [Kent et al., 1997], decompoziția silabelor și monotonia verbală [Hartelius et al., 2000], inflexibilitatea verbală [Spenser, Slocumb, 2007].

Se argumentează că circuitele neuronale care controlează activitatea verbală sunt similare cu circuitele care controlează activitatea motorie în general. Informația preliminară referitoare la scopul verbal este trimisă de la cortexul cerebral către cerebel, unde are loc activarea proceselor legate de programare bazate pe învățare, experiență și informația senzorială preliminară [Duffy, 2005]. Dificultățile în programarea verbală pot fi explicate anume prin afectarea acestor conexiuni [Spenser, Rogers, 2005].

Participarea cerebelului la mecanismele limbajului a fost demonstrată în urma unei serii de investigații psihofiziologice cu aplicarea testelor verbale în limba maternă și limba străină (puțin cunoscută). Stimularea verbală în ambele limbi provoacă activarea cerebelului, însă stimularea verbală în limba străină provoacă o activare cu o suprafață mult mai mare față de stimularea verbală în limba maternă [Pillai et al., 2004]. În alte investigații persoana primea indicații să aleagă verbele adecvate pentru anumite substantive – la numirea verbului se depista o activare a zonelor laterale din dreapta a cerebelului, alături de zonele corticale din stânga ale lobului temporal și prefrontal; în timpul repetării cuvintelor-adjective activarea avea altă componentă – de exemplu, la numirea culorii avea loc activarea zonelor corticale ale encefalului din stânga fără participarea cerebelului [Leiner et al., 1986, 1991]. S-a presupus că în articulația verbală a cuvintelor care înseamnă acțiune participă structurile creierului (inclusiv cerebelul) responsabile de realizarea mișcărilor în timp și în spațiu și că limbajul depinde de emisfera stângă nu atât din cauza elementelor lingvistice propriu-zise, ci datorită faptului că limbajul este bazat pe o analiză temporală (derulare în timp).

Aplicând metode de imaginerie funcțională, s-a stabilit că în timpul imitației verbale în gând a jocului de tenis, la persoana respectivă avea loc sporirea circulației sanguine în cerebel [Decety et al., 1990; Ryding et al., 1993]. Sporirea metabolismului în structurile cerebelului s-a evidențiat și în timpul cititului [Petersen et al., 1989]. În probele de imaginație modificările funcționale și metabolice se depistau în scoarța cerebeloasă, preponderent în zonele infero-laterale, contralateral față de emisfera dominantă cerebrală sau din ambele părți. Este important că zonele activate în cerebel se deosebesc în cazul probelor cu lipsa sarcinii cognitive (de exemplu, la o simplă repetare a cuvintelor). Aplicând metoda fMRI la persoane dreapta, în timpul testării cu pronunțarea fonemelor s-a evidențiat că activarea monosilabică a creierului includea cortexul premotor ventral din stânga, girusul frontal postero-inferior, aria motorie suplimentară bilateral, cortexul sensoriomotor, auditiv, talamusul și cerebelul [Ghosh et al., 2008]. Autorii au evidențiat că regiunea paravermală a cerebelului

avea un nivel de activare mai ridicat în cazul pronunțării silabelor consoană + vocală decât a vocalelor.

În studiile neuropsihologice și clinice s-a evidențiat că cerebelul împreună cu zonele premotorii ale scoarței cerebrale participă la mecanismele formării vorbirii interne, ale cărei dereglări, la rândul lor, conduc la modificarea vorbirii exteriorizate, gândirii, memoriei de lucru etc. [Zueva, 2003]. Procesele legate de vorbirea internă sunt acompaniate și de activarea regiunilor posterioare ale emisferelor cerebeloase [Wildgruber et al., 2001]. S-a demonstrat că articulația externă și cea internă se bazează pe aceleași substraturi cerebrale și că articulația internă joacă un rol fundamental în diferite procese psihologice, mai întâi de toate în realizarea memoriei de lucru [Ackermann et al., 1998; Fiez, 1996; Leiner et al., 1991; Luria, 1973]. Investigația pacienților cu patologie cerebeloasă a evidențiat în unele cazuri o pauză lungă (înregistrată electromiografic) la începutul expresiei verbale, care nu este completată cu impulsuri articulatorie, caracteristice pentru persoanele sănătoase [Zueva, 2003].

Se presupune că în funcțiile de vorbire cerebelul și structurile bazale ale encefalului joacă un rol diferit. În studiile lui Booth J.R. și coautorii [Booth et al., 2007] s-a demonstrat că cerebelul are conexiuni bilaterale reciproce cu girusul frontal inferior din stânga și cu cortexul temporal din stânga, pe când putamenul are conexiuni numai unidirecționale. Autorii presupun că rolul putamenului în mecanismele vorbirii este de a iniția procesele corticale, pe când cerebelul are funcții mai complexe de a ajusta aceste funcții pentru o realizare mai corectă.

Concordanța dintre deficitale individuale ale funcției limbajului și localizarea leziunii nu constă într-o relație rigidă și trebuie privită în contextul modelului de rețea [Marcel Mesulam, 2003]. Dereglările limbajului pot fi clasificate în „centrale”, determinate de leziuni în cei doi centri ai rețelei limbajului (ariile Wernike și Broka) și „de deconectare”, care apar prin leziuni ce intrerup conexiunile acestor centri între ei și cu celelalte componente ale rețelei. De exemplu, dereglări importante ale limbajului sunt prezente la bolnavii cu autism [Murakami et al., 1989] și boala Daun [Leggio et al., 1995, 2000], care corelează cu gradul de reducere în volum a neocerebelului și degradarea conexiunilor cerebello-cerebrale.

După cum s-a menționat anterior, la începutul anilor '90 al secolului trecut a fost formulată ipoteza referitoare la principiile generale comune de prelucrare de către cortexul cerebelos a informației venite din diferite structuri cerebrale și spinale, informație care are atribuție nu numai la actele motorii, dar și cele verbale și cognitive [Leiner et al., 1991]. Cerebelul este un organ care se implică în funcționarea celor mai diferite circuite neuronale ale creierului (*concept of support structure*). La baza acestei ipoteze au stat următoarele argumente: primul – în filogeneză, dezvoltarea nucleilor dințiți ai cerebelului are loc simultan cu dezvoltarea zonelor frontale ale scoarței cerebrale [Leiner et al., 1991; Schmahmann, 1996]; mai mult ca atât, se presupune că neocerebelul influențează formarea zonelor frontale și, deci, influențează indirect procesele cognitive; al doilea argument – cerebelul prelucrează informația având legături multilaterale cu cele mai diferite structuri cerebrale, inclusiv cu cele care sunt impli-

cate în realizarea funcțiilor psihice superioare; s-a demonstrat că există o organizare topică a conexiunilor cerebelo-cerebrale bilaterale. Proiecțiile corticale ale nucleului dințat se fac prin intermediul talamusului. Nucleii ventrolateral și intralaminar au proiecții pe cortexul parietal posterior și pe ghirusul temporal superior, recunoscut pentru rolul său în activitatea cognitivă [Dănăila, Golu, 2006]. S-a demonstrat [Middleton, Strick, 1994] că proiecțiile nucleului dințat ajung la nucleul dorsomedian și nucleul ventrolateral și de acolo se duc la cortexul fronto-dorso-lateral, adică la aria 46, recunoscută ca având un rol major în planificarea activității intelectuale. Acești autori au demonstrat și existența unor circuite neuronale între cortexul prefrontal, ganglionii bazali și cerebel cu funcții mai mult cognitive decât motorii.

Funcția cognitivă umană nu poate fi decât funcția celor mai noi structuri din punct de vedere filogenetic, respectiv, a cortexului cerebral, iar din punct de vedere ontogenetic – funcția structurilor corticale care se maturizează cel mai târziu, respectiv, a zonelor integrative intermodale. Aceste zone nu sunt concentrate toate la un loc, ci distribuite în toți lobii [Dănăila, Golu, 2006; Luria, 1971, 1973].

Pentru a studia specificul gândirii la bolnavii cu afecțiuni ale cerebelului, s-au folosit diferite sarcini care activează gândirea (sarcini de conceptualizare, de calcul aritmetic, de rezolvare a problemelor logice etc.). Folosind aceste sarcini, s-a stabilit că în cazul infarctului cerebelar procesele de gândire sunt diminuate: în 61% cazuri pacienții nu pot explica corect raporturile logico-gramaticale în expresii lingvistice; este afectată funcția de conceptualizare (categorizare); o parte din bolnavi nu pot îndeplini corect sarcinile de calcul aritmetic [Zueva, 2003].

În investigațiile neuropsihologice realizate la copii cu tumori cerebelare (n = 36) am evidențiat următoarele date:

<i>dereglări ale gândirii</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
- conceptualizarea	12	33,3
- viteza gândirii	21	58,3
- calculul aritmetic	23	63,9

La copii cu tumori cerebelare funcția de conceptualizare (categorizare) este afectată preponderent în leziunile emisferelor cerebelare, iar viteza gândirii este diminuată aproximativ în măsură egală atât în afectarea emisferelor, cât și a vermisului.

Dereglări ușoare ale gândirii (calcul aritmetic, povestiri secvențiale) au fost depistate în 60% cazuri, iar ale vitezei gândirii în aproximativ 80% cazuri la bolnavii cu malformații arteriovenoase cerebelare [Buklina et al., 2009].

S-a stabilit că în procesul de gândire cu sarcini motorii are loc activarea zonelor mediale ale cerebelului, iar în procesul de gândire fără componente motorii are loc activarea zonelor laterale ale cerebelului [Zueva, 2003].

Folosind metode moderne de neurovizualizare la persoane sănătoase, s-a demonstrat că în procesul de gândire în situația când sarcina pusă în fața subiectului este nerezolvabilă, are loc activizarea bilaterală în regiunea nucleilor dințați [Kim et al., 1994]. Această activare funcțională era aproximativ de 3-4 ori mai pronunțată în

comparație cu activarea apărută în procesul mișcărilor efectuate de mână sub controlul vizual. Autorii au ajuns la concluzia că procesul de gândire este asociat cu activizarea funcțională a nucleilor dințați. S-a presupus că rolul cerebelului în procesele de gândire constă în pregătirea encefalului pentru fluxul informației noi, prelucrarea și însușirea acestei informații [Ito, 1984, 2005]. În urma studierii fenomenului de „dismetrie cognitivă” la pacienții cu schizofrenie [Kaprinis et al., 2002] s-a demonstrat că în cazul lor are loc disfuncția circuitelor cortico-subcortico-cerebelare, prefrontal-talamo-cerebelare [Gowen, Mial, 2007]. Conform analizei datelor din literatură, căile cortico-cerebelare iau naștere preponderent de la zonele corticale asociative, dar nu de la zonele primare [Buklina et al., 2009; Schmahmann, 1998], ceea ce demonstrează existența bazei anatomice pentru participarea cerebelului la realizarea funcțiilor psihice superioare. Se presupune că cerebelul ar putea juca rolul unui modulator al funcțiilor cognitive [Schmahmann, 1996, 2004] sau al funcției de predictor și preparator [Gottwald et al., 2004]. Posibil, cerebelul se implică preponderent în procesele de inițiere a funcțiilor cognitive. Un argument în favoarea acestei ipoteze este modificarea considerabilă a hemocirculației în scoarța cerebeloasă în primele faze ale sarcinilor de calcul aritmetic și diminuarea hemocirculației în fazele ulterioare de calcul [Shakhnovich, 1977]. Fiecare nivel al sistemului cerebelo-cerebral își aduce contribuția sa – inițierea actului cognitiv depinde de zonele prefrontale ale scoarței cerebrale, realizarea precisă și consecutivă a operațiunilor cognitive (reprezentarea lor în spațiu și timp) are loc cu participarea nemijlocită a cerebelului, iar structurile subcorticale participă la realizarea automată a acestor operații, la asigurarea lor energetică [Fiez, 1996; Grafman et al., 1992].



## VII. Dereglările cognitiv-afective în afectarea cerebelului

### VII.1. Malformațiile cerebelare

La bolnavii cu malformații cerebelare, ca și în alte patologii cerebelare, a fost descris sindromul cognitiv-afectiv care include următoarele simptome principale: dereglarea funcțiilor executive, deficitul de planificare, dereglarea procesului de conceptualizare, diminuarea memoriei de lucru; afectarea funcțiilor de cogniție spațiale și a memoriei vizual-spațiale; schimbări ale personalității cu afectarea comportamentului și funcțiilor psihoemoționale; dificultăți lingvistice (agramatisme, disprozodia, anomia, dereglarea fluenței verbale) [Fabbro et al., 2000; Paulus et al., 2004; Schmahmann, 2004; Schmahmann, Scherman, 1998; Tavano et al., 2007; Zueva, 2003].

Cu cât mai devreme în ontogeneză este afectat cerebelul, cu atât mai severe sunt dereglările cognitive. Prin aceasta se explică apariția dereglărilor cognitive mai ușoare la persoanele mature, în comparație cu copiii [Riva, 1998; Riva, Giorgi, 2000; Riva et al., 2002].

Pacienții cu agenezie sau hipoplazie cerebeloasă sunt descriși ca persoane cu funcții motorii, psihoemoționale și intelectuale dereglate, care variază în limite destul de largi [Bobylova et al., 2006; Fabbro et al., 2000; Riva, Giorgi, 2000]. Acești pacienți au semne clinice care pot fi generalizate în felul următor:

- reacții emoționale infantile, instabile sau neadecvate situației reale; atenuare a emoțiilor sau hiperemotivitate (aproximativ în 55% cazuri apare dispoziția depresivă, iar în 45% – euforia neadecvată). Copiii cu dispoziție bună întotdeauna zâmbesc sau râd zgomotos, nu au frică de anturaj, medic și diferite investigații (lipsa senzației de pericol). Copiii cu dispoziție depresivă sunt plângăreți, evită contactul cu personalul medical, au frică de investigații; uneori copiii sunt agresivi și iritabili;
- dificultăți de comunicare interpersonală; indiferență, inclusiv față de propria mamă; contact vizual și tactil de o durată foarte scurtă (sunt posibile reacții denaturate la lumină sau sunete – ori inhibare totală, de parcă copilul ar fi surd sau orb, sau o reacție excesivă, hiperreacție) cu elemente de negativism; evitarea comunicării cu alte persoane; dereglări ale vorbirii, care face dificilă comunicarea;
- deficitul psihomotor; sunt dereglate procesele de imitare, copilul nu poate efectiv reproduce anumite mișcări, fiind neatent, nu are interes față de jucării sau folosește jucăriile neadecvat; dereglările motorii influențează negativ procesele de cunoaștere și învățare, însă, pe lângă aceasta, ele au un specific important – este dereglată consecutivitatea mișcărilor („melodia kinetică”),

dereglări care împiedică dezvoltarea consecutivă în timp și spațiu a proceselor psihomotorii;

- dereglările motorii împiedică realizarea efectivă a actelor de autoservire cotidiană; totodată, la acești pacienți nu este complet pierdută capacitatea de a învăța unele deprinderi simple noi (de exemplu, cu scopul de a însuși unele deprinderi noi se folosește metoda de învățare care constă în trecerea treptată a ritmului stereotipiilor sau hiperchinezelor în ritmul util pentru realizarea actelor necesare); realizarea unor acte motorii, în special a stereotipiilor este urmată de o ameliorare subiectivă a stării psihoemoționale și, din contra, reținerea realizării stereotipiilor provoacă creșterea disconfortului și tensionării psihoemoționale, intensifică senzațiile de frică, fobie și agresivitate cu dificultăți cognitive; unele dereglări motorii pot fi declanșate sau intensificate sub influența factorilor care provoacă tensionare emoțională sau în stare de plictiseală;
- dereglări ale intelectului și comportamentului. Sub acest aspect, copiii pot fi divizați în trei grupuri: a) retard intelectual ușor sau moderat în asociere cu elemente de autism (aproximativ 45% de pacienți) și activitate motorie haotică; b) retard intelectual în urma dereglărilor motorii (mioclonii, tremur, distonie), care împiedică activitatea normală cognitivă a copilului (aproximativ 35% cazuri); c) copii cu intelect relativ normal, însă cu sindrom hiperactiv și dereglări ale atenției, comportament dereglat, automatisme motorii, agresivitate înaltă (20% cazuri).

Tavano A. și colaboratorii [Tavano et al., 2007] au sistematizat particularitățile sindromului cognitiv-afectiv la persoane cu diferite malformații cerebelare totale sau selective.

#### *Sindromul cognitiv-afectiv în agenezia totală a cerebelului.*

În cazul acestor persoane sunt prezente și elemente pronunțate de hipoplazie a trunchiului cerebral (mai pronunțată la nivelul punții). În copilărie, există probleme serioase în diferite sfere psihoemoționale și cognitive, însă odată cu avansarea în vârstă, pe fond de aplicare a programului complex de neuroreabilitare, s-a evidențiat o ameliorare considerabilă a funcțiilor lezate. De asemenea, în copilărie acești pacienți au o hipotonie musculară pronunțată; copilul se poate așeza numai la vârsta de 2 ani, merge cu suport la vârsta de 10 ani și fără suport – la 22 de ani. Sunt evidente semnele de autism, stereotipii în timpul jocului. Până la vârsta de 8-10 ani ei prezintă dificultăți de comunicare interpersonală, pasivitate vădită. Ulterior, treptat se evidențiază o ameliorare a funcțiilor psihoemoționale cognitive și comportamentale. Nivelul cognitiv treptat atinge limita inferioară a normei cu deficite ale atenției, memoriei procedurale și funcțiilor vizual-spațiale. Dezvoltarea vorbirii are unele semne caracteristice – primele cuvinte apar la vârsta de 2 ani, aproximativ la 7 ani sunt rostite primele propoziții din cuvinte separate, la vârsta de 10 - 12 ani se încearcă formularea unor propoziții scurte, apoi odată cu vârsta funcțiile verbale se ameliorează. Însă persistă limbajul sărac, multe erori în expresiile verbale. La acești pacienți treptat se

ameliorează și funcțiile motorii – mai târziu sunt prezente numai semne moderate de ataxie, dismetrie și tremur intențional.

*Sindromul cognitiv-afectiv în agenezia vermisului.*

Persoanele cu agenezia vermisului au retard mental sever cu dereglări neuro-psiologice, lingvistice și comportamentale (agresivitate, autism etc). În copilărie, controlul poziției capului apare după 5-6 luni, mersul apare aproximativ la vârsta de 2 ani. Este prezentă hipotonia musculară difuză, ataxia și tremurul. Funcțiile verbale sunt sever afectate, ceea ce duce la imposibilitatea de comunicare, în unele cazuri vorbirea lipsește. Pentru acești copii sunt caracteristice următoarele dereglări ale limbajului [Bobylova, 2006; Paradiso et al., 1997]:

- agramatisme – copilul în timpul dialogului folosește fraze neterminate, schimbă locul cuvintelor în fraze, folosește cuvinte neadecvate ca sens (însă fonetic cuvintele se aseamănă), folosește incorect verbele, înlocuiește unele cuvinte cu sunete, apar pauze mari între cuvinte și propoziții; dificultățile de exprimare verbală uneori duc la probleme de comunicare interpersonală;
- semne de involuție verbală – limbaj sărac, cu preferință pentru canale neverbale de comunicare, sistem bine dezvoltat de gesturi, grimase etc.; limbajul expresiv se dezvoltă cu întârziere: primele cuvinte apar după vârsta de 3 ani; copilul cu greu recepționează cuvintele adresate lui și greu alege cuvintele adecvate; persistă deficitul de abilitate de a genera rapid cuvintele;
- vorbire neclară cu elemente de disartrie;
- în 30% cazuri apare alalia.

O variantă a ageneziei vermisului este sindromul Dandy-Walker – o anomalie rară, care constă din asocierea hidrocefaliei de diverse grade, lărgirea cisternei magna și agenezia totală sau parțială a vermisului cerebelos.

*Sindromul cognitiv-afectiv în hipoplazia cerebelară difuză (ambele emisfere și vermisul).*

Unii pacienți din acest grup au semne patologice caracteristice pentru grupul al doilea (agenezia vermisului), alții au dereglări mult mai severe. Hipotonia musculară, tremurul și ataxia sunt prezente în cazurile de afectare mai severă. Este afectată atenția și funcțiile vizual-spațiale, inclusiv memoria vizual-spațială. Există dificultăți lingvistice fonologice, lexicale și morfosintactice. Aproximativ 50% persoane din acest grup au semne psihopatologice grave (stereotipii comportamentale, autism, agresivitate, anxietate sau depresie, hiperactivitate motorie etc). Retardul mental este moderat. Dezvoltarea în copilărie: la vârsta de 9-12 luni pot șede, la 16-18 luni pot merge, primele cuvinte apar la 22-24 luni (cu dereglări articulatorii), dificultăți serioase în procesul de învățare a cititului și scrisului. Testarea neuropsihologică evidențiază deficitul de planificare a abilităților vizual-spațiale. La acești pacienți se evidențiază pierderea funcției cerebelului de „reglator” și „mediator” al funcțiilor psihice superioare.

*Sindromul cognitiv-afectiv în agenezia/displazia emisferelor cerebeloase (uni- sau bilaterală).*

Examenul neurologic a evidențiat o hipotonie musculară slab pronunțată, fără semne de ataxie și dizartrie. Unii pacienți au profil intelectual normal, alții - cu elemente de retard. Dereglarea calculului aritmetic este un test tipic pentru acești pacienți. Sunt compromise serios abilitățile vizual-spațiale. De asemenea, la unele persoane este prezent deficitul memoriei verbale, deficit de ordin gramatical. Acești pacienți pot avea unele semne de labilitate emoțională, anxietate, însă probleme mari psihoemoționale și de comportament, de regulă, nu sunt prezente.

## VII.2. Ataxiile spinocerebeloase

Analiza bolnavilor cu *tulburări ataxice ereditare* a evidențiat că dereglările cognitive pronunțate sunt prezente nu în toate formele patologice.

Una din formele ataxiei ereditare în care poate să apară demența (de obicei, moderată) este *ataxia spinocerebeloasă (ASC) tip 1*. ASC tip 1 are următoarele semne distinctive: ataxie cerebeloasă progresivă a trunchiului și membrilor, încetinirea mișcărilor voluntare, vorbire sacadată, nistagmus, tremur oscilator al capului și trunchiului; posibil disartrie, disfagie, afectarea nervului oculomotor sau facial; semne extrapiramidale (rigiditate, facies imobil, tremur parkinsonian etc.), tulburarea funcției sfincteriene cu incontinență urinară. Analiza pacienților cu ASC tip 1 a depistat două variante de dereglări [Botez-Marquard, Botez, 1993; Schmahmann, 2004, 2006]: 1) deficitul controlului și programării proceselor psihice, dificultăți ale gândirii abstracte și memoriei de lucru; 2) deficitul funcțiilor optico-spațiale. Autorii ajung la concluzia că în primul caz este afectată conexiunea cu regiunile prefrontale ale cortexului, iar în al doilea caz - cu regiunile parietale. Cerebelul în ambele cazuri are o acțiune modulatorie asupra căilor fronto-cerebelare și parieto-cerebelare.

La bolnavii cu ASC tip 1 dereglările emoționale de tipul sindromului lobului frontal (alterarea ideății, bradipsihie etc.) au fost depistate în 5-25% cazuri [Genis et al., 1995; Kameya et al., 1995; Kish et al., 1994; Sasaki et al., 1996]. La acești bolnavi se manifestau fenomene depresive mai pronunțate comparativ cu grupul de control [Kish et al., 1988].

La examinarea macroscopică postmortem a creierului bolnavilor cu ASC tip 1 se evidențiază micșorarea punții și eminenței olivare a bulbului, atrofia cerebelului. La examinarea histologică se constată pierderi variabile de celule Purkinje, reducerea numărului de celule în stratul molecular și granular, demielinizarea pedunculilor cerebeloși mijlocii și a emisferelor cerebeloase, precum și pierderea severă de celule în nucleii pontini și olive [Rosenberg, 2003; Rosenberg et al., 1976]. În cazurile cu fenomene extrapiramidale se pot găsi modificări degenerative în nucleii striați și pierderea de celule din substanța neagră, degenerarea fibrelor spinocerebeloase.

Frecvența manifestărilor deficitului cognitiv la bolnavii cu ASC tip 2 este de 5-19% [Burk et al., 2001, 2003; Gambardella et al., 1998]. La unii pacienți cu ASC tip

2 demența era dominantă în tabloul clinic [Cancel et al., 1997], la alții în tabloul clinic dominau dereglările psiho-emoționale [Storey et al., 1999]. Vârsta debutului poate varia de la 2 la 65 de ani, variabilitatea clinică între diferite familii fiind mare [Rosenberg, 2003]. Deși caracteristicile neuropatologice și clinice sunt compatibile cu diagnosticul de ASC tip 1 (cuprinzând rigiditatea parkinsoniană, paloarea discului optic, spasticitate și degenerescență retiniană), se pare că ASC tip 2 este o formă distinctă de boală cerebeloasă degenerativă.

Aplicând metode moderne de neurovizualizare la bolnavii cu ASC tip 2, s-a depistat disfuncția lobului frontal care se manifestă fără semne de atrofiere cerebrală [Shimohata et al., 2005]. Există și o formă aparte cu predominarea deficitului memoriei verbale [Pira et al., 2002]. În cazurile non-demente funcțiile vizual-spațiale sunt relativ păstrate, însă la bolnavii cu demență apar probleme serioase legate de reproducerea figurilor complexe [Burk, 2007]. La unii bolnavi cu ASC tip 2 în tabloul clinic dominau dereglările psihoemoționale de tipul disfuncției lobului frontal [Shimohata et al., 2005; Storey et al., 1999]. La bolnavii cu ASC tip 1 s-au depistat o afectare mai pronunțată a tractului piramidal și reacții depresive, pe când la bolnavii cu ASC tip 2 mai evident este afectat sistemul nervos periferic și sistemul extrapiramidal.

Cu toate că la bolnavii cu ASC tip 3 (boala Machado-Joseph – o afecțiune degenerativă spinocerebeloasă autozomal dominantă) nu sunt manifeste semne evidente de retard cognitiv, un studiu neuropsihologic profund a evidențiat un șir de semne patologice: diminuarea memoriei, în special a celei verbale și a atenției spațiale, diminuarea flexibilității cognitive, reducerea fluentei verbale, semne de disfuncție executivă frontală [Burt et al., 1993; Rosenberg et al., 1976; Kawai et al., 2004; Maruff et al., 1996]. Pacienții cu ASC tip 3 aveau semne mai pronunțate de dereglări psiho-emoționale cu tendință spre depresie și anxietate [Radvany et al., 1993; Zawacki et al., 2002]. ASC tip 3 are trei variante de manifestări clinice (distonie-parkinsonism, scleroză laterală amiotrofică; ataxie cu deficite cerebeloase adevărate; ataxie-amiotrofie).

De regulă, bolnavii cu ASC tip 6 nu prezintă dereglări cognitive [Matsumura et al., 1997; Stevanin et al., 1997], însă au fost descrise cazuri unice de retard cognitiv [Tashiro et al., 1999]. Analiza acestor cazuri a evidențiat o istorie familială cu dereglări mentale fără prezența manifestărilor de ataxie. În alte investigații clinice și radiologice s-a demonstrat că bolnavii cu ASC tip 6 nu au semne evidente de demență, însă la ei sunt prezente semne clare ale sindromului cerebelos [Globas et al., 2003]. Tabloul clinic se caracterizează prin ataxie, dizartrie, nistagmus, ușoară pierdere a sensibilității proprioceptive. Alți autori în ASC tip 6 au depistat dereglări cognitive ușoare (fluente verbală, memoria vizuală) care corelau cu o hipoperfuzie prefrontală evidențiată prin metoda SPECT [Kawai et al., 2008].

La bolnavii cu ASC tip 8 s-au depistat dereglări ale atenției și funcției de conceptualizare fără modificări esențiale ale funcțiilor vizual-spațiale și memoriei [Lilja et al., 2005].

Bolnavii cu ASC tip 10 prezintă dereglări cognitive și psiho-emoționale pronunțate [De Michele et al., 1998, 2003; Lin, Ashizawa, 2005].

Examinarea bolnavilor cu ASC tip 14 a evidențiat o ataxie cerebeloasă cu o progresie slab pronunțată, tremur și mioclonii, însă fără dereglări esențiale ale funcțiilor executive și cognitive sau aceste dereglări sunt prezente ocazional, fiind foarte slab pronunțate [Klebe et al., 2005; Stevanin et al., 2004].

Investigațiile neuropsihologice au evidențiat dereglări cognitive de la 50 până la 100% cazuri la bolnavi cu ASC tip 17 [De Michele et al., 2003; Shatunov et al., 2004]. Acești pacienți aveau și dereglări psihoemoționale pronunțate (insomnie, depresie, euforie, agresivitate, hipersexualitate etc.). La bolnavii cu ataxia tip 17 s-au depistat semne degenerative atât în cerebel, cât și în alte structuri cerebrale cu o afectare pronunțată a conexiunilor aferente și eferente cerebelo-cerebrale [Klockgether et al., 1998]. S-a observat o corelare între indicii volumetrici cerebelari și severitatea ataxiei la acești bolnavi [Richter et al., 2005]. În ASC tip 17 bolnavii au semne de afectare motorie nu numai cerebelare, dar și extracerebelare: spasticitate [Hagenah et al., 2004], distonie, parkinsonism [Rolfs et al., 2003; Zuhlke et al., 2001]. La bolnavii cu ASC tip 17 rata demenței este ridicată – până la 50%; frecvența dereglărilor de personalitate – până la 42% [Lasek et al., 2006]. S-a observat o corelare evidentă între semnele clinice de afectare cerebelară, extrapiramidală, simptome psihiatrice și gradul de degenerare în structurile cerebelare, occipito-parietale, putamen, talamus. Analiza statistică a evidențiat două paterne: primul cu predominarea disfuncțiilor motorii în asociere cu semne de atrofiere în substanța cenușie a cerebelului și ganglionii bazali; al doilea – cu predominarea semnelor clinice psihiatrice în asociere cu degenerarea în regiunea frontală și temporală, cuneus și cingulum, însă cele mai evidente corelații au fost depistate între indicii testului *Mini-Mental State Examination* și semne de atrofiere în nucleul acumbens.

La bolnavii cu ASC tip 19 deficitul cognitiv era prezent numai în cazuri unice, cu manifestări de dereglări executive slab pronunțate de tip frontal [Schelhaas et al., 2003].

În cazul de ASC tip 21 au fost depistate dereglări cognitive ușoare în asociere cu semne de ataxie și simptome extrapiramidale [Delplangue et al., 2008].

Cea mai întâlnită formă de ataxie, cuprinzând o jumătate din toate ataxiile congenitale, este ataxia Friedreich. Această ataxie poate apărea într-o formă clasică sau în asociere cu un sindrom de deficit al vitaminei E determinat genetic [Rosenberg, 2003]. În cadrul acestei patologii este posibilă prezența retardului mental moderat sau a sindroamelor psihiatrice. Ataxia Friedreich apare înaintea vârstei de 25 de ani. Extremitățile inferioare sunt afectate mai grav decât cele superioare. Boala poate debuta prin dizartrie, scolioză progresivă, deformare a piciorului (tulburări trofice, picior Friedreich, cu boltă scobită și degete în ciocan), nistagmus sau cardiopatie. Tabloul clinic este dominat de tulburările de mers cu ataxie, mers ebrios, în zigzag, cu picioarele și mâinile depărtate și cu mișcări ale capului. Este exprimată dismetria, disartria, pierderea sensibilității vibratorii și proprioceptive, hipotonia musculară. Decesul apare devreme (vârsta medie fiind de aproximativ 35 de ani). Sunt frecvente

deformările osteomusculare și diabetul cu rezistență la insulină. Principalul loc afectat este măduva spinării (tractul spinocerebelos, tracturile corticospinale). În stadiile mai târzii ale maladiei sunt afectați și pedunculii cerebeloși superiori, nucleii profunzi cerebeloși, mai evident nucleii dințați, scoarța cerebeloasă (neuronii Purkinje), nervii periferici etc. Boala decurge rapid, cu progresare vădită – durata bolii rar depășește termenul de 20 ani [Ivanova-Smolenskaia, Illarioshkin, 2005]. Sunt cunoscute și variante atipice ale acestei boli, cu debutul la 30-50 de ani, fără prezența simptomelor „obligatorii” (cardiomiopatia etc.) și cu o manifestare mai benignă.

Ataxia congenitală în urma deficitului de vitamina E în organism are un tablou clinic asemănător cu ataxia Friedreich. Însă la baza acestei patologii stă insuficiența proceselor antioxidative la nivelul membranelor celulare cauzată de insuficiența vitaminei E. Spre deosebire de boala Friedreich, cardiomiopatia apare numai în 19% cazuri, mult mai rar se evidențiază deformațiile scheletale și alte manifestări extraneurale.

Multe concluzii expuse în literatură referitoare la ataxia Friedreich sunt eronate, deoarece pacienții afectați de această maladie nu au fost examinați prin metode genetice moleculare [Wollmann et al., 2004]. Într-un studiu neuropsihologic sistematic în asociere cu aplicarea metodelor de neurovizualizare realizat de Mantovan M.C. și colaboratorii [Mantovan et al., 2006] s-a demonstrat că bolnavii cu ataxia Friedreich au dereglări psihoemoționale și cognitive (iritabilitate, gândire concretă, deficit al memoriei spațiale, încetinirea procesului de învățare). La bolnavii cu ataxia Friedreich au fost depistate dereglări ale limbajului, alături de dereglări optico-spațiale, diminuarea intelectuală, dereglări ale memoriei care corelau cu gradul de manifestare a ataxiei cerebeloase [Wollmann et al., 2002]. În ultimii ani pentru aprecierea gravității maladiei se recomandă, în afară de diagnosticul genetic, testarea psiho-cognitivă a bolnavilor cu ataxia Friedreich [Corbem et al., 2006].

O altă formă de ataxie spinocerebeloasă cu prezența demenței este *atrofia dent atorubropalidoluisiană (ADRPL)* – o anomalie cu manifestări clinice diferite: ataxie progresivă, distonie, convulsii, mioclonii, coreoatetoză.

Retardul mental este caracteristic și pentru alte forme de ataxii, întâlnite mai rar, cum ar fi *xeroderma pigmentosum* (boală neurocutanată cu microcefalie, ataxie, spasticitate, coreoatetoză, neuropatie periferică, convulsii etc.); *sindromul Cockayne* (atrofia optică, nanism, surditate de percepție, degenerarea pigmentară a retinei, hidrocefalee cu presiune normală, deficite cerebeloase, piramidale și extrapiramidale etc.); *sindromul Marinescu-Sjögren* (deficite cerebeloase cu debut în copilărie, cataractă, anomalii osoase multiple, hipogonadism, atrofie cerebeloasă severă etc).

S-a realizat o comparare a manifestărilor psihoemoționale și cognitive la bolnavii cu procese degenerative cerebeloase și procese degenerative la nivelul ganglionilor bazali (boala Huntington): dereglările psihiatrice noncognitive erau prezente în 77% cazuri la bolnavii cerebeloși și în 81% cazuri – în boala Huntington; dereglări ale dispoziției în primul grup de bolnavi s-au depistat în 68% cazuri, în al doilea grup – în 43%; dereglări ale personalității – 26% cazuri la bolnavii cerebeloși și 48% – în boala Huntington; din toți bolnavii cerebeloși 19% corespondeau criteriilor DSM-IV de

dereglări cognitive sau demență, iar în boala Huntington acestor criterii corespundeau 71% [Leroi et al., 2002].

Analizând informația referitoare la bolnavii cu diferite tipuri de ASC și ataxia Friedreich, pot fi sistematizați factorii etiopatogenici, care contribuie la dezvoltarea și menținerea deficitului cognitiv [Lacusta et al., 2009].

#### *A. Afectarea structurilor cerebeloase propriu-zise.*

La bolnavii cu diferite tipuri de ASC se evidențiază gradul diferit de modificări degenerative: la bolnavii cu ASC tip 1, 2 și 6 este preponderent afectat cortexul cerebelos, iar la bolnavii cu ASC tip 3 (boala Machado-Joseph, cu funcțiile intelectuale relativ normale) – nucleii cerebeloși [Burk, 2007; Takiyama et al., 1994] sau o pierdere moderată de neuroni în nucleul dințat și cortexul cerebelos, în special al celulelor Purkinje și granulare [Rosenberg, 2003]; în cazurile de ASC tip 17 modificările degenerative se evidențiază atât în cortexul cerebelos, cât și în nucleul dințat [Bruni et al., 2004; Rolfs et al., 2003]. La bolnavii cu ASC tip 6, cu toate că este afectat cerebelul [Tashiro, 1999], nu se observă semne evidente de deficit cognitiv [Globas et al., 2003].

Studierea bolnavilor cu ataxia Friedreich a evidențiat semne importante de atrofie a vermisului în 67% cazuri; atrofie a emisferelor cerebelare în 50% cazuri și numai în 17% cazuri erau prezente semne de atrofie cerebrală supratentorială [Wollmann et al., 2004]. Pe de altă parte, la bolnavii cu ataxia Friedreich procesele patologice ating preponderent măduva spinării, iar afectarea cerebelului în unele cazuri poate fi neînsemnată, însă problemele intelectuale la acești pacienți sunt evidente.

Toate aceste date nu pot explica prezența dereglărilor cognitive numai prin modificările degenerative în cerebel caracteristice pentru ataxiile spinocerebeloase.

În ultimii ani se studiază fenomenul de atrofie cerebeloasă legat de vârstă în corelare cu funcțiile cognitive și psihoemoționale. Atrofiile cerebeloase regionale legate de vârstă constatate la autopsie au fost descrise pentru prima dată în anul 1920 [Ellis, 1920]. Studierea modificărilor morfologice ale cerebelului legate de vârstă (de la 19 până la 84 de ani) a evidențiat o micșorare a substanței albe cu 26% și micșorarea volumului celulelor Purkinje cu 33% [Andersen et al., 2003]. S-a stabilit că vermisul cu vârsta este afectat mai sever comparativ cu alte structuri cerebelare [Koller et al., 1981]. Însă în alte investigații s-a evidențiat o pierdere aproximativ egală de volum în vermis și emisfere [Ray et al., 1998]. Cele mai pronunțate modificări atroifice încep la vârsta de 50-60 de ani [Ellis, 1920; Torvik et al., 1986]. Însă prezența proceselor atroifice legate de vârstă este depistată în 30% cazuri, la restul persoanelor se evidențiază numai tendințe de reducere a volumului cerebelului [Koller et al., 1981; Torvik, 1986].

În afară de rolul factorilor genetici, în literatură se analizează cauzele care ar putea provoca sau contribui la dezvoltarea proceselor atroifice legate de vârstă. Aceste cauze pot fi sistematizate în trei grupe principale:

1) Cauzele legate de factori toxici și circulația lichidului cefalorahidian. Toxinele prin intermediul lichidului cefalorahidian acționează asupra structurilor cerebelare (în primul



rând asupra vermisului), provocând dereglări ale metabolismului [Cavanagh et al., 1997]. Acest mecanism se realizează pe deplin în cazurile de alcoolism [Hunt, 1996].

2) Factorul vascular este unul dintre cele mai importante [De Girolami et al., 1994; Ray et al., 1998], în special în ateroscleroză. S-a evidențiat o corelare între particularitățile de vascularizare individuală a cerebelului cu procesele atrofile [Cormier et al., 1992]. A fost descris un caz de hemi-hipoplazie emisferială cerebelară la nou-născut, care a apărut în urma anomaliei vasculare [Robins et al., 1998].

3) Factorii funcționali sunt legați de modul de viață al persoanelor. Procesele atrofile sunt explicate prin diminuarea funcțională în urma limitării volumului de informație aferentă și eferentă [Chung, 1985; Jessell, 1991]. În special limitarea activității musculaturii trunchiulare legate de vârstă conduce la hipofuncția vermisului cu dezvoltarea proceselor atrofile [Hang, 1997].

#### B. Afectarea conexiunilor cerebelo-trunchiular-subcorticale.

La bolnavii cu ASC tip 1 și tip 2 procesele degenerative ating nucleii punții și olivelor inferioare [Genis et al., 1995]. În cazurile de ASC tip 2 s-a depistat o diminuare a cantității de neuroni în substanța neagră [Estrada et al., 1999; Pang et al., 2002]; la bolnavii cu ASC tip 3 s-au găsit semne degenerative importante în nucleii punții, olivela inferioare, substanța neagră, nucleul roșu, pallidum și nucleii subtalamică [Spinella, Sheridan, 1992]. În alte publicații [Rosenberg, 2003] la bolnavii cu ASC tip 3 au fost descrise modificări care reflectau o pierdere variabilă de neuroni și înlocuirea lor glială în corpul striat, substanța neagră, nucleul roșu și nucleele motorii ale nervilor cranieni. Acest autor consideră că protejarea olivelor inferioare diferențiază ASC tip 3 de alte ataxii transmise dominant. La bolnavii cu ASC tip 2 și tip 3 s-au depistat fenomene degenerative în ganglionii bazali [Orozco et al., 1989; Spinella, Sheridan, 1992; Wadia, Lechtenberg, 1993]. La bolnavii cu ASC tip 3, 6 și 7 volumul cerebelului nu se deosebea esențial, însă în ASC tip 7, spre deosebire de alte grupe investigate, s-a evidențiat o atrofile pronunțată a punții [Bang et al., 2004]. Autorii presupun că atrofia cerebelului la bolnavii cu ASC tip 7 este precedată de atrofia punții. La bolnavii cu ASC tip 17 s-au depistat semne pronunțate de disfuncție a ganglionilor bazali [Loy et al., 2005]. O corelare pronunțată s-a evidențiat la bolnavii cu ASC tip 17 între semnele clinice neurologice și gradul de afectare a ganglionilor bazali și neuronilor Purkinje cu elemente de glioză [Bruni et al., 2004]. S-a propus ipoteza *demenței subcorticale* la bolnavii cu diferite tipuri de ASC [Burk, 2007; Owen et al., 1992], care explică dereglările cognitive prin disfuncția ganglionilor bazali și defectarea conexiunilor neuronale cortico-striato-talamice, în special la nivelul striato-talamic cu disfuncția lobului frontal, cu toate că acesta din urmă poate fi morfologic intact. Semne pronunțate degenerative au fost depistate la nivelul striatal la bolnavii cu ASC tip 3, însă aceste patologii nu s-au observat la bolnavii cu ASC tip 1 și tip 2 [Genis et al., 1995; Gilman et al., 1996; Orozco et al., 1989]. Semne degenerative au fost depistate în regiunea talamusului la pacienți cu ASC tip 2 și tip 3, dar nu și la bolnavii cu ASC tip 1.

Toate aceste date denotă rolul important al circuitelor cerebello-trunchiular-subcorticale, însă nu este clară semnificația acestor dereglări sub aspectul funcțiilor cognitive la bolnavii cu ASC.

#### *C. Afectarea conexiunilor cerebello-corticocerebrale.*

La majoritatea bolnavilor cu ASC de diferite tipuri și la bolnavii cu ataxia Friedreich sunt prezente semne de disfuncție executivă de tip frontal. Analiza postmortem a evidențiat dereglări degenerative în lobii frontali la bolnavii cu ASC tip 2 și tip 17 [Rolfs et al., 2003; Wadia, Lechtenberg, 1993], însă aceste modificări patologice nu au fost depistate în ASC tip 3 și tip 1 [Genis et al., 1995; Kish et al., 1994; Sequeiros, Coutinho, 1993; Spinella, Sheridan, 1992]. Dereglări ale funcțiilor cognitive și stării funcționale ale cortexului cerebral s-au depistat în ASC tip 17 în 42% [Lasek et al., 2006], în ASC tip 1-3 – în 26% cazuri, iar în ASC tip 6-8 – în 48% cazuri [Leroi et al., 2002]. În ASC tip 17 cu dereglări motorii și psihice pronunțate au fost depistate semne difuze de atrofia cortexului cerebral și cerebelar [Rolfs et al., 2003]. Aplicarea metodelor de neurovizualizare a evidențiat o perturbare funcțională de grad diferit între cerebel și lobul frontal la bolnavii cu diferite tipuri ale ASC și ataxia Friedreich [Grasby et al., 1993; Kim et al., 1994; Mantovan et al., 2006], în special perturbarea căilor eferente de la nucleul dințat spre cortexul prefrontal [Burk, 2007; Middleton, Strick, 1997, 2001]. La pacienți cu diferite tipuri de ASC au fost depistate dereglări ale conexiunii cerebello-parietale cu dificultăți în organizarea activității vizual-spațiale [Allen Tsukahara, 1974; Brodal, 1978]. Aceste rezultate confirmă existența sindroamelor pseudo-parietale și pseudo-frontale în lezarea cerebelului [Graffman et al., 1992; Schmahmann, 1991, 2004].

#### *D. Modificările neurometabolismului.*

Analiza clinică și biochimică a permis elaborarea ipotezei colinergice a dereglărilor cognitive în ASC, în special în tipurile 1 și 2 [Burk, 2007; Kish et al., 1988]. Autorii au făcut analogii cu boala Alzheimer, în care sunt prezente dereglări ale memoriei și sistemului colinergic (patologia inervației colinergice a neocortexului, hipocampului și amigdalei). Ipoteza colinergică este susținută și de datele obținute prin metode morfologice și neuroimagistice [Iyo et al., 1997; Zubenko et al., 1989]. Hipofuncția mecanismelor colinergice influențează negativ funcțiile cognitive (memoria, atenția etc.) și are o importanță considerabilă în geneza maladiilor neurodegenerative și autism [Court et al., 2000; Graham et al., 2002; Lee et al., 2002]. Unele tulburări de tip pseudo-frontal care apar în cursul leziunilor cerebeloase pot fi consecința unei pierderi a inervației colinergice la nivelul ariilor orbitale și posibil temporale [Danăila, Golu, 2006].

Rolul neuronilor GABA-ergici este foarte important în apariția ataxiei. La bolnavii cu atrofia olivopontocerebelară s-a depistat o diminuare considerabilă până la lipsă totală a GABA<sub>B</sub>-receptorilor în stratul molecular și o scădere a nivelului GABA în stratul granular al cortexului cerebelos [Albin, Gilman, 1990]. În afară de aceasta, apariția ataxiei este asociată cu reducerea cantității neuronilor în formă de coș și celulelor Purkinje concomitent cu deficitul total și/sau disbalanța inervației glutamat-

serotonin- și colinergice a cerebelului [Trouillas, Fuxe, 1993]. Se presupune că leziunea cerebelului și în special a celulelor Purkinje și căilor eferente GABA-ergice duce la dezinhibiția neuronilor corticali ai emisferei contralaterale cu apariția activității convulsive și dereglări ale activității psihice [Berciano, 2004; Vander et al., 2004].

S-a stabilit că aferentele noradrenergice amplifică amplituda potențialelor postsinaptice inhibitoare ale celulelor Purkinje. Acest mecanism fiziologic este în opoziție cu alt mecanism – acțiunea directă excitatoare asupra celulelor Purkinje din partea fibrelor cățărătoare aspartat-glutamatergice [Mitoma, Konishi, 1999]. A fost formulată ipoteza referitoare la existența sistemelor excitatoare și inhibitoare ale celulelor Purkinje [Schweighofer et al., 2004].

Noradrenalina este diminuată în cortexul cerebelos la pacienții decedați cu degenerescență olivopontocerebeloasă, iar la pacienții cu ataxie Friedreich în lichidul cefalorahidian se depistează o diminuare a metaboliților noradrenalinei [Danăila, Golu, 2006]. Se presupune că creșterea timpului de reacție și anumite deficite neuropsihologice pot fi, în parte, consecința unui deficit noradrenergic sau a raportului dopamină/noradrenalină [Botez et al., 1996].

Sistemele dopaminergice au o importanță deosebită nu numai în mecanismele de apariție a dereglărilor cognitive în diferite maladii, dar și în modificarea funcțiilor cognitive, în special a atenției legate de vârstă [Nieoullon, 2002]. Studiul experimental a evidențiat că în cerebel există zone delimitate dopaminergice – cu cantități sporite ale transportorilor dopaminei (nucleii cerebeloși), cu cantități diminuate (stratul molecular) și cu cantități fără schimbări patologice (stratul granular) [Giompres, Delis, 2005]. La pacienți cu degenerescență olivopontocerebeloasă s-a observat o scădere a dopaminei striatale și diminuarea acidului homovanilinic în lichidul cefalorahidian [Kish et al., 1988, 1994]. Timpul de reacție la animale este în funcție de nivelul de dopamină cerebral, mai exact, de raportul dopamină/noradrenalină din cortexul frontal. Diminuarea dopaminei în leziunile cerebeloase bilaterale antrenează diminuarea timpului de reacție [Danăila, Golu, 2006].

Studierea transportorilor serotoninei la șoarecii pcd (*Purkinje cell degeneration*) a evidențiat o integritate relativ păstrată a inervației serotoninerge, însă cu elemente importante de reorganizare a terminațiilor serotoninerge în cerebel, în special la nivelul nucleelor [Le Marec et al., 1998]. Dificult de serotonină conduce la inhibarea și desincronizarea neuronilor cu crearea condițiilor pentru apariția ataxiei și altor dereglări motorii. Aplicarea în clinică la bolnavii cu ataxie a precursorului serotoninei (L-5-hidroxitriptofan) în doze terapeutice conduce la diminuarea considerabilă a simptomelor [Trouillas, Fuxe, 1993]. Alți autori au obținut rezultate terapeutice pozitive la bolnavii cu diferite forme de ataxii cerebeloase prin aplicarea agoniștilor 5-HT1A (tandospirona) [Takei et al., 2005].

Prezintă interes teoretic și practic (în special pentru diagnosticul diferențial) fenomenul *ataxiei tranzitorii hipoglicemice*. S-a demonstrat că cerebelul este destul de rezistent față de hipoglicemie, având deosebiri esențiale ale metabolismului glucozei față de alte structuri cerebrale [Cranston et al., 1998; Kim et al., 2000; La Manna,

Harik, 1985). Sunt descrise cazuri de hipoglicemie care au provocat ataxie de diferită durată (ore, săptămâni, luni) și dereglări cognitive [Kim et al., 2000; Schwaninger et al., 2002], MRI fiind fără semne patologice de afectare a cerebelului. Autorii explică acest fenomen prin apariția neuroglicopeniei [Rajbhandari et al., 1998], dereglarea metabolismului glucozei în cerebel [Kim et al., 2000] și dereglarea proceselor cinetice ale glucozei în cerebel [Berz, Orlander, 2008].

La bolnavii cu patologii demielinizante are loc micșorarea volumului cerebelului cu semne de invalidizare a pacienților. La acești pacienți are loc și micșorarea vitezei metabolismului glucozei în ambele emisfere cerebelare asociate cu dereglări motorii, psiho-emoționale și cognitive [Ilves, 2008]. Aplicarea PET la bolnavii cu ASC tip 6 a evidențiat o diminuare de utilizare a glucozei în ganglionii bazali, trunchiul cerebral și emisferele cerebeloase [Bing-Wen Soong et al., 2001].

În ultimii ani o atenție deosebită se acordă oxidului nitric (NO) și funcției lui de *volum-neurotransmițător*. S-au stabilit particularitățile implicării NO în patogeneza dereglărilor de memorie și demență [Law et al., 2001], în schizofrenie [Ohotin et al., 2002], în patologii degenerative și ischemice [Bashkatova, Raevskii, 1998; Reutov, 2000]. A fost evidențiată capacitatea NO de a acționa diametral opus în diferite condiții asupra proceselor fiziologice cu manifestarea consecutivă a efectelor neurotoxice și neuroprotectoare [Choi et al., 2000].

S-au realizat cercetări în diferite forme de ataxii care au evidențiat particularități necunoscute anterior privind deficiența metabolismului energetic mitocondrial [Campuzano et al., 1997; Mantovan et al., 2006].

#### *E. Factorul izolării sociale și limitării accesului la procesul educativ.*

Având în vedere specificul afectării și gradului de alterare a funcțiilor neuropsihice la bolnavii cerebeloși, unii autori consideră factorul limitării accesului la procesul educativ destul de important, întrucât poate contribui la menținerea disfuncțiilor cognitive [Burk, 2007]. S-a stabilit o diminuare esențială a *intelectului social* (proces cognitive, motivaționale etc.) și *capacităților metacognitive* (autocontrolul, autoanaliza etc.) în condiții de limitare a activității sociale [Alecsandrov, 2007; Ciuhlovina, 2010].

### **VII.3. Infarctele cerebelare**

O informație importantă privind rolul cerebelului în funcțiile cognitive a fost obținută în procesul studiului bolnavilor cu infarcte cerebelare, în special datorită faptului că în aceste cazuri afectarea cerebelului este mai izolată, limitându-se la anumite structuri cerebeloase, fără o lezare esențială directă a altor structuri cerebrale.

În urma analizei manifestărilor psihoemoționale și cognitive la pacienți cu infarct cerebelar s-au evidențiat următoarele cinci grupe de pacienți [Kalashnikova et al., 2004; Zueva, 2003]: 1) pacienți care nu prezintă acuze, cu toate încercările medicului de a le evidenția (aproximativ 45% cazuri); 2) pacienți cu simptome polimorfe slab

pronunțate de dereglări ale funcțiilor psihoemoționale (iritabilitate, fatigabilitate, dificultăți în realizarea concomitentă a mai multor acțiuni); acești pacienți erau nevoiți să limiteze multe acțiuni obișnuite, cum ar fi statul îndelungat în fața televizorului, citirea cărților etc.; 3) pacienți cu simptome psihoemoționale în asociere cu diminuarea atenției, memoriei, încetinirea vorbirii, diminuarea deprinderii de a număra fără greșeli, dificultăți la scris (aproximativ 20% cazuri); 4) pacienți cu afectarea sferei cognitiv-afective după tipul sindromului frontal cu dereglarea funcțiilor de programare și control al activității psihice (perseverare, stereotipii, pseudoagnozii etc.); 5) pacienți cu semne de dezintegrare gravă a deprinderilor de bază (lucrul la bucătărie, scrisul, folosirea ceasului etc.).

Unul din simptome, întâlnit la 65% pacienți cu infarcte cerebelare, este dificultatea construcției verbale, asociată cu adinamia verbală sau dificultatea de expresie a gândurilor [Kalashnikova et al., 2004; Zueva, 2003]. La acești pacienți dereglarea funcției verbale nominative s-a evidențiat în 21% cazuri – bolnavii nu-și aduceau aminte cum se numesc obiectele, însă puteau descrie funcțiile lor; în 20% cazuri bolnavii aveau devieri ale intonației verbale și tot în 20% – dificultăți verbale articulare (citire pe silabe etc). La pacienții cu infarcte cerebelare sunt prezente dereglări ale cititului și scrisului (scăpare de litere, scris caligrafic cu „întoarcerea” lui în perioada de învățare a scrisului, uneori disproporții ale mărimii literelor etc.).

S-a observat că la unii bolnavi cu infarcte cerebelare (cu localizarea focarului în emisfera cerebelară dreaptă) se depistează fenomenul de exteriorizare a vorbirii interne [Zueva, 2003]. Pacientul în acest caz singur vorbește cu sine, își dă întrebări, comentează acțiunile sale. O particularitate importantă a acestui fenomen constă în faptul că vorbirea acestor pacienți se deosebește de vorbirea adresată altei persoane (după intensitate, intonație, conținut). Se poate presupune că insuficiența vorbirii interne la acești pacienți este compensată prin exteriorizarea ei. Există toate premisele pentru a presupune că defectul articulării interne la bolnavii cu afectarea cerebelului conduce la dereglarea vorbirii interne.

La bolnavii cu infarcte cerebelare în regiunea laterală a emisferei drepte s-a evidențiat o consecutivitate a semnelor de afectare, și anume – după o perioadă scurtă de mutism se instalează o altă perioadă cu dezintegrarea frazelor și agramatismul [Silveri et al., 1994]. S-a presupus că dezintegrarea frazelor este un fenomen de adaptare în condiții de reținere în sistemul memoriei procedurale cu dificultăți de „extragere” rapidă a morfemelor necesare pentru construirea frazelor. În manifestarea acestor dereglări un rol important revine zonelor asociative ale emisferei dominante (din stânga) și dereglări ale influenței modulatorie asupra lor din partea emisferei cerebelare drepte, unde a avut loc infarctul.

Este descris sindromul afazic la un bolnav în vârstă de 73 de ani cu infarct în bazinul arterei cerebelare superioare drepte fără alte leziuni ale encefalului [Marien et al., 1996]. Se presupune implicarea în acest caz a conexiunilor cerebello-ponto-talamo-corticale cu deactivarea regiunilor cerebrale stângi, implicate în limbaj. La alt bolnav în urma infarctului în bazinul arterei cerebelare superioare drepte în

vârstă de 58 de ani cu sindrom cerebelar cognitiv-afectiv au fost depistate semne de dislexie vizuală și disgrafie în absența leziunilor anatomice ale encefalului în regiunea supratentorială [Marien et al., 2009]. Autorii au constatat că hipoperfuzia în emisfera cerebelară dreaptă era asociată cu diminuarea hemocirculației în regiunea medială a lobului frontal stâng.

Studiul neuropsihologic multilateral al pacienților cu infarct cerebelar a evidențiat trei sindroame tipice [Zueva, 2003].

Primul sindrom întrunește manifestări de *dereglare a procesului de desfășurare consecutivă a operațiilor cognitive*. Aceste manifestări includ atenția, componenta dinamică a vorbirii, volumul memoriei curente, memoria la evenimente trecute, numărul, gândirea concretă etc. Acești pacienți au dificultăți în exprimarea verbală și exprimarea gândurilor, este dereglată funcția nominativă verbală, scade volumul memoriei curente de diferită modalitate, scade eficiența operațiilor legate de calcul. La unii bolnavi apar dereglări ale „melodiilor kinetice”. Toate dereglările enumerate mai sus pot fi unite într-un complex de simptome. Posibil, cerebelul participă în toate tipurile de acțiuni unde se cere desfășurarea în timp și în ordinea realizării unui sau altui act (program de acțiune), pentru a le sincroniza (de exemplu, atenția în procesul de testare într-o ordine anumită a cifrelor, consecutivitatea verbală în construcția propozițiilor sau actualizarea consecutivă a cunoștințelor din experiența acumulată din trecut etc.). La pacienții cu afectarea cerebelului este necesară diferențierea fină a două feluri de fenomene – *afectarea organizării dinamice a activității psihice și afectarea organizării kinetice a activității psihice*.

Al doilea sindrom este legat de *deficitul organizării spațiale și cvasispațiale a activității psihice*. Pacienții manifestă dereglări ale activității vizual-spațiale atât reale, cât și „cvasispațiale” în formă de dificultate de a se orienta pe harta geografică, a înțelege construcțiile logico-gramaticale (diminuarea capacității de înțelegere și transpunere în acțiune a construcțiilor exprimând raporturi spațiale: de exemplu, în testul de desenare a unui pătrat sub un cerc etc.) [Malm et al., 1998; Schmahmann, Sherman, 1998]. Acest sindrom a fost evidențiat și în alte patologii ale cerebelului: degenerare olivopontocerebelară [Botez-Marquard, Botez, 1993, 1997], hipoplazii cerebelare, procese expansive cerebelare [Steinlin et al., 1999]. În lumina investigațiilor moderne care au demonstrat existența conexiunilor neuronale ale cerebelului cu zonele asociative parieto-temporo-occipitale ale encefalului devin clare manifestările vizual-spațiale în afectarea cerebelului.

Al treilea sindrom este legat de *dereglarea procesului de control și programare a activității psihice*. Despre dereglarea procesului de control vorbesc confabulațiile și contaminațiile (memoria), pseudoagnoziile etc. Dereglarea procesului de control este depistată la bolnavii cu infarct cerebelar în 80% cazuri, iar dereglările de programare a activității psihice – în 64% [Zueva, 2003]. La acești bolnavi deficitul de programare se evidențiază la toate etapele de realizare a actelor psihice, ei au dificultăți în formarea și menținerea programelor cognitive corespunzătoare. Adeseori programele de acțiune sunt înlocuite cu stereotipe simplificat. În multe cazuri acești bolnavi sunt capabili să

conștientizeze greșelile realizate, încercând să le corecteze prin aplicarea unor strategii compensatoare, fapt care îi deosebește de bolnavii cu afectarea regiunilor prefrontale. Sindromul deficitului de programare cognitivă s-a depistat și la bolnavii cu atrofii cerebelare [Grafman et al., 1992]. Se presupune existența unor sisteme funcționale atât pentru actele motorii, cât și pentru procesele cognitive: cerebelul – structurile subcorticale (nucleele bazale) – regiunile prefrontale ale scoarței. Fiecare component al acestui sistem are rolul său funcțional în inițierea actului cognitiv, realizarea consecutivă și precisă a operațiilor cognitive sau realizarea automată a acestor operații.

## VII.4. Tumorile cerebelare

Tumorile fosei posterioare constituie la copii până la 60% din toate tumorile intracraniene [Cantelmi et al., 2008]. Se consideră că sporirea eficienței tratamentului în această patologie (tehnologii noi neurochirurgicale, metode de radio- și chimioterapie etc.) cu salvarea vieții în cazuri grave conduce la creșterea procentului de pacienți cu dereglări neurocognitive subclinice.

Una din primele investigații ale funcțiilor cognitive la copii cu tumori cerebelare a fost realizată de Hirsch J.F. și colaboratorii [Hirsch et al., 1979] – în primii 5 ani după intervențiile chirurgicale, la peste o jumătate din cei 57 de pacienți cu meduloblastom a fost evidențiat un nivel scăzut al indicelui IQ. La copii cu procese tumorale cerebelare în perioada postoperatorie aproximativ în 24% cazuri există probleme severe în sfera cognitivă [Arsen et al., 2004; Maeshima, Osawa, 2007].

Gradul de diminuare a funcțiilor cognitive la copii cu procese tumorale cerebeloase depinde de mai mulți factori: volumul și localizarea tumorii, gradul de lezare în timpul intervenției chirurgicale, complicațiile de diferită gravitate (meningite etc.), realizarea intervențiilor chirurgicale repetate [Kao et al., 1994]. Se studiază și particularitățile sindromului cognitiv-afectiv în funcție de caracterul intervenției neurochirurgicale (locul de incizie, volumul extirpației etc.) [Grill et al., 2004; Orlov, Zentani, 2001].

Analizând datele din literatură și rezultatele proprii, propunem următoarea sistematizare a sindroamelor cognitive la copii cu procese tumorale cerebelare: cognitiv subclinic, cognitiv abortiv, cognitiv neurotic, cognitiv autistic, cognitiv verbal, cognitiv psihotic [Lacusta, Litovcenco 2009, 2010].

### 1) Sindromul cognitiv subclinic

Un pol al spectrului de dereglări cognitive la copii cu tumori cerebelare este ocupat de sindromul cognitiv subclinic. Evidențierea acestui sindrom se bazează pe rezultatele clinico-experimentale recente referitoare la diminuarea cognitivă subiectivă (*subjective cognitive impairment* – SCI). SCI se caracterizează prin diminuarea subiectivă a memoriei în *absența semnelor obiective ale deficitului cognitiv* [Rodda et al., 2009]. Acești autori au demonstrat că în lipsa deosebirilor esențiale în timpul

testării cognitive la persoanele cu SCI și în grupul de control (în ambele cazuri avea loc activarea cortexului prefrontal din stânga și a cerebelului) s-a stabilit o deosebire esențială – în cazul SCI se activau lobul temporal din stânga, regiunea occipitoparietală și cortexul frontal medial. Aceste modificări ale activității neuronale autorii le explică prin includerea proceselor compensatorii la persoanele cu SCI.

Diagnosticul acestui sindrom se bazează preponderent pe aplicarea tehnologiilor sensibile psihoneurologice și neurofiziologice.

### 2) *Sindromul cognitiv abortiv*

Structura sindromului cognitiv abortiv conține preponderent dereglări ușoare ale atenției (auditive neverbale, vizual-spațiale), iar în afecțiunile mai grave sunt prezente și alte dereglări cognitive, care nu au evoluat până la manifestări pronunțate: dereglări ale memoriei imediate și recente (vizual-spațiale, audio-verbale), vitezei gândirii, dereglări ușoare ale funcțiilor de inițiere, programare și control al activității psihice, distractibilitate crescută. La acești bolnavi nu sunt prezente dereglări clinice pronunțate psihoemoționale și comportamentale.

Sindromul cognitiv abortiv apare posibil ca urmare a disfuncției parțiale a conexiunilor neuronale ale cerebelului cu cortexul cerebral (fig. 24). Aceste conexiuni se realizează prin mai multe căi: direct (conexiuni monosinaptice cerebello-corticocebrale), prin intermediul nucleului roșu și talamusului, iar conexiunile de bază ale cortexului cerebral cu cerebelul se realizează prin intermediul punții și olivelor inferioare [Balzacara et al., 2008].

Diagnosticul sindromului cognitiv abortiv se bazează atât pe analiza clinică, cât și pe rezultatele testării neuropsihologice și neurofiziologice.

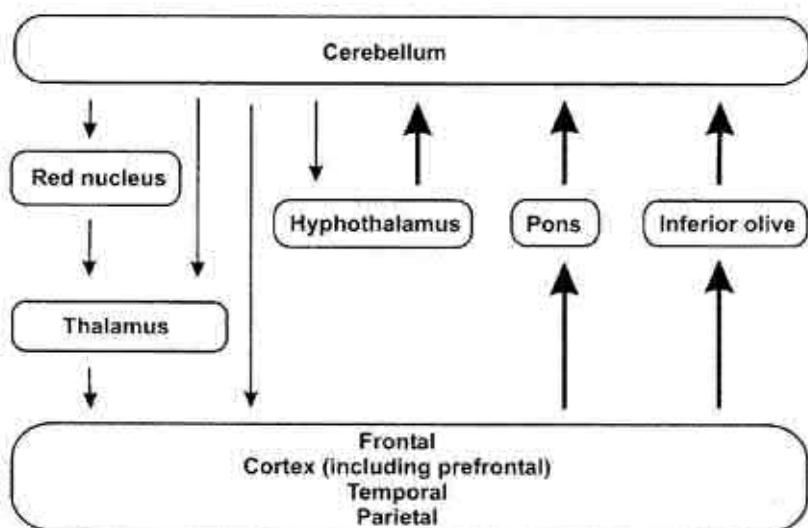
### 3) *Sindromul cognitiv neurotic*

La pacienții cu procese tumorale cerebeloase sunt prezente manifestări psihoemoționale pronunțate [Duggal, 2005; Levisohn et al., 2000; Riva, Giorgi, 2000]. Dereglările psihoemoționale (iritabilitate, labilitate emoțională, impulsivitate) la acești bolnavi au fost depistate în 65% cazuri [Maryniak et al., 2005]. Unii autori explică apariția modificărilor psihoemoționale la copii cu tumori cerebelare ca rezultat al intoxicației în asociere cu acțiunea nocivă a hipertenziei intracraniene [Artarian, 1979]. La copii în perioada postoperatorie după eliminarea tumorilor cerebelare au fost depistate diverse semne patologice psihoemoționale – dezinhibiție și impulsivitate [Maryniak et al., 2005], disforie și iritabilitate [Schmahmann, Sherman, 1998], anxietate și agresivitate [Sacchetti et al., 2009; Timmann, Daum, 2007].

Analiza frecvenței dereglărilor psihoemoționale la 36 de copii cu tumori cerebelare a evidențiat următoarele date:

<i>dereglări psihoemoționale</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
- pesimism	13	36,1
- frică	22	61,1
- dereglarea controlului activității psihoemoționale	29	80,6
- nervozitate	31	86,1





**Figura 25.** Schema conexiunilor neuronale principale cerebello-cerebro-cerebelare [Baldacara et al., 2008].

Se știe că pacienții cu procese expansive cerebelare, fiind examinați și internați în spital, sunt supuși unui stres emoțional. În aceste cazuri expresia dereglărilor cognitive și psihoemoționale va depinde nu numai de afectarea cerebrală propriu-zisă, dar și de apariția semnelor patologice psihogene, care creează un cerc vicios între dereglările cognitive și cele psihoemoționale. Bineînțeles că mecanismele de formare a sindromului cognitiv neurotic nu se limitează numai la asocierea factorului psihogen și stresului emoțional, ele sunt mult mai complexe și multilaterale, însă prezența factorului psihogen este importantă. În acest context menționăm că investigațiile experimentale au evidențiat rolul cerebelului în realizarea reacțiilor stresogene [Driessen et al., 2004; Shtirbu et al., 1995]. Una din particularitățile principale ale sindromului cognitiv neurotic este legătura strânsă dintre dereglările cognitive și starea psihoemoțională: odată cu creșterea anxietății, depresiei și altor dereglări neurotice apar dereglări cognitive sau sporește intensitatea dereglărilor existente, iar ameliorarea în sfera psihoemoțională este însoțită de diminuarea dereglărilor cognitive. Rolul factorului psihogen a fost demonstrat, de exemplu, la copii cu mutism cerebelar în perioada postoperatorie – mutismul putea să dispară odată cu întoarcerea copilului acasă. În aceste cazuri, mutismul este privit ca o reacție psihologică în situații stresante la copii cu anumite particularități individuale psihoemoționale. Unii autori folosesc pentru delimitarea acestor cazuri termenul de *mutism selectiv* sau *izolare verbală* [Orlov, Zentani, 2001]. Având în vedere faptul că compensarea multor dereglări cerebeloase are loc cu participarea cortexului cerebral [Riva, Giorgi, 2000], devine clară agravarea funcțiilor cognitive în condiții de stres emoțional, când are loc modificarea capacităților de compensare corticocerebrală. Dereglările neurotice apar la copii mai

ușor și ca urmare a insuficienței funcționale a conexiunilor neuronale ale cerebelului cu alte structuri cerebrale legate de vârstă [Riva, Giorgi, 2000; Van Dongen et al., 1994; Vandeinse, Hornyak, 1997]. Un alt argument important în favoarea sindromului cognitiv neurotic este depistarea la bolnavii cerebeloși a dereglării funcționale vermal-fastigiale [Schmahmann et al., 2007]. Această dereglare funcțională apare în afectarea vermisului și nucleilor fastigiali și se caracterizează prin semne patologice motorii cerebelare (nistagm, sacade hipometrice, reflexe vestibulo-oculare patologice, patologia echilibrului cu imposibilitatea de a sta pe un picior timp de 10 secunde, adiadocokinezia), deficit de control emoțional (anxietate, atacuri de panică, agresivitate) și dereglări vegetative (tahicardie, transpirație etc.).

Explicarea dereglării funcționale vermal-fastigiale se bazează pe conceptul cerebelului limbic și implicarea structurilor cerebelare în reacția de activare (trezire) a creierului (sistemul arousal prin conectare cu structurile formației reticulate), reglarea funcțiilor vegetative (conexiunile cerebelo-hipotalamice etc.), reglarea funcțiilor emoționale (conexiunile cerebelului cu sistemul limbic etc.). Unii autori în baza acestor date argumentează existența a patru nivele de participare a cerebelului în reglarea funcțiilor emoțional-comportamentale: arousal, vegetativ, limbic și asociativ [Middelton, Strick, 2001; Schmahmann et al., 2007].

Cu toate că în literatură pe larg se discută rolul vermisului și conexiunilor lui cu sistemul limbic în apariția dereglărilor psihoemoționale la bolnavi cu diferite tumori cerebelare, unii autori nu sunt de acord cu aceste afirmații [Buklina et al., 2009]. În primul rând tumorile vermisului, de regulă, au un volum destul de mare și evident că suferă structurile trunchiului cerebral, care în asociere cu structurile cerebelare lezate pot conduce la dereglări psihoemoționale. Pe de altă parte, după cum au stabilit autorii, structura clinică a dereglărilor psihoemoționale și comportamentale se aseamănă mai mult cu manifestările în cazul afectării lobilor frontali, dar nu a structurilor limbice propriu-zise. În practica neurochirurgicală noțiunea de *sindrom pseudofrontal* este cunoscută demult, ea reflectând semnele patologice (diminuarea memoriei, dezorientare, dereglări psihoemoționale și comportamentale etc.) asemănătoare cu cele în lezarea primară a lobilor frontali [Dobrohotova, Faller, 1969; Kucemilova et al., 1966]. După cum se știe, sindromul pseudofrontal este asociat cu procese expansive ale fosei craniene posterioare în prezența semnelor pronunțate de hipertenzie-hidrocefalie. Unii autori [Daum et al., 1993] au ajuns la concluzia că dereglările psihoemoționale și cognitive în lezarea cerebelului sunt clinic pronunțate numai în cazul afectării concomitente a structurilor trunchiulare.

#### 4) *Sindromul cognitiv autistic*

La copii cu autism în primele luni ale vieții se observă o dereglare de diferită intensitate a coordonării motorii și realizării programelor motorii complexe, corespunzător vârstei copilului. Dezvoltarea motorie la acești copii se caracterizează prin coexistența simultană a actelor motorii caracteristice pentru diferite vârste ale copilului, are loc o destrămare a manifestărilor consecutive a programelor motorii corespunzător vârstei – apariția, pe lângă actele motorii normale, a diferitor mișcări dis-

coordonate și poziții neadecvate. La nivelul preverbal în diada mamă-copil este perturbată simetria și sincronizarea mișcărilor și sunetelor verbale. Posibil că dereglarea anume a acestor funcții creează dificultăți în comunicarea socială [Golani, 1976].

La unii bolnavi cerebeloși dereglările emoționale, motivaționale, de interacțiune interpersonală și de învățare sunt prezente în cadrul sindromului cognitiv autistic. La copiii în perioada postoperatorie după eliminarea tumorilor cerebelare au fost depistate deficite de comunicare interpersonală, semne patologice care corespund criteriilor de autism [Berntson, Schumacher, 1980; Gilman et al., 1981, 1992].

S-a demonstrat că cerebelul joacă un rol important în mecanismele neuronale la bolnavii cu autism [Bauman, Kemper, 1985, 1989, 2005; Fiez, 1996; Kemper, Bauman, 1998; Minschew et al., 2004; Pierce, Courchesne, 2001]. Baza morfo-funcțională a acestui rol reiese din conexiunile cerebelului cu structurile formației reticulate, sistemului limbic, cu nucleele hipotalamusului, cortexul cerebral (în special lobii frontali) [Gaffney et al., 1988; Haines et al., 1997; Newman, Reya, 1979]. În geneza autismului un loc deosebit îl ocupă tractul dentato-talamo-cortical și structurile creierului social (sistemul limbic, cortexul orbito-frontal și frontal medial, regiunile temporale) [Kling, Brothers, 1992].

În structura sindromului cognitiv autistic predomină dereglarea proceselor de imitație, dereglarea activității mentale implicate în procesele motivaționale de inițiere, planificare și control al activității psihoemoționale și comportamentale [Gowen, Miall, 2005].

Analizând literatura care oglindește relațiile dintre cerebel și autism, se pot constata câteva aspecte importante:

- lobulii VI-VII ai vermisului participă în reglarea comportamentului primitiv, care apare la mamifere, spre deosebire de reptile: relații comportamentale mamă-copil, comunicări audioverbale, jocuri etc. [Salloway, Malloy, 1997]. La copiii cu autism anume aceste forme de comportament sunt afectate. Extirparea experimentală la animale a vermisului conduce la modificări esențiale ale comportamentului cu semne de izolare a animalului, care pot fi interpretate ca o variantă de comportament autistic [Berman et al., 1978]. Investigațiile neuroanatomice au depistat o corelare între severitatea manifestărilor autistice, pe de o parte, și gradul de micșorare a volumului vermisului cerebelar (lobulul VI și VII) în asociere cu micșorarea volumului nucleului caudat, amigdalei și hipocampului, pe de altă parte [Kates et al., 1998];
- studiile fMRI la bolnavii cu autism au evidențiat o reducere a emisferelor cerebelare (lobulii semilunar, gracilis, biventer, tonsila) [Courchesne et al., 1987]. Anume în aceste regiuni s-a depistat și o pierdere a cantității celulelor Purkinje [Bauman, Kemper, 1985]. Investigațiile neuromorfologice au evidențiat o manifestare patologică a dimensiunilor neuronilor, densității lor și arborelui dendritic [Abel et al., 1999; Allen et al., 2004; Bauman et al., 1991; Gowen et al., 2005, 2007; Raymond et al., 1996]. Pierderea de neuroni, de regulă, nu este asociată de glioză [Trottier et al., 1999].

- în afectarea cerebelului, ca și în autism, sunt dereglate conexiunile cu formația reticulată [Courchesne, 1991] și conexiunile aferente/eferente ale cerebelului cu structurile trunchiulare, puntea, olivele inferioare și alte structuri cerebrale [Gaffney et al., 1988];
- în afecțiunile cerebelare însoțite de reducerea volumului cerebelului are loc în unele cazuri mărirea concomitentă a volumului ventriculului IV, semne depistate și în autism [Jacobson et al., 1988];
- în afectarea cerebelului apar dereglări în sistemul oculomotor care sunt tipice și pentru autism [Westheimer, Blair, 1974];
- cerebelul are un rol important în modularea funcției sistemului limbic, în special a hipocampului și amigdalei, structuri care sunt implicate în procesul patologic în autism [Newman, Reya, 1979];
- cerebelul are conexiuni monosinaptice cu nucleele hipotalamice [Haines et al., 1997], care, după cum a fost stabilit, sunt implicate în dereglările neuro-endocrine și psiho-endocrine la bolnavii cu autism;
- cerebelul are conexiuni cu structurile cerebrale cu un rol important în funcțiile limbajului, iar afectarea cerebelului se poate manifesta prin dizartrie sau mutism, simptome prezente și în autism [Gilman et al., 1981; Petersen et al., 1989];
- în autism o importanță deosebită are dereglarea conexiunilor neuronale ale cerebelului cu structurile „creierului social” (*social brain*) – amigdala, cortexul orbitofrontal și cortexul frontal medial, sulcusul și girusul temporal superior [Kling, Brothers, 1992]; afectarea cerebelului se manifestă prin dereglări ale inițierii, programării și controlului diverselor acte psihice și motore, care sunt prezente și la bolnavii cu autism [Ito, 1984]; leziunile cerebelare produc diferite dereglări ale comportamentului motivațional și interpersonal, semne patologice prezente în autism [Berntson, Schumacher, 1980];
- la bolnavii cu autism și cu diferite afecțiuni cerebelare este defectat rolul cerebelului în integrarea aferenței sensoriale, identificarea și corectarea erorilor *on line* și coordonarea fluxului aferent senzorial cu actele motorii realizate [Gowen, Miall, 2005; Ito, 2002; Ivry et al., 2000; Miall, Christensen, 2004; Thach et al., 1992; Van Donkelaar, Lee, 1994];
- și la bolnavii cu autism, și în diferite afecțiuni cerebelare sunt prezente dereglări în sistemele neuronale responsabile de procesul controlului *timing* [Castelli et al., 2002; Ivry, Spencer, 2004; Jancke et al., 1999, 200; Lewis, Miall, 2003];
- cerebelul influențează activitatea sistemului *mirror neurons* implicat în funcțiile de imitare și învățare, sistem care este afectat în autism [Dapretto et al., 2006; Iacoboni, Dapretto, 2006; Rizzolatti, Craighero, 2004; Williams et al., 2001]; sistemul *mirror neurons* include regiunile frontale și parietale (cortexul ventral premotor – PMV și lobulul parietal inferior – IPL) [Buccino et al., 2001; Molnar-Szakacs et al., 2006; Rizzolatti, Craighero, 2004]. S-a stabilit că diferite porțiuni ale nucleului dințat au proiecții către PMV [Dum, Strick,

2003] și area IPL [Clower et al., 2001]. Aceste conexiuni confirmă posibilitatea cerebelului de a influența sistemul *mirror neurons* [Fuentes, Bastian, 2007]:

- atât în afectarea cerebelului, cât și în autism sunt prezente modificări esențiale în activitatea sistemelor neuromediatorilor – serotonergice, dopaminergice, noradrenergice [Courchesne, 1991]. Se presupune că în geneza autismului o importanță deosebită are afectarea tractului dento-talamo-cortical, inclusiv din cauza deficitului receptorilor serotonergici, care modulează activitatea sistemelor talamo-frontale.

În ultimii ani au apărut dovezi convingătoare referitoare la rolul cerebelului în autism, au fost relevate schimbări caracteristice ale emisferelor cerebelare și mai ales ale vermisului la copii cu autism. Rămâne, totuși, neclar rolul malformațiilor congenitale și al altor factori (vascular, metabolic etc.) în autism. Sub acest aspect, prezintă un interes deosebit apariția sindromului autistic la copii cu tumori cerebelare, fapt care reclamă necesitatea cercetării profunde a factorului de iritare perifocală a țesutului nervos și leziunii în regiunea centrală a tumorii.

#### 5) *Sindromul cognitiv verbal*

La copii cu tumori cerebelare au fost depistate dereglări ale limbajului în 42% cazuri [Maryniak, Roszkowski, 2005], iar în 95% cazuri dereglări ale fluenței verbale semantice și fonematice [Gottwald et al., 2004]. La copii cu astrocitom cerebelar în perioada postoperatorie s-au depistat disartria în 22% cazuri, dificultăți în alegerea adecvată a cuvintelor cu dereglarea fluenței verbale în 30% cazuri [Aarsen et al., 2004]. Vorbirea sacadată a fost depistată în 1,2% cazuri la copii cu astrocitom și în 2,9% cazuri la copii cu meduloblastom cerebelar [Artarian, 1979].

Analiza frecvenței diferitor dereglări ale funcțiilor verbale la 36 copii cu procese tumorale cerebelare cu aplicarea metodelor de testare neuropsihologică a evidențiat următoarele rezultate:

<i>dereglări ale limbajului</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
– scrisul	17	47,2
– fluența verbală	18	50,0
– identificarea fonemelor fără imobilizarea limbii	20	55,6
– identificarea fonemelor cu imobilizarea limbii	28	77,8

La copii cu procese tumorale în emisfera cerebelară dreaptă sunt depistate diferite dereglări ale scrisului (greșeli, scăpări și repetări de litere, disproporții în dimensiunile literelor etc).

La bolnavii cu procese tumorale cerebelare unele semne patologice ale limbajului sunt încadrate în sindromul *cerebellar mutism with subsequent dysarthria* (CMSD) [Catsman-Berrevoets et al., 1999; Frank et al., 2006, 2007; Ozgur et al., 2006; Riva, 1998; Riva, Giorgi, 2000; Van Dongen et al. 1994; Vandeinse, Hornyak, 1997]. Pentru prima dată mutismul cerebelar a fost descris de Stein B.M. și colaboratorii în anul 1972 [Stein et al., 1972]. La bolnavii cu tumori cerebelare mutismul cerebelar era interpretat în contextul altor complicații postoperatorii (paralizie pseudobulbară

etc). Mutismul cerebelar pentru prima dată în interpretarea modernă a fost descris în anul 1985 [Recate et al., 1985; Yonemasu, 1985]. Acest sindrom se întâlnește relativ rar, însă este destul de grav și mai des se manifestă la copii. Având în vedere faptul că mutismul cerebelar se asociază cu alte semne patologice, mulți autori preferă termenul de *sindrom al fosei posterioare*.

Încă din anii Primului Razboi Mondial de Holmes G. a descris [Holmes, 1917] 40 de cazuri de lezare a cerebelului, printre care afectarea unei emisfere cerebeloase provoca dereglări ale vorbirii în formă de monotonie și încetinire; afectarea vermisului agrava semnele patologice ale vorbirii, iar afectarea bilaterală a emisferelor cerebelare conducea la dereglări grave sau la dispariția vorbirii.

În literatură s-a acumulat un material bogat referitor la diferite aspecte clinice și etiopatogenice ale mutismului cerebelar, însă până în prezent această problemă este marcată de multe aspecte contradictorii.

De Smet H.J. și colaboratorii [De Smet et al., 2007] evidențiază semnele caracteristice pentru mutismul cerebelar: mutismul apare după lezarea țesutului cerebelar; mutismul de obicei apare peste un interval scurt (1-2 zile) după intervențiile neurochirurgicale; mutismul durează câteva zile, săptămâni sau câteva luni; după perioada de mutism poate apărea disartria severă, care treptat diminuează timp de 1-6 luni sau poate persista și o perioadă mai mare; mutismul este frecvent asociat de alte semne patologice psihoneurologice.

Mutismul apare în 32% cazuri în perioada postoperatorie și durează până la 90 de zile (în medie 15,6 zile), uneori poate dura până la 10 luni [Orlov, Zentani, 2001]. Au fost descrise cazuri de mutism cerebelar cu o durată de 2,5-7 ani după intervenția chirurgicală [Steinbok et al., 2003]. Conform altor date [Kotil et al., 2008; Pollack et al., 1995; Recate et al., 1985], frecvența mutismului cerebelos este de 10-25%. Sindromul de mutism cerebelar a fost depistat în 24% cazuri din 450 copii investigați, însă manifestările lui erau de diferită gravitate: forma severă în 43%, moderată – 49% și ușoară în 8% [Turqut, 2008].

Analizând frecvența mutismului cerebelar în diferite patologii (199 cazuri), s-a stabilit apariția lui în 98,5% cazuri la bolnavii cu tumori cerebelare (dintre care în 68,9% cazuri la bolnavii cu meduloblastom, 20,9% – astrocitom și 10,2% – epindimom), 1% în malformații arteriovenoase și 0,5% în hematoame [De Smet et al., 2007].

S-au sistematizat unele particularități ale acestui sindrom: apare la copii până la vârsta de 10-15 ani; se manifestă prin mutism, care se transformă în disartrie (dereglări articulatorii, foneme prelungite, intervale mari sau neregulate între sunete și cuvinte, vorbire încetinită cu elemente de explozie verbală etc.). Pe lângă prezența mutismului (simptomul central), se evidențiază schimbări în sfera emoțională și comportamentală, uneori cu elemente de autism sau iritabilitate. Aceste semne în formă mai pronunțată pot persista câteva zile, săptămâni sau chiar câteva luni [Frank et al., 2006, 2007].

Sunt descrise două variante de mutism postoperator în procesele expansive cerebelare [Riva, Giorgi, 2001; Van Dongen et al., 1994]. Prima variantă apare în urma

intervenției chirurgicale în regiunea fosei posterioare cu afectarea bilaterală a fibrelor dento-talamice sau celulelor sale originale. Acest tip de mutism are o durată variabilă cu restabilire relativ rapidă și completă. A doua variantă apare ca rezultat al afectării nu numai a fibrelor din vermis și nucleele lui, dar și al lezării parțiale a emisferei cerebelare drepte. În acest caz, după faza mutismului, vorbirea evoluează într-o formă agramaticală, cu capacitatea intactă de înțelegere. Caracterul vorbirii în asemenea cazuri era similar cu defectele de vorbire care apar în leziunile frontale. Ameliorarea vorbirii este mult mai înceată și sunt prezente semne de dereglare frontală, cum ar fi deficiența flexibilității gândirii, capacității de soluționare a problemelor. În aceste cazuri, emisfera cerebelară dreaptă, fiind conectată cu emisfera cerebrală stângă și în special cu ariile frontale asociative, poate fi responsabilă de deficitul complex de limbaj similar cu limbajul agramatical.

S-a stabilit că mutismul se asociază cu prezența ataxiei cerebeloase, putând persista în aceste cazuri o durată foarte mare (până la 2,5 ani) [Steinbok et al., 2003]. Cea mai frecventă asociere a mutismului este cu ataxia și labilitatea emoțională [Ferrante, 1990; Kotil et al., 2008; Pollack et al., 1995; Turqut, 2008; Van Dongen et al., 1994]. În perioada postoperatorie mutismul cerebelar se poate asocia, pe lângă ataxie, cu pareza nervilor cranieni (în special facial și oculomotor), sindroame bulbare, hipertenzie intracraniană, hemipareză, tremur, sindrom astenic.

Cauzele acestui sindrom se presupun a fi de genază atât cerebeloasă, cât și extra-cerebeloasă: afectarea cortexului cerebral, edem al trunchiului cerebral, hipertenzie intracraniană, compresie a structurilor cerebrale etc. [Gordon, 1996; Marien et al., 1996; Murdoch, Hudson-Tennent, 1994; Van Dongen et al., 1994]. Apariția mutismului peste 1-3 zile după intervențiile neurochirurgicale este un argument în favoarea ipotezei privind rolul edemului perifocal. Conform acestei ipoteze, structurile cerebrale care participă la apariția mutismului pot fi localizate în afara ariei de traumatizare chirurgicală și sunt implicate datorită edemului (zonele pedunculilor cerebeloși mijlocii) [Pollack et al., 1995].

La început explicațiile fenomenului de mutism se bazau pe apariția ataxiei și dereglărilor limbajului articulat. După cum s-a observat, însă, ulterior, la acești pacienți sunt prezente nu numai probleme lingvistice, dar și cognitive. Pornind de la aceste observații, s-a presupus existența unui sistem neuronal care conectează structurile cerebeloase cu alte structuri cerebrale, în special cu zonele frontale [Prats-Vinas, 2000].

În ultimii ani o importanță mai mare în apariția mutismului se atribuie vermisului și structurilor mediane ale emisferelor cerebelare (în special a nucleilor dințați). S-a evidențiat că incizia chirurgicală a liniei mediane a cerebelului poate provoca mai frecvent sindromul de mutism cerebelar [Daniel et al., 2005; Liu et al., 1998; Siffert et al., 2000]. Mutismul este explicat ca urmare a afectării (ischemie, edem etc.) nucleilor dințați și căilor dentato-talamo-corticale și/sau dentato-rubro-corticale [Kotil et al., 2008]. S-a stabilit că localizarea tumorii în regiunea vermisului provoacă mutism nu în urma lezării vermisului ca atare, dar a leziunii bilaterale a conexiunilor dentato-

talamo-corticale și acțiunii nocive asupra formației reticulate a trunchiului cerebral [Buklina et al., 2009]. Unii autori consideră că mutismul cerebelar apare în cazul afectării bilaterale a nucleilor dințați [Kusano et al., 2006]. Sub acest aspect prezintă interes conceptul evoluției filogenetice a cerebelului elaborat în anul 1986 de Leiner H.C. și colaboratorii [Leiner et al., 1986], conform căruia unele structuri cerebelare (în special nucleii dințați) în filogeneză se dezvoltă paralel cu zonele corticocerebrale, implicate în realizarea funcțiilor cognitive și verbale. Alți autori ajung la concluzia că mutismul este un rezultat nu atât al afectării unor structuri anatomice concrete, cât al proceselor de deconectare aferentă/eferentă a structurilor cerebelare cu alte structuri cerebrale [Orlov, Zentani, 2001]. Pe de altă parte, se argumentează ipoteza, conform căreia un rol important în apariția sindromului de mutism cerebelar are afectarea trunchiului cerebral (rostral de *medulla oblongata* și caudal de mezencefal). S-a evidențiat o corelare directă pozitivă a mutismului cu afectarea trunchiului cerebral. În aceste cazuri se recomandă să fie realizate în măsura posibilității intervențiile chirurgicale mai puțin radicale [Turqut, 2008].

Alți autori explică fenomenul mutismului ca o variantă mai pronunțată a disartriei – anartria [Ackermann, Ziegler, 1994; Van Calenbergh et al., 1995], cu modificări patologice ale fluxului aferent/eferent și implicarea nucleului dințat [Ozimek et al., 2004]. Observațiile de lungă durată au evidențiat că disartria după perioada de mutism a apărut în 98,8% cazuri și numai în 1,2% mutismul nu a fost urmat de disartrie [Ozimek et al., 2004]. În alte investigații absența fenomenului de disartrie după perioada mutismului la copii cu leziuni cerebelare a fost evidențiată în 28,6% cazuri [Ersahin et al., 1996], 10,3% [Turqut, 2008], 9,4% [Ildan et al., 2002]. Absența disartriei se explică prin păstrarea intactă a proiecțiilor cerebello-talamo-corticale [De Smet et al., 2007]. Pe de altă parte, se consideră că mutismul este o problemă predominant lingvistică – după perioada mutismului apare o perioadă cu agramatisme, însă fără semne de disartrie [Riva, 1998, 2000]. Se argumentează și rolul dereglării conexiunilor dintre nucleii cerebeloși și zonele Broka [Orlov, Zentani, 2001].

Un studiu special al mutismului a evidențiat factorii de risc [Kotil et al., 2008; Orlov, Zentani, 2001]: tipul tumorii (mutismul a apărut în 30% cazuri de meduloblastom și 33% de astrocitom); localizarea mediană a tumorii (mutismul apare de 6,7 ori mai frecvent în localizarea mediană față de afectarea emisferelor); localizarea mediană a tumorii în limitele fosei posterioare și afectarea trunchiului cerebral (la copii cu procese expansive cerebelare cu mutism în 78,1% cazuri s-a depistat afectarea trunchiului cerebral, iar în 21,9% cazuri tumoarea avea o localizare mediană); incizia vermisului (în special pe linia mediană); mărimea tumorii mai mare de 5 cm. Însă unii autori nu au depistat corelații între volumul tumorii, modul inciziei operatorii și apariția mutismului [Pollack et al., 1995].

Ipotezele principale referitoare la cauzele mutismului cerebelar pot fi sistematizate în felul următor [De Smet et al., 2007; Ferrante et al., 1990; Fraioli, Guidetti, 1975; Siegfried et al., 1970]: 1) spasmul vaselor sangvine în perioada postoperatorie cu apariția ischemiei cerebelare și a structurilor trunchiului cerebral; 2) edemul în pe-



rioada postoperatorie; 3) disfuncția grupelor celulare dopaminergice mezencefalice A9 și A10 și a formației reticulate ascendente; 4) eliberarea patologică a substanțelor neurotrope în zona cerebelară lezată; 5) compresia/decompresia structurilor cerebelare și a trunchiului cerebral; 6) lezarea bilaterală a nucleilor dinți și interpositus ori a căilor aferente/eferente cu implicarea acestor nuclee; 7) disfuncția sau alterarea conexiunilor neuronale cerebello-cerebrale implicate în funcțiile verbale (mutismul s-a observat la bolnavii cu boala Parkinson după talamotomie bilaterală; au fost descrise cazuri de mutism după realizarea operațiilor cu lezarea bilaterală a nucleilor dinți la bolnavii cu sindroame diskinetice); 8) dereglarea circulației lichidului cefalorahidian; 9) apariția proceselor inflamatorii în perioada postoperatorie (meningite etc.); 10) factorul psihoemoțional și stresul posttraumatic.

Mutismul a fost înregistrat nu numai în perioada postoperatorie la bolnavii cu tumori cerebelare, dar și la bolnavii cu alte afecțiuni cerebelare. În literatură este descris un caz de cerebelită virală la o fetiță dreptace, a cărei dezvoltare cognitivă și verbală a fost absolut normală până la afecțiune [Riva, 1998]. După faza acută a maladiei ea a devenit practic mută și a rămas în această stare pentru multe zile. După trei săptămâni capacitatea de a înțelege limbajul verbal contextual s-a ameliorat, ea a început să producă cuvinte izolate afonice. După o lună pacienta și-a restabilit parțial o parte din capacitatea de a produce sunete și cuvinte, dar limbajul ei rămânea foarte sărac, telegrafic. În timp ce nivelul său de inteligență rămânea în limitele normei, ea era practic incapabilă de a asambla simbolurile verbale în propoziție, memoria verbală era foarte dereglată. Testele de execuție le eșua sau le efectua foarte prost, fapt ce demonstrează hipofuncția lobilor frontali. Acest tablou clinic a persistat pe parcursul a trei ani de la afecțiunea suportată (monitorizarea de autor continuă). Acest caz se explică prin lezarea conexiunilor cerebello-frontale.

#### 6) *Sindromul cognitiv psihotic*

În ultimii ani se studiază rolul cerebelului în patogeneza unor tulburări psihiatrice cum ar fi depresia, psihoza maniaco-depresivă, schizofrenia etc. Un argument important în favoarea rolului cerebelului este apariția psihozelor și simptomelor psihiatrice grave de tip frontal în debutul multor boli cerebeloase [Harpreet, 2005]. Tulburările psihiatrice în cadrul afecțiunilor cerebelare se manifestă alături de deficite cognitive prin diferite dereglări afective, halucinații [Demetriades, Bhangoo, 2009]. La bolnavii cu afectarea cerebelului pot apărea tulburări grave ale comportamentului, gândirii și afectivității, de care bolnavul nu este conștient și care uneori impun izolarea acestuia de mediul social. Pentru unii bolnavi cerebeloși este caracteristică disocierea funcțiilor psihice și pierderea contactului cu realitatea, semne patologice prezente în schizofrenie. S-a demonstrat că dereglările multiple cognitive și psihoemoționale în cadrul schizofreniei se asociază cu diferite modificări morfologice cerebelare, alături de hipoactivitate fronto-talamo-cerebelară [Andreasen et al., 1996].

A fost evidențiată o corelare între gradul de dereglare a funcțiilor cognitive, nivelul depresiei și afectarea cerebelului [Cecil et al., 2003; Hamilton et al., 1983; Jurjus et al., 1994; Leroi et al., 2002]. Pe de altă parte, există și o corelare între gravitatea,

frecvența acceselor de manie și gradul de atrofie a vermisului [Konarski et al., 2005; Mills et al., 2005]. Agenezia cerebelului a fost depistată în multe boli psihice, cum ar fi schizofrenia, boala maniaco-depresivă, diferite forme de demență.

Sindromul cognitiv psihotic poate să apară la bolnavii cu tumori cerebelare – în practica noastră a fost evidențiat un caz cu psihoză la copil în vârstă de 14 ani cu afectarea vermisului. În literatură sunt descrise cazuri unice de psihoză cerebelară peste mai mulți ani după înlăturarea tumorilor cerebelare [Schmahmann et al., 2007]. Aceste psihoze se caracterizează prin evoluția lentă, progresivă a dereglărilor de comportament (autism sau agresivitate), a dereglărilor afective (depresie, anxietate) în asocieră cu tulburări obsesive, ritualuri stereotipice. Aceste persoane nu puteau continua studiile sau activitatea profesională din cauza dereglărilor cognitive și comportamentale. Tabloul clinic se caracterizează prin tulburări profunde ale personalității cu semne de afectare a rețelei cerebello-frontale (sindrom disexecutiv, apatic sau dezinhibiție). Periodic starea se agravează, fiind însoțită de apariția ideilor obsesive și paranoide. Acești pacienți nu au suferit de alte maladii în afară de afectarea cerebelului, examenul neurologic și somato-visceral nu a evidențiat alte patologii importante, care ar putea provoca apariția dereglărilor psihotice.

În unele cazuri, la bolnavii cu procese expansive cerebelare distrucția chirurgicală a porțiunii inferioare a vermisului provoacă dereglări psihotice, cu nestăpânire, dereglări ale limbajului cu fraze telegrafice, rupte din context, adeseori exprimate sub formă de ecou, repetarea unor cuvinte într-o manieră de cântec, folosirea cuvintelor obscene, ceea ce nu era caracteristic până la intervenția chirurgicală. După 4-5 săptămâni starea psihoemoțională a pacienților se ameliorează considerabil, dar persista limbajul sărac și retardul în comparație cu norma [Riva, Giorgi, 2000].

A fost descris un caz de apariție a simptomelor de manie, delir și catatonie la bolnav cu accident cerebrovascular (cerebelul, puntea), care au avut un regres destul de rapid sub influența tratamentului cu aplicarea neurolepticelor [Bobo et al., 2009].

La bolnavii cu psihoze (schizofrenie, depresie) aplicarea magnetoencefalografiei a evidențiat disfuncții cerebelare, în special cu implicarea emisferei cerebelare drepte [Wilson et al., 2009]. Autorii consideră că emisfera cerebelară dreaptă este una din verigile principale implicate în disfuncția circuitului neuronal cortico-talamo-cerebello-talamo-cortical la bolnavii cu psihoze.

La bolnavii cu schizofrenie, pe lângă semne de anomalii ale cerebelului, a fost depistată dismetria cognitivă – o disconectare a sferei afective și cognitive, numită de Andreasen N.C. *disconnectivity syndrome* [Andreasen, 1999]. În baza metodelor de neurovizualizare au fost demonstrate modificări anatomice în substanța albă a pedunculilor cerebeloși mijlocii (*brachium pontis*) [Okugawa et al., 2002, 2005]. Modificările cerebelului în cazul schizofreniei au fost constatate și la adolescenți [James et al., 2004]. Morfometria cerebelului a evidențiat la bolnavii cu schizofrenie o micșorare evidentă a vermisului față de emisferile cerebeloase [Ichimiya et al., 2001; Okugawa et al., 2003]. Aplicând metodele MRI la acești bolnavi, s-au depistat semne clare de atrofie cerebelară [Ichimiya et al., 2001]. În unele cazuri a fost relevată

atrofia emisferei cerebelare contralaterale de emisfera cerebrală atrofiată [Konarski et al., 2005]. La bolnavii cu schizofrenie s-au înregistrat devieri ale raportului relativ al substanței cenușii și albe în regiunea vermisului cerebelar [Lawyer et al., 2009]. Alți autori [Premkumar et al., 2009] au depistat modificarea volumului substanței cenușii în cerebel în regiunea lobulilor VII din dreapta și crus I la bolnavii cu psihoză schizofrenică. Unii autori au constatat o mărire considerabilă a volumului vermisului la bolnavii cu schizofrenie [Levitt et al., 1999], fenomen pe care îl explică prin anomalii de dezvoltare sau ca urmare a efectului de administrare a neurolepticelor pe parcursul unei perioade lungi. S-a demonstrat că eficacitatea tratamentului la bolnavii cu schizofrenie depinde de starea funcțională a rețelei neuronale cerebel-cortexul prefrontal dorsolateral [Kumari et al., 2009].

Apare întrebarea: care este baza neurofiziologică comună a dereglărilor cognitive cerebelare (de la sindrom cognitiv subclinic până la cel psihotic)? Una din explicații are la bază rolul cerebelului în convergența fluxurilor informaționale cu menținerea nivelului optimal al proceselor neuronale care determină motivația, procesele psihoemoționale, cognitive și comportamentale. Pentru explicarea acestor fenomene s-a propus ipoteza *universal cerebellar transform* [Schmahmann, 2000]. Pornind de la această ipoteză, ar trebui să existe și o disfuncție cerebelară universală – *universal cerebellar impairment*. În calitate de afectare cerebelară universală s-a propus fenomenul de dismetrie [Schmahmann et al., 2007], care se poate manifesta în sferele sensoriomotorie, afectiv-comportamentală și cognitivă. În afectarea ariilor motorii dismetria se manifestă prin ataxie, semne patologice motorii ale globilor oculari, patologia vorbirii (inclusiv funcționarea dismetrică a coardelor vocale) sau a echilibrului. În afectarea zonelor emisferiale cerebelare nonmotorii dereglarea atenției este interpretată ca „dismetria atenției”, „ataxia atenției” [Haarmeier, Thier, 2007]; dereglarea gândirii se manifestă prin „dismetria gândirii”, „dismetria cognitivă” [Andreasen et al., 1995]. În afectarea structurilor mediale ale cerebelului și cerebelului limbic dismetria se manifestă prin dereglări emoționale de diferită polaritate și intensitate.

În afară de cele expuse, se poate constata că sindroamele cognitive analizate se pot manifesta atât sub semnul pozitiv (hipermetric), cât și sub semnul negativ (hipometric). Specificul dereglărilor cognitive apare în urma afectării preponderente a unor sau altor structuri sau sisteme neuronale cerebrale. Psihologul Lurîa A. [Lurîa, 1971, 1973] a evidențiat trei blocuri, care participă la realizarea funcțiilor psihice superioare: 1) blocul energetic (structurile subcorticale și trunchiulare); 2) blocul de percepție și prelucrare a informației (regiunile asociative ale creierului); 3) blocul de programare (diferite structuri cerebrale cu locul central al lobilor frontali).

Pentru un diagnostic efectiv al dereglărilor cognitive-afective în afecțiunile cerebelare este necesară alegerea adecvată a metodelor (testelor) neuropsihologice în corelare cu un diagnostic clinic bazat pe evidențierea particularităților psihoemoționale și cognitive.

Una din tehnologiile moderne pentru diagnosticul neuropsihologic al deficitului cerebral minimal a fost elaborată în cadrul Institutului de Psihoneurologie „V.M. Beh-

terev" (Rusia) în colaborare cu psihiatrii și psihologii americani (școala medicală Harvard) [Gurvits et al., 2002; Tarhan et al., 2003, 2008].

Experiența noastră acumulată în procesul diagnosticului dereglărilor cognitiv-afective la copii cu procese tumorale cerebelare a evidențiat necesitatea de investigație cel puțin sub trei aspecte: 1) funcțiile executive (legate de rețeaua cerebelo-frontală); 2) funcțiile vizual-spațiale (legate de rețeaua „cerebel-sfera vizuală largă”, care include zonele parieto-occipitale și temporo-occipitale); 3) funcțiile psihoemoționale legate de rețeaua cerebelo-cerebrală emoțioasă/antiemoțioasă.

Aproximativ o treime din cortexul creierului uman este localizată în lobii frontali. Termenul *sindromul lobului frontal* se referă la afectarea a trei componente ale lobilor frontali, și anume – prefrontal dorsolateral, prefrontal medial și orbitofrontal. Aceste arii împreună cu alte structuri ale creierului formează o rețea prefrontală întinsă ce coordonează realizarea funcțiilor cognitive și comportamentului uman. Se știe că cele mai mari leziuni prefrontale bilaterale pot lăsa intacte toate funcțiile senzoriale, motorii și cognitive de bază, determinând în același timp alterări izolate, dar dramatice ale personalității și comportamentului [Luria, 1971, 1973; Marsel Mesulam, 2003]. Principalele manifestări neuropsihologice și comportamentale în leziunile cortexului frontal sunt apatia, dispoziția tristă, indiferența afectivă (tip apatico-abulic); comportamentul impulsiv, dezinhibat, tendința pentru calambururi, egocentrism, uneori comportament maniacal, hipersexual (tip moriatic); deficiența mecanismului de autocontrol al mișcărilor motorii; comportament de imitare și utilizare (pacienții imită gesturile examinatorului și au tendința de a apuca și de a folosi obiectele care le sunt prezentate, fără să li se ceară acest lucru); tulburări de atenție, memorie și învățare; deficit al gândirii abstracte; dereglarea funcțiilor executive, de planificare și control al activității psihice; afazie motorie în urma leziunii ariei Broca; tulburări ale comportamentului vizual (pierderea capacității de a menține mișcările voluntare ale privirii în urma unei comenzi verbale) [Gherman et al., 2003]. La acești bolnavi este posibilă și pierderea unilaterală a mirosului, alături de tulburările vegetative. Datorită conexiunilor larg răspândite cu alte regiuni ale creierului, un rol esențial al rețelei prefrontale este de a funcționa ca integrator sau coordonator al altor rețele. Marea majoritate a pacienților cu diagnosticul clinic de sindrom de lob frontal tind să prezinte leziuni care nu implică cortexul prefrontal, ci componentele subcorticale ale rețelei prefrontale sau conexiunile sale cu alte părți ale creierului. Pentru a evita situația paradoxală de a diagnostica un *sindrom de lob frontal* la un pacient ce nu are nici un simptom de boală a cortexului frontal, se recomandă folosirea termenului diagnostic de *sindrom de rețea prefrontală*, subînțelegându-se faptul că leziunile cauzatoare pot fi localizate oriunde în această rețea întinsă [Marsel Mesulam, 2003].

Sindromul cognitiv-afectiv la copii cu procese expansive cerebeloase are multe semne comune cu tabloul clinic în afectarea lobilor frontali [Duggal, 2005; Levisohn et al., 2000]. Semne psihoemoționale și psihomotorii frontale au fost depistate în 77% cazuri în tumori ale cerebelului [Maryniak et al., 2005]. Analiza sindromului cognitiv-afectiv la copii cu procese expansive cerebeloase a evidențiat următoarea frecvență a

dereglărilor [Levisohn et al., 2000]: deficit lingval – 37%, asocierea deficitului lingval cu dereglarea funcțiilor vizual-spațiale – 16 %; deficit al memoriei verbale – 33%, dereglarea mișcărilor motorii fine – 74%.

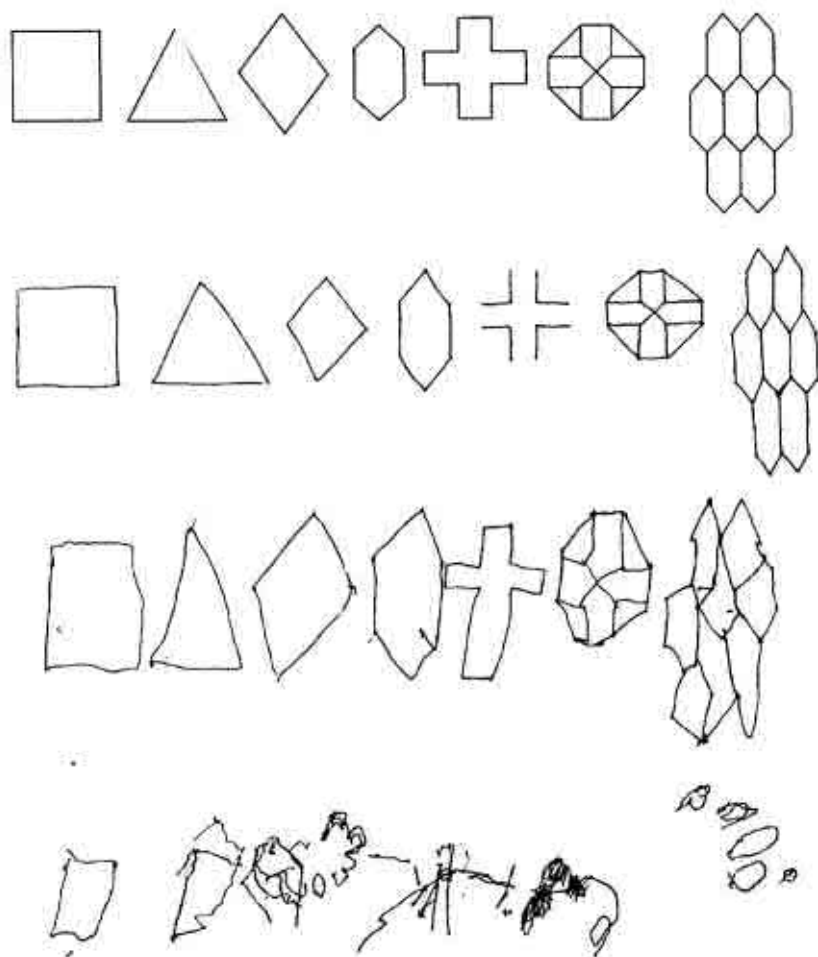
Investigațiile moderne au demonstrat că sindromul lobului frontal cu dereglarea funcțiilor executive (controlului executiv) nu este caracteristic numai pentru afectarea regiunii frontale propriu-zise, ci se poate manifesta și în afectarea altor structuri cerebrale, inclusiv a cerebelului [Belebaum, Daum, 2007]. Cerebelul are conexiuni strânse cu lobi frontalii, în special cu partea laterală a cortexului prefrontal, ceea ce confirmă influența cerebelului asupra funcțiilor legate de aceste regiuni [Dănăilă, Golu, 2006; Luria, 1973].

Investigațiile noastre au evidențiat importanța diagnostică a dereglărilor funcțiilor de recunoaștere vizuală la bolnavii cerebeloși. Noțiunea de „sferă vizuală largă” (aproximativ 30% din toată suprafața cortexului cerebral cu includerea zonelor occipitale, parietale și temporale, care participă la prelucrarea informației vizuale) a creierului uman a apărut încă la începutul secolului XX [De Renzi, 2000; Springer, Deutsch, 1981]. În timp ce zonele occipitale sunt responsabile de primirea directă a informației, regiunile temporale și parietale sunt legate de prelucrarea asociativă a acestei informații – *gândirea vizuală* [Fokin et al., 2009].

Pentru a evidenția dereglările „sferei vizuale largi” se pot aplica diferite teste neuropsihologice (clasificare/excludere vizuală a obiectelor, ignorarea lipsei detaliilor vizuale, operații logico-gramaticale spațiale, copierea figurilor etc.). De exemplu, în fig. 26 sunt redată câteva variante ale testului Kugler (copierea figurilor geometrice) la copii cu diferite sindroame cognitive. Interpretarea acestor rezultate, ca și a altor teste neuropsihologice, se realizează în mod obligatoriu în asociere cu tabloul clinic și rezultatele investigațiilor paraclinice.

După cum se știe, funcțiile cognitive se află într-o legătură foarte strânsă cu starea psihoemoțională a bolnavilor. Experiența noastră a demonstrat că în procesul diagnosticului dereglărilor cognitive la bolnavii cerebeloși este necesară evidențierea particularităților sferei psihoemoționale. Determinarea nivelului de nervozitate, depresie, anxietate, astenie și altor dereglări psihoemoționale permite o interpretare adecvată a rezultatelor atât în plan diagnostic, cât și terapeutic. Investigațiile au evidențiat că în afectarea vermisului mai mult suferă emoțiile „primitive” mai „vechi” sub aspect evolutiv (frica etc.), iar în afectarea emisferelor suferă mai evident emoțiile mai „tînere” cu funcții adaptive (optimism/pesimism etc.).

Semne de astenie sunt prezente în lezarea diferitor structuri cerebelare, cu predominarea acestui simptom la bolnavii cu lezarea vermisului, ceea ce poate fi explicat prin conexiunile neuronale ale vermisului cu structurile trunchiului cerebral, formația reticulată etc.



**Figura 26.** Exemple de executare a testului Kugler la copii cu tumori cerebelare.

Sunt prezentate (în ordinea descendentă) figurile copiate de copii sănătoși (etalon); în sindromul cognitiv subclinic (afectarea emisferei cerebelare drepte); în sindromul cognitiv neurotic (afectarea emisferei cerebelare stângi) și sindromul cognitiv psihotic (afectarea vermisului).

Analiza integrală a rezultatelor obținute oferă posibilitatea de a evidenția unele metode neuropsihologice de investigație, care sunt mai informative în funcție de structurile cerebelare lezate (studiul se bazează pe un lot de 36 de pacienți; analiza ulterioară a materialului mai vast sub acest aspect, evident, va introduce unele rectificări) (tab. 3).

După cum se vede din tab. 3, unele funcții cognitive sunt dereglate preponderent în afectarea vermisului (nervozitate, frică/anxietate, astenie); afectarea emisferei

cerebelare drepte (memoria audioverbală de scurtă durată, fluența verbală, identificarea fonemelor cu limitarea articulației verbale interne, înțelegerea și transpunerea în acțiune a construcțiilor logico-gramaticale, copierea figurilor); afectarea emisferei cerebelare stângi (reproducerea ritmului, memoria vizuală de scurtă durată, desenarea figurilor, ignorarea lipsei detaliilor vizuale).

Tabelul 3

**Importanța diagnostică relativă a investigațiilor neuropsihologice  
în funcție de structurile lezate la copii cu tumori cerebelare**

Teste neuropsihologice	Structurile cerebelare lezate		
	Emisfera dreaptă	Vermis	Emisfera stângă
Inițierea activității psihice	+	++	+
Programarea activității psihice	+	+	+
Controlul activității psihice	++	+	+
Gândirea-conceptualizarea	+	±	+
Viteza gândirii	++	++	+
Eficacitatea comutării atenției (testul Șulte)	+++	++	+++
Memoria audio-verbală de scurtă durată	+++	+	±
Reproducerea ritmului	+	±	+++
Memoria vizuală de scurtă durată (figuri geometrice neverbalizate)	±	±	+++
Fluența verbală	+++	+	+
Identificarea fonemelor cu limitarea articulației verbale interne	+++	+	+
Înțelegerea și transpunerea în acțiune a construcțiilor logico-gramaticale	+++	±	+
Copierea figurilor (testul Kugler)	+++	+	+
Clasificarea/excluderea vizuală a figurilor	+	±	±
Desenarea figurilor	+	+	+++
Ignorarea lipsei detaliilor vizuale	+	±	+++
Gnozisul vizual (test Luria I)	+++	+	+++
Coordonarea reciprocă (membre superioare)	+++	++	+++
Nervozitate	+	+++	++
Frică/anxietate	+	+++	++
Pesimism/optimism	+	+	++
Astenie/energizare	+	+++	+

Notă: importanța diagnostică relativă foarte mică (±), mică (+), medie (++), mare (+++).

Unele teste neuropsihologice sunt patologice în afectarea ambelor emisfere cerebelare (eficacitatea comutării atenției, gnozisul vizual, coordonarea reciprocă a membrilor superioare) [Lacusta, Litovcenco, 2010].

Evident că testele neuropsihologice au un caracter relativ și limitat; ele nu întotdeauna permit stabilirea diagnosticului diferențial precis, însă ne oferă o imagine foarte exactă a deficitului global al unei funcții psihice, a mărimii abaterii de la media normală [Dănăilă, Golu, 2006].

Dacă analizăm valoarea metodelor diagnostice în continuumul sindroamelor cognitive, atunci se poate constata că importanța diagnosticului clinic se mărește în direcția de la polul sindromului cognitiv subclinic către polul opus – sindromul cognitiv psihotic, pe când valoarea diagnostică a metodelor neuropsihologice în această direcție se micșorează (tab. 4). Bolnavii cu sindromul cognitiv psihotic au manifestări clinice psihiatrice cu dereglări cognitive profunde specifice patologiei psihotice evidențiate. Testarea neuropsihologică la acești bolnavi are mai mult scopul de a monitoriza specificul dereglărilor cognitive sub aspect cantitativ și calitativ decât scopul diagnosticului ca atare. Alegerea adecvată a testelor neuropsihologice cognitive depinde de structura manifestărilor clinice, de aprecierea subiectică a funcțiilor cognitive din partea persoanei investigate, de caracterul relațiilor interpersonale, capacitatea de îndeplinire a funcțiilor profesionale etc.

În baza analizei clinico-neuropsihologice a copiilor cu tumori cerebelare am evidențiat frecvența variantelor de sindroame cognitive.

Tabelul 4

**Frecvența sindroamelor cognitive la copii cu tumori cerebelare și raportul relativ al structurilor cerebelare lezate și metodelor de diagnostic**

Sindrom cognitiv	Frecvența sindroamelor cognitive	Raportul relativ	
		Structuri afectate	Metode de diagnostic
Subclinic	±	Vms < Emf	Dn >> Dc
Abortiv	++	Vms < Emf	Dn > Dc
Neurotic	+++	Vms ≥ Emf	Dn ≥ Dc
Autistic	++	Vms > Emf	Dn ≤ Dc
Verbal	+	Vms > Emf	Dn < Dc
Psihotic	±	Vms > Emf	Dn << Dc

Notă: Vms – vermis; Emf – emisfere; Dn – diagnostic neuropsihologic; Dc – diagnostic clinic; frecvența foarte rară (±), rară (+), medie (++), mare (+++).



Cel mai frecvent se întâlnește sindromul cognitiv neurotic (44,4% cazuri), iar cel mai rar – sindromul cognitiv psihotic (2,8% cazuri). Afectarea vermisului în toate cazurile se manifestă prin apariția sindromului cognitiv-afectiv (neurotic, autistic sau psihotic), ceea ce susține concepția privind includerea vermisului în componența cerebelului limbic. Se evidențiază o tendință de apariție mai frecventă a sindromului cognitiv subclinic în afectarea emisferei cerebelare stângi (11,1%) față de afectarea emisferei drepte (2,8%). Apariția sindromului cognitiv subclinic în 13,9% cazuri argumentează necesitatea de aplicare a testelor neuropsihologice pentru diagnosticul dereglărilor cognitive la această categorie de pacienți.

## VIII. Localizarea, volumul și lateralizarea afectării cerebelului

### VIII. I. Localizarea și volumul afectării

La bolnavii cu patologii cerebeloase sunt slab studiate particularitățile dereglărilor cognitive și psihoemoționale în funcție de afectarea diferitor structuri cerebeloase. Această problemă apare ca urmare a dificultății diagnostice de separare a gradului de afectare atât a structurilor cerebeloase, cât și afectarea concomitentă a altor structuri cerebrale – aproape întotdeauna în afectarea cerebelului are loc și o implicare importantă a altor structuri (căile aferente și eferente cerebello-cerebrale, arterele cerebeloase care alimentează concomitent cerebelul și alte structuri ale creierului etc.). De exemplu, la bolnavii cu tumori cerebelare este necesară diferențierea prezenței sau absenței semnelor de infiltrare în regiunea ventriculului IV: în cazul absenței semnelor de infiltrare în regiunea ventriculului evidențiem structurile implicate în procesul patologic (vermis; emisfera dreaptă; emisfera stângă; vermis și emisfera dreaptă; vermis și emisfera stângă; vermis și ambele emisfere); în cazul prezenței semnelor de infiltrare în regiunea ventriculului depistăm structurile cerebelare interesate (vermis și ventriculul IV; vermis, emisfera stângă și ventriculul IV; vermis, emisfera dreaptă și ventriculul IV, vermis, ambele emisfere și ventriculul IV).

În funcție de localizarea procesului patologic în structurile cerebelare apar diferite dereglări. În afectarea vermisului apare disartria, vorbirea sacadată sau explozivă, dereglarea coordonării mișcărilor precise ale membrilor în timpul locomoției, dereglări ale balanței și posturii. Procesele expansive cu afectarea vermisului se manifestă prin trei grupe de dereglări: mutism și dereglări ale limbajului (1), dereglări comportamentale (2) și psihoemoționale (3) [Riva, Giorgi, 2000]. În lezarea vermisului se depistează dereglări pronunțate cognitiv-afective [Kim et al., 1994; Schmähmann, 2004].

În afectarea zonei mediale a cerebelului se dereglează procesul de control dinamic al balanței și de modulare a activității musculare ritmice, de asemenea, suferă procesul de reglare a tonusului extensorilor [Morton, Bastian, 2007].

În afectarea zonelor intermediare ale emisferelor cerebeloase deficitalele motorii sunt mai puțin exprimate comparativ cu afectarea zonelor mediale [Thach et al., 1992]. La acești bolnavi mai puțin este afectat controlul posturii, însă mai sever este dereglată activitatea mușchilor perechi (agoniști/antagoniști) în procesul realizării mișcărilor precise.

În afectarea zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase are loc dereglarea procesului de planificare și ajustare a patternului locomotor la condițiile mediului înconjurător, sunt dereglate precizia și viteza de realizare a mișcărilor. Lezarea nucleului dințat sau a cortexului care îl acoperă produce dereglări în procesul de inițiere și ter-

minare a mișcărilor, tremur la sfârșitul mișcării, dereglări în coordonarea mișcărilor poliarticulare, dereglări ale mișcărilor spațiale și fine ale mâinii și degetelor [Dănăilă, Golu, 2006]. S-a demonstrat că părțile laterale ale cerebelului, nucleii dințați sunt în conexiuni neuronale cu zonele asociative ale cortexului cerebral și afectarea lor duce la apariția dereglărilor psihice și cognitive [Schmahmann, 1991]. La copii cu tumori ale fosei posterioare s-a constatat că gradul de dereglare a funcțiilor cognitive corela cu afectarea nucleilor dințați [Puget et al., 2009].

O metaanaliză a rezultatelor fMRI referitoare la topografia funcțională a cerebelului a evidențiat că în procesul sarcinilor sensoriomotorii are loc activarea preponderentă a lobulilor V și VI cu mici focare de activare și în lobulul VII, VIII; sarcinile motorii se asociază cu activarea preponderentă VIII A/B, iar cele somatosensorii – VIII B; funcțiile verbale și memoria de lucru – lobulul VI și crus I; funcțiile spațiale – lobulul VI; funcțiile executive – lobulii VI, crus I și VII B; funcțiile emoționale – lobulii VI, crus I și VII [Stoodley, Schmahmann, 2009].

Unii autori consideră că actualmente nu există date și argumente suficiente care ar confirma apariția dereglărilor atenției, funcțiilor vizual-spațiale, limbajului și altor dereglări în legătură cu afectarea izolată anume a structurilor cerebeloase [Frank et al., 2007]. Un argument în favoarea celor spuse este dinamica pozitivă a semnelor patologice la bolnavii cerebeloși în procesul tratamentului. În acest sens a fost descris un caz de gangliogliom cu un chist enorm în emisfera cerebelară cu predominarea în tabloul clinic a cefaleei, ataxiei și dereglărilor cognitive, care au diminuat considerabil după intervenția chirurgicală, deși era vorba despre o lezare severă a emisferei cerebelare [Tokunaga et al., 2008]. Alți autori descriu un caz de glioblastom multiform cu afectarea ambelor emisfere cerebeloase la o persoană în vârstă de 69 de ani [Lobao et al., 2008]. Cu toate că fusese afectat grav după operația chirurgicală, radio- și chimioterapie, pacientul a demonstrat o restabilire destul de satisfăcătoare a funcțiilor motorii și cognitive. În aceste cazuri se vede clar că legătura dintre afectarea structurilor cerebeloase și tabloul clinic nu este simplă. Un alt exemplu – la pacienți cu ataxie cerebeloasă cronică a fost depistat în serul sanguin și lichidul cerebrospinal un titru înalt al anticorpilor la decarboxilaza acidului glutamic (GAD-Ab) [Vianello et al., 2003]. Aplicarea la acești pacienți a tratamentului imunomodulator a provocat o reducere considerabilă a semnelor de ataxie, cu toate că erau prezente în continuare modificările patologice în structurile cerebelului.

Un alt factor neelucidat este hipertensiya intracraniană. Se știe că în unele procese patologice cerebelare apare o creștere considerabilă a hipertensiei intracraniene. S-a demonstrat că există o corelare între gradul de hidrocefalie la copii și dereglările vizual-spațiale [Arsen et al., 2004]. La bolnavii cu cerebelită acută au fost depistate semne de ataxie cerebeloasă, care au diminuat odată cu diminuarea edemului și hipertensiei intracraniene [Sawaihi, Takada, 2002]. Pe de altă parte, se știe că la copii cu tumori cerebelare tratamentul prin radio- și chimioterapie provoacă dereglări cognitive suplimentare [Grill et al., 2004; Levisohn et al., 2000; Ronning et al., 2005; Scott et al., 2001]. Toate aceste particularități creează dificultăți mari în corelarea gradului de de-

reglare a funcțiilor psihoemoționale și cognitive cu localizarea procesului patologic în diferite structuri cerebelare.

Au fost inițiate studii referitoare la relația dintre structurile cerebeloase afectate și funcțiile cognitive la bolnavii cu hemoragii cerebelare de diferită localizare. Se știe că hemoragiile cerebelare apar în diferite condiții patologice – hipertensie arterială, obstrucția venelor în poziție de rotație forțată a regiunii cervicale, în urma anomaliilor de coagulare a sângelui, în urma edemului, compresiei și traumatizării țesutului nervos în procese expansive supratentoriale, puncției lombare cu eliminarea neadecvată a lichidului cefalorahidian [Brockmann et al., 2005; Brockmann, Christoph, 2006; Konya et al., 2006]. După cum menționează acești autori, prognosticul în hemoragia cerebeloasă depinde de severitatea hemoragiei și vârsta pacientului, însă localizarea hemoragiei este factorul cel mai important, aducând în 10-15% cazuri la deces. În ceea ce privește funcțiile cognitive în diferite perioade după hemoragiile cerebelare, actualmente nu există date suficiente.

Dereglările cognitive sunt mai pronunțate și mai variate în infarct cerebelar, în bazinul arterei cerebeloase posteroinferioare și mai puțin pronunțate în cazul infarctului în bazinul arterelor cerebeloase superioare și anteroinferioare [Zueva, 2003]. De menționat că nu toți autorii susțin această corelație între gradul de dereglare a funcțiilor cognitive și afectarea bazinelor sangvine cerebeloase [Buklina et al., 2009; Neau et al., 2000].

Un aspect studiat insuficient este corelarea volumului de afectare a cerebelului cu funcțiile psihoemoționale și cognitive. La bolnavii cu malformații arteriovenoase cerebelare nu au fost evidențiate diferențe statistic veridice ale deficitului cognitiv în funcție de volumul lezării [Buklina et al., 2009]. Bolnavii cu infarct al cerebelului cu volum mare ( $20-43 \text{ cm}^3$ ) nu prezentau semne clinice pronunțate și aveau un grad minimal de deficit cognitiv. În același timp, bolnavii cu manifestări grave psihice și cognitive aveau un volum de afectare a țesutului cerebelos destul de mic ( $0,2 - 0,5-1,0 \text{ cm}^3$ ) [Zueva, 2003]. Nu este studiată corelarea dintre funcțiile cognitive și volumul lezării cerebelare în cazul hematoamelor – s-a stabilit că hematoamele cu volum de  $20 \text{ cm}^3$  și mai mare produc dereglări severe [Krilov et al., 2005].

Corelarea dintre volumul lezării cerebelare și funcțiile cognitive la bolnavii cu tumori cerebelare este studiată insuficient. La bolnavii cu procese expansive cerebelare s-a evidențiat o corelare statistic concludentă între diametrul maximal al tumorii și următorii indici cognitivi: funcțiile vizual-spațiale ( $r = -0,46$ ), viteza gândirii ( $r = -0,55$ ), memoria verbală ( $r = -0,49$ ), funcțiile executive ( $r = -0,51$ ) [Aarsen et al., 2004].

La copii cu tumori cerebelare ( $n = 36$ ) am studiat corelațiile ( $R_{xy}$ ) dintre diametrul maximal al tumorii, gradul de dereglare a biopotențialelor cerebrale (indexul integral al electroencefalografiei,  $I_{r_{EEG}} = \text{delta} + \text{teta}/\text{alfa} + \text{beta}$ ) și funcțiile cognitive.  $I_{EEG}$  a fost apreciat în derivata Fz.

Au fost obținute următoarele valori ale  $R_{xy}$ :

- volumul tumorii-atenția vizual-spațială:  $-0,26$  ( $p = 0,32$ );
- volumul tumorii-memoria audioverbală de scurtă durată:  $-0,31$  ( $p = 0,24$ );

- volumul tumorii-memoria vizual-spațială de scurtă durată:  $-0,38$  ( $p = 0,18$ );
- volumul tumorii-viteza gândirii:  $-0,34$  ( $p = 0,20$ );
- $I_{EEG}$ -atenția vizual-spațială:  $-0,54$  ( $p = 0,04$ );
- $I_{EEG}$ -memoria audioverbală de scurtă durată:  $-0,56$  ( $p = 0,05$ );
- $I_{EEG}$ -memoria vizual-spațială de scurtă durată:  $-0,65$  ( $p = 0,03$ );
- $I_{EEG}$ -viteza gândirii:  $-0,59$  ( $p = 0,05$ );
- volumul tumorii-  $I_{EEG}$ :  $0,72$  ( $p = 0,001$ ).

Aceste rezultate demonstrează că cele mai pronunțate corelații au fost evidențiate între volumul tumorii și gradul de dereglare a biopotențialelor cerebrale ( $I_{EEG}$ ). Agravarea dereglărilor funcțiilor cognitive este influențată în primul rând de gradul de dezorganizare a biopotențialelor cerebrale, cu predominarea undelor patologice delta și teta. Posibil că volumul tumorilor cerebelare influențează funcțiile cognitive în primul rând prin agravarea dezechilibrului activității bioelectrice cerebrale cu sporirea relativă a undelor lente (delta+teta) față de cele frecvente (alfa+beta).

Studierea corelațiilor dintre masa lezată și funcțiile alterate a condus la concluzia că masa afectată a creierului nu este determinantă în formarea semnelor patologice, dar mai importantă este localizarea lezării în anumite zone funcționale cerebelare.

Pentru elucidarea rolului structurilor cerebelare în procesele cognitive este propice calea analizei comparative a bolnavilor cu afectarea în focar a cerebelului (infarct, tumori) și afectarea difuză (procese degenerative, demielinizante etc.).

## VIII. 2. Lateralizarea afectării

La etapa actuală de dezvoltare a neurologiei cognitive este necesară evidențierea nu numai a locului de afectare a creierului, a volumului lezării, dar și evidențierea particularităților asimetriei morfo-funcționale, care vor contribui la o înțelegere mai profundă a mecanismelor activității neuronale și vor permite elaborarea metodelor de diagnostic și tratament lateralizat. Odată cu apariția metodelor moderne de neurovizualizare, o atenție mare se acordă studierii asimetriei cerebeloase atât la persoanele sănătoase, cât și la bolnavii cu diferite afecțiuni ale sistemului nervos central.

Având în vedere faptul că emisferile cerebelare sunt asimetrice din punct de vedere anatomic [Szeszko et al., 2003; Toga, Thompson, 2003], se aduc argumente în favoarea concepției conform căreia la baza asimetriei cerebelare atât pentru funcțiile motorii, cât și pentru cele nonmotorii stă caracterul și modul de conexiune neuronală a structurilor cerebelare cu diferite structuri cerebrale [Hu et al., 2008].

Aplicând metodele PET, SPECT, fMRI, s-a evidențiat gradul diferit de asimetrie a activității structurilor cerebelare în diferite maladii. De exemplu, în tremurul esențial indexul asimetriei cortexului cerebelar este dreapta > stânga [Louis et al., 2004], iar în boala Alzheimer s-a depistat un grad înalt de asimetrie între diferite regiuni cerebrale și cerebelul contralateral [Hanyu et al., 2006]. Rezultatele sub acest aspect

sunt contradictorii, în primul rând, din cauza aplicării diferitor metode și principii de evidențiere a gradului de asimetrie. Unii autori [Karabekir et al., 2009] au depistat gradul diferit de asimetrie cerebelară la bărbați (volumul structurilor din stânga –  $51,6 \pm 4,17 \text{ cm}^3$ , din dreapta –  $46,5 \pm 4,84 \text{ cm}^3$ ; diferența fiind statistic concludentă,  $p < 0,05$ ); însă la femei asimetria nu era semnificativă (volumul structurilor din stânga –  $52,3 \pm 5,52 \text{ cm}^3$ , din dreapta –  $48,5 \pm 9,56 \text{ cm}^3$ ). Diferențele de volum total ( $\text{cm}^3$ ) ale cerebelului la bărbați și femei nu sunt statistic semnificative, cu unele tendințe de volum mai mare al cerebelului la bărbați:

<i>bărbați</i>	<i>femei</i>	<i>autori</i>
$117,8 \pm 10,7$	$111,8 \pm 8,0$	[Ekinci et al., 2008 ]
$122,0 \pm 16,0$	$104,0 \pm 10,0$	[Escalona et al., 1991]
$126,0 \pm 10,3$	$115,4 \pm 11,3$	[Rhyu et al., 1999]

Unele rezultate privind asimetria funcțională cerebeloasă obținute în baza aplicării metodelor moderne de neurovizualizare (fMRI, PET) au fost sistematizate de Hu D. și coautorii [Hu et al., 2008]:

<i>funcția</i>	<i>asimetria funcțională</i>
Control motor simplu	Ipsilaterală
Control motor complex	Ipsilaterală emisferei dominante
Învățarea motorie	Emisfera stângă
Operații cognitive spațiale	Emisfera stângă
Atenția	Emisfera dreaptă
Limbajul	Emisfera dreaptă
Stimularea tactilă	Nucleul dințat drept
Stimularea auditivă	Contralateral urechii stimulate
Stimularea dureroasă	Ipsilateral
Funcțiile <i>timing</i> -ului	Cerebelul drept, nucleul dințat

Pornind de la doctrina clasică privind rolul cerebelului în procesele motorii, anume aceste funcții au fost studiate la început sub aspectul asimetriei. O leziune cerebeloasă produce tulburări la membrele ipsilaterale. Acest fenomen are loc deoarece căile eferente ale cerebelului se încrucișează și perturbă acțiunea sistemului rubrospinal și corticospinal care, de asemenea, se încrucișează. Fiziologia experimentală a cerebelului a adus multe date noi referitoare la funcțiile diferitor structuri cerebeloase: secționarea unilaterală a *brachium conjunctivum* la maimuțe produce un sindrom similar cu extirparea neocerebelului cu tremur intențional; extirparea unei emisfere cerebeloase la maimuțe ca și la om produce hipotonie ipsilaterală, însă extirparea totală nu va modifica tonusul. În afectarea asimetrică a porțiunilor intermediară și laterală ale cerebelului apare frecvent dezechilibrul lateralizat, de obicei, asociat cu nistagmus asimetric. Analizând fenomenul de lateralizare la 429 de copii cu tumori cerebelare, Artarian A.A. [Artarian, 1979] a evidențiat următoarele: coordonarea mișcărilor în membre este dereglată ipsilateral cu afectarea cerebelului în 29,1% cazuri, contra-

teral în 1,9% cazuri și asocierea bilaterală, cu predominarea contralaterală – în 5,8% cazuri. La acești pacienți hipotonia musculară în 49,5% cazuri se manifestă bilateral, indiferent de lateralizarea afectării, iar în 7,8% cazuri hipotonia predomină contralateral. Tremurul se manifestă în majoritatea cazurilor bilateral (ipsi- și contralateral), în 2,9% cazuri tremurul este prezent numai ipsilateral, iar în 1,5% cazuri – numai contralateral. Interpretarea acestor date trebuie făcută ținând cont de mecanismele neuronale implicate în geneza lor. De exemplu, tremurul cerebelos poate fi explicat atât prin afectarea structurilor cerebeloase, cât și a conexiunilor cu alte structuri cerebrale (extracerebeloase): afectarea nucleilor dințiși sau a pedunculilor superiori, lezarea nucleului roșu, iritarea formației reticulate, lezarea mezencefalului, iritarea neuronilor olivei inferioare [Olney, Aminoff, 2003]. Se presupune că tremurul apare și în urma afectării conexiunilor cerebel-cortex motor – la animale tremurul cerebelos dispărea după extirparea scoarței motorii [Artarian, 1979].

S-a demonstrat existența asimetriei și referitor la discriminarea informației sensoriale [Claeys et al., 2003; Harada et al., 2004; Manto et al., 2006]. Audiostimularea cu frecvența de 40 Hz a evidențiat o activare a ambelor emisfere cerebelare cu predominarea emisferei contralaterale față de urechea stimulată [Pastor et al., 2002]. Studiarea abilităților olfactive la pacienți cu leziuni cerebelare a evidențiat activarea structurilor cerebelare contralaterale față de stimulul olfactiv nazal aplicat unilateral [Mainland et al., 2005]. În alte investigații s-a demonstrat că și la acțiunea stimulilor somatosensorii dureroși are loc activarea bilaterală a cerebelului cu predominarea activării ipsilaterale [Coghill et al., 2001; Hu et al., 2008; Restuccia et al., 2001].

În timpul mișcării degetelor mâinii s-a observat o activare contralaterală a ariei sensoriomotorii cerebrale și ipsilaterale a cerebelului [Sakai et al., 1998; Yan et al., 2006]. Mișcările mâinii nedominante se asociază cu activarea bilaterală a cerebelului [Jancke et al., 1999], fapt care se interpretează ca rezultat al activării rezervelor funcționale ale cerebelului. În susținerea ipotezei referitoare la dominarea cerebelului stâng în realizarea actelor de învățare motorie se aduc date despre predominarea volumului substanței cenușii în cerebelul stâng la interpreții de pian [Gaser, Schlaug, 2003]. S-a evidențiat că pacienții cu afectarea cerebelului stâng îndeplinesc testele motorii la un nivel net inferior față de cei cu afectarea cerebelului drept [Molinari et al., 1997]. Studiile clinico-experimentale au demonstrat existența circuitelor neuronale care sunt implicate în controlul sensoriomotor bimanual: cortexul sensoriomotor, cortexul premotor lateral și medial, cortexul cingulat și cerebelul [Koenke et al., 2004].

O problemă complexă și puțin studiată este asimetria legată de neglectul spațial. În afectarea emisferei cerebrale din dreapta apare neglectul spațial care se manifestă prin semne patologice spațiale din stânga [Karnath et al., 2003]. Se presupune că, având în vedere legăturile contralaterale ale cerebelului cu encefalul, apariția semnelor de neglect spațial din stânga este posibilă în afectarea cerebelului din stânga. Totuși, rezultatele investigațiilor sub acest aspect sunt contradictorii [Hildebrant et al., 2002; Molinari et al., 2004; Neau et al., 2000; Silveri et al., 2001].

Majoritatea autorilor au ajuns la concluzia că dereglările cognitive sunt lateralizate: lezarea emisferei cerebelare drepte duce la dereglări mai pronunțate ale memoriei audioverbale, vorbirii etc., iar afectarea emisferei cerebelare stângi este asociată în primul rând cu dereglări ale funcțiilor spațiale [Hokkanen et al., 2006; Schmahmann, 2004; Silveri et al., 1998; Zueva, 2003].

Studierea memoriei verbale și vizual-spațiale la bolnavii cerebeloși nu a evidențiat diferențe statistic concludente referitoare la influența afectării emisferei cerebeloase drepte sau stângi asupra indicilor studiați, cu toate că acești pacienți aveau dereglări pronunțate de memorie în 81% cazuri [De Ribaupierre et al., 2008], însă alți autori [Gottwald et al., 2004] au depistat dereglări pronunțate ale memoriei verbale la copii cu tumori cerebelare ale emisferei drepte.

O atenție deosebită merită problema localizării centrelor de reglare verbală în cerebel. Se presupune că emisfera cerebeloasă dreaptă este mai importantă, implicându-se atât în activitatea verbală mentală, cât și în activitatea verbală articulară [Manto, Bastian, 2007; Silveri et al., 1998].

În mai multe investigații s-a demonstrat că în activitatea verbală are loc activarea ambelor emisfere cerebeloase [Chen, Desmond, 2005; Dogil et al., 2002; Mathiak et al., 2002, 2004], însă procesele de programare verbală sunt preponderent legate de emisfera cerebeloasă dreaptă [Marien et al., 2001; Spencer, Slocomb, 2007]. S-a demonstrat că fluența verbală [Hubrich – Ungureanu et al., 2002], discriminarea semantică [Xiang et al., 2003], recunoașterea cuvintelor [Mathiak et al., 2002], deficitul asociațiilor verbale [Fiez et al., 1992] sunt legate de activitatea cerebelului drept în relație cu emisfera cerebrală stângă dominantă, indiferent de sexul persoanei [Frost et al., 1999]. Persoanele cu semne de agenezie a emisferei cerebelare drepte în copilărie au avut dificultăți importante în însușirea limbajului scris-citit [Tavano et al., 2007].

Importanța cerebelului în realizarea funcțiilor limbajului s-a demonstrat la bolnavii cu leziuni de focar al emisferei cerebeloase drepte prin prezența agramatismelor în absența altor deficite cognitive [Silveri et al., 1994]. Autorii au interpretat prezența agramatismelor ca o manifestare „periferică”, fără afectarea sistemului mental lingvistic. La copii cu tumori cerebelare ale emisferei drepte în comparație cu copii sănătoși s-au depistat diferențe statistic concludente pentru fluența verbală (semantică și fonematică), memoria de lucru, funcțiile motorii ale mâinii drepte sau ambelor mâini [Gottwald et al., 2004].

Analiza pacienților cu leziuni cerebelare a evidențiat că emisfera cerebeloasă stângă este implicată în controlul muscular al vorbirii și organizarea vizual-spațială [Silveri et al., 1999], pe când emisfera dreaptă domină limbajul verbal [Gottwald et al., 2004]. S-a demonstrat că testele verbale duc la activarea emisferei stângi la stângaci și a emisferei drepte la dreptaci [Hubrich – Ungureanu et al., 2002].

Prin aplicarea metodelor moderne de neurovizualizare s-a stabilit că în mecanismele limbajului participă zonele postero-laterale din dreapta ale cerebelului [Frings et al., 2006; Raichle et al., 1994]. S-a presupus ca dacă emisfera dreaptă a cerebelului participă în mecanismele verbale în asociere cu emisfera stângă cerebrală,



atunci afectarea anumitor zone cerebeloase ar putea provoca semne de afazie [Marien et al., 2001; Schmahmann, 2004]. Sub acest aspect s-a stabilit că în unele cazuri de afectare acută a emisferei cerebeloase drepte apar dereglări verbale ușoare, pe când în afectările cronice ale cerebelului dereglări verbale nu au fost evidențiate [Frank et al., 2007]. S-a observat că în afectarea emisferei cerebeloase drepte persoana nu poate alege verbul necesar în pereche cu substantivul, se defectează construcția propoziției, apar agramatismele [Silveri et al., 1998]. Leziunile emisferei cerebeloase drepte produc preponderent dereglarea procesului de vorbire și limbajului, diminuarea capacității de soluționare a problemelor, pe când leziunile emisferei stângi produc pierderea vorbirii melodioase și deficitul memoriei vizuale succesive [Riva, Giorgi, 2000].

Sistematizarea multor studii referitoare la particularitățile limbajului în afectarea cerebelului a permis elaborarea concepției numite *lateralizarea lingvistică cerebelară* [Marien et al., 2001].

Unii autori [Murdoch, Whelan, 2007] aduc argumente contra ipotezei lateralizării lingvistice cerebelare – ei consideră ca ambele emisfere cerebelare sunt implicate în procesele verbale. Unul din argumente este posibilitatea de inhibiție ipsilaterală a centrelor vorbirii situate în emisfera cerebrală stângă la bolnavii cu lezarea emisferei cerebelare stângi. În unele investigații a fost depistată o activare bilaterală a cerebelului în timpul repetării silabelor [Riecker et al., 2002]. S-a stabilit că la bolnavii cu malformații arterovenoase cerebelare dereglările memoriei audioverbale și funcțiilor verbale apar indiferent de lateralizarea procesului patologic [Buklina et al., 2009]. Autorii ajung la concluzia că lateralizarea funcțiilor cognitive în cerebel este mai puțin pronunțată comparativ cu emisferile cerebrale. Însă patologiele studiate de acești autori erau de natură congenitală și în ontogeneză era posibilă compensarea funcțiilor lezate.

S-a demonstrat că noțiunea de lateralizare lingvistică este mult mai complexă și depinde de mulți factori, inclusiv de emisfera dominantă a persoanei concrete [Cook et al., 2004]. Lateralizarea în ceea ce privește integrarea structurilor limbajului verbal este relativă: nu se poate susține că limbajul se integrează doar la nivelul emisferei cerebrale stângi (dominante), schemele mai simple, referitoare la lucruri obișnuite concrete și latura lui afectiv-emoțională fiind reprezentate în emisfera dreaptă [Lacusta, Litovcenco, 2009]. Metafora, sarcasmul, umorul, ironia și alte aspecte ale limbajului sunt afectate de bolile emisferice drepte [Dănăilă, Golu, 2006].

Analiza manifestărilor psihoemoționale și cognitive la bolnavii cu afectarea cerebelului a evidențiat existența corelației între lateralizarea procesului patologic, structura clinică și gradul de expresie a dereglărilor [Zueva, 2003]. S-a stabilit că afectarea emisferei cerebeloase drepte provoacă disfuncții cognitive mai grave în comparație cu afectarea emisferei stângi; la bolnavii cu afectarea ambelor emisfere deficitul cognitiv este mai pronunțat decât în afectarea emisferei stângi. Pacienții cu infarcte în emisfera stângă au simptome mai puține la număr și mai puțin grave, în unele cazuri se poate vorbi chiar de lipsa dereglărilor vădite ale funcțiilor psihice și cognitive în faza acută, pe când la bolnavii cu afectarea emisferei drepte sau afectarea ambelor

emisfere, din contra, apar simptome multiple, cu o manifestare mai gravă a dereglărilor psihice și cognitive. Având în vedere că emisferele cerebelului sunt în conexiuni strânse cu emisferele cerebrale contralaterale, devine clară manifestarea mai pronunțată a simptomelor psihice și cognitive la bolnavii cu afectarea emisferei drepte.

Analiza manifestărilor clinice în funcție de lateralizarea afectării cerebelului a evidențiat unele cazuri paradoxale. De exemplu, în afectarea masivă a emisferei cerebelare drepte (infarct cu lezarea totală a emisferei) la pacient practic nu se evidențiau semne de deficit cognitiv. Aceste cazuri au oferit posibilitatea de a argumenta *ipoteza particularităților individuale în procesul de constituire a conexiunilor cerebello-cerebrale în ontogeneză și perioada postnatală* și de a descrie fenomenele clinico-psihologice care apar la bolnavii cu afectarea emisferei cerebelare drepte [Zueva, 2003].

Primul fenomen, numit *fenomenul regresiei*, se caracterizează prin diminuarea și simplificarea intereselor (apare dorința de a privi filme pentru copii, de a citi povești, romane de dragoste etc.), limbaj primitiv, care nu corespunde cu studiile pacientului, exteriorizarea „vorbirii interne” – cu glas slab, ca pentru sine însuși, pacientul comentează acțiunile sale în timpul efectuării testelor psihologice, își adresează întrebări la sine însuși, gesticulează cu scopul de a comenta acțiunile sale; manifestă emoții infantile și comportament de tipul „învățător-elev”; sunt prezente dereglări ale procesului de citire și scris (greșeli, scris caligrafic, litere „împrăștiate” și de dimensiuni mari).

Al doilea fenomen – *predominarea proceselor de intermediere și compensare* – se manifestă la bolnavii ambidextri cu afectarea emisferei cerebelare drepte. Fenomenul include următoarele semne clinico-psihologice: în procesul îndeplinirii testelor pacientul încearcă să amelioreze rezultatele prin intermediere (de exemplu, pentru a memoriza figuri geometrice, bolnavul intermediază procesul asociind figurile cu diferite obiecte sau cu diferite funcții), cu ajutorul gesturilor demonstrează pentru sine însuși ce ar însemna un obiect sau altul (de exemplu, la memorizarea obiectelor „carte, ochelari” pacientul în șoaptă numește funcțiile respective: „se citește”, „se vede mai bine”). Pacientul vorbește în șoaptă, fără a se adresa altei persoane; în unele cazuri, numește în șoaptă funcția sau altă asociere cu obiectul, iar răspunsul final în test este numit corect – de exemplu, „lampa de masă” este asociată cu „ciuperca” (numită în șoaptă), răspunsul final fiind corect (lampa de masă). În aceste cazuri, are loc mecanismul de intermediere, când bolnavul exteriorizează operațiile intermediare în realizarea unor funcții. Specificul proceselor care sunt legate de sporirea rolului de intermediere la bolnavii ambidextri poate fi parțial explicat în baza rezultatelor obținute la bolnavii stângaci cu afecțiuni locale ale creierului. S-a demonstrat că la stângaci are loc modificarea organizării neuronale în formă de reprezentare difuză bilaterală intraemisferială nediferențiată a proceselor psihice, inclusiv a funcțiilor verbale. Această particularitate, la rândul său, oferă posibilități mai mari ale mecanismelor compensatoare în comparație cu dreptacii. În afară de aceasta, s-a observat că la stângaci se pot manifesta conexiuni intermodale deosebite, care pot fi actualizate sub formă neobișnuită, de exemplu, o pacientă în timpul efectuării probei de gnozis tactil, pentru a numi corect obiectul cercetat, în afară de palparea lui, îl mirosea.

Aceste interacțiuni intermodale neobișnuite pot fi explicate atât prin nediferențierea intraemisferială numită mai sus, cât și prin polimodalitatea neuronilor Purkinje. Analiza clinico-psihologică a demonstrat că la bolnavii cu afecțiuni cerebeloase pot fi prezente fenomene neuropsihice legate de lateralizarea funcțiilor cerebrale și ele se aseamănă cu cele apărute în afectarea locală a creierului la stângaci [Zueva, 2003].

Am realizat studierea particularităților funcțiilor cognitive la 36 de copii cu tumori cerebelare cu aplicarea testelor neuropsihologice pentru evidențierea funcțiilor executive (rețeaua neuronală cerebelo-frontală), funcțiilor vizual-spațiale (rețelele neuronale cerebel-sfera vizuală largă, care include zonele parieto-occipitale și temporo-occipitale) și funcțiilor psihoemoționale (rețelele neuronale ale sistemelor emoționale/antiemoționale).

Eficacitatea comutării atenției vizual-spațiale (testul Șulte) în comparație cu copiii sănătoși scade în afectarea vermisului ( $p < 0,05$ ) și mai ales a emisferelor cerebelare ( $p < 0,001$ ). Aceste date confirmă informația din literatură privind rolul mai important al emisferelor cerebelare în realizarea funcțiilor legate de atenția vizual-spațială [Middleton, Strick, 1994, 1997, 2001]. Diminuarea eficacității comutării atenției și instabilitatea atenției sunt tipice și pentru bolnavii cu afectarea lobilor frontali [Luria, 1971, 1973].

Memoria audioverbală de lucru (testul Luria) este dereglată mai semnificativ în afectarea emisferei cerebelare drepte, pe când memoria vizual-spațială de lucru (reproducerea figurilor geometrice neverbalizate) este dereglată mai profund la pacienții cu afectarea emisferei cerebelare stângi. Menționăm fenomenul de disociere a funcțiilor de reactualizare (reproducere și recunoaștere) depistat de noi în procesul testării memoriei audioverbale și vizual-spațiale. Reproducerea este afectată, iar recunoașterea este în limitele normei, ceea ce demonstrează că funcția de reactualizare este afectată parțial. Deci la bolnavii cu procese expansive cerebelare, deficitul de atenție duce la diminuarea cantității de informație activă, care poate fi ținută *on-line* în orice moment dat (memoria de lucru), aceasta la rândul său duce la tulburarea abilității de a menține un flux coerent al gândurilor sau al altor procese neuropsihologice, care pot determina apariția confuziei [Marsel Mesulam, 2003]. Se știe că memoria de lucru este o funcție a atenției bazată pe menținerea activă, temporară a informației și ea este strâns legată de starea funcțională a rețelei prefrontale și a sistemului reticulat activator ascendent [Dănăilă, Golu, 2006; Luria, 1973]. Funcția atenției depinde în primul rând de integritatea cortexului prefrontal medial sau orbito-frontal. Memoria de lucru este asociată cu o activare esențială a ariilor corticale frontale 9,44,45,46, iar atenția cu aria frontală 9 [Cabeza, Nyberg, 2000].

Rezultatele testării fluentei verbale au evidențiat o diferență statistic veridică dintre bolnavii cu afectarea vermisului ( $p < 0,05$ ), emisferei stângi ( $p < 0,05$ ) și persoanele sănătoase, însă această diferență este mult mai pronunțată în afectarea emisferei cerebelare drepte ( $p < 0,001$ ).

Analiza bolnavilor a permis să evidențiem fenomenul de disociere a eficacității de identificare a fonemelor în condiții de participare deplină și limitată a articulației verbale interne. Identificarea fonemelor cu participarea articulației verbale interne

(fără imobilizarea limbii) nu este dereglată în afectarea vermisului și emisferelor cerebelare comparativ cu copiii sănătoși. Însă în testul cu diminuarea participării articulației verbale interne (cu imobilizarea limbii) eficacitatea de identificare a fonemelor este mult mai redusă, în special la bolnavii cu lezarea emisferei cerebelare drepte. Posibil că în procesul de identificare a fonemelor cu participarea articulației interne (fără imobilizarea limbii) are loc implicarea conexiunilor atât cerebello-frontale (articulația), cât și cerebello-temporale (limbajul oral), iar în testul cu diminuarea participării articulației verbale interne (cu imobilizarea limbii) procesul de identificare a fonemelor este mai dificil, ca urmare a reducerii participării în proces a conexiunilor cerebello-frontale. În contextul datelor obținute prezintă interes studiile imagistice care au indicat faptul că în afara ariilor temporale posterioare, poate fi activată și aria premotorie stângă atunci când discriminarea solicită sarcini ale fonemelor vorbirii [Dănăilă, Golu, 2006]. Acest efect a fost atribuit angajării proceselor articulatorii implicate în unele aspecte ale procesării vorbirii. În corespundere cu această ipoteză decodificarea vorbirii nu este dependentă numai de analiza formei undei acustice, ci depinde și de compararea inputului auditiv cu reprezentarea motorie internă a gesturilor vocale necesare producerii sunetelor. Investigațiile neuroimagistice funcționale au demonstrat că ariile temporale devin active în timpul articulării, chiar în absența stimulării auditive, de exemplu, când se văd doar mișcările gurii și buzelor. Aceste date pun sub semnul întrebării punctul de vedere convențional, conform căruia zona temporală posterioară a vorbirii este dedicată exclusiv percepției vorbirii, iar regiunea frontală este consacrată producerii vorbirii.

Din literatură se cunoaște că la copiii cu leziuni cerebelare se constată o scădere a capacităților de flexibilitate a gândirii și a soluționării problemelor, ca și la copiii cu leziuni frontale – aceste rezultate confirmă disfuncția circuitelor cerebello-cerebrale prin talamus, în special a celor care conectează structurile neocorticale ale emisferelor cerebelare și nucleele asociative (dințat, emboliform) cu regiunile asociative frontale 44, 45 și aria 8 [Cabeza, Nyberg, 2000; Riva, 1998]. Rețeaua prefrontală joacă un rol important în integrarea gândurilor cu emoțiile, motivația și comportamentul [Marsel Mesulam, 2003; Luria, 1973].

Analizând funcția de conceptualizare la copii cu procese expansive cerebelare, am stabilit că procesele de categorizare suferă mai sever în afectarea emisferelor cerebelare și sunt în limitele normei în cazurile de afectare a vermisului, pe când viteza gândirii, în comparație cu copii sănătoși, diminuează atât în afectarea emisferelor, cât și a vermisului.

Interpretarea acestor date în afectarea cerebelului trebuie făcută cu prudență, deoarece nu este clară participarea în procesul gândirii a structurilor cerebelare și extracerebelare, gândirea fiind unul din cele mai complexe fenomene ale activității integrative a creierului.

Analiza neuropsihologică a funcțiilor de inițiere, programare și control al activității psihice la copii cu procese expansive cerebelare a evidențiat dereglarea acestor funcții indiferent de lateralizarea afectării cu o oarecare predominare a dereglărilor

de control al activității psihice în lezarea emisferei cerebelare drepte și a funcțiilor de inițiere în afectarea vermisului.

La unii copii este prezentă scăderea progresivă a performanțelor pe măsură ce testul înaintază (de exemplu, în numărarea inversă) cu mărirea intervalelor de timp și apariția greșelilor, la alții se depistează o distractibilitate crescută la stimuli irelevanți, ceea ce creează dificultăți de îndeplinire optimală a sarcinilor propuse. Rezultatele investigațiilor clinico-neuropsihologice reflectă fără îndoială prezența disfuncției rețelei prefrontale.

Testul de clasificare/excludere vizuală a figurilor este patologic în afectarea emisferei cerebelare drepte ( $p < 0,05$ ), iar testul ignorării lipsei detaliilor vizuale ale obiectelor este patologic atât în afectarea emisferei cerebelare drepte ( $p < 0,05$ ), cât și a celei stângi ( $p < 0,001$ ).

Copierea figurilor geometrice (testul Kugler) este dereglată în afectarea emisferelor și vermisului cu predominarea dereglărilor în lezarea emisferei drepte.

La toți bolnavii cu lezarea emisferelor cerebelare, indiferent de lateralizare, are loc dereglarea înțelegerii și transunerii în acțiune a construcțiilor logico-gramaticale privind raporturile spațiale, cu o predominare a dereglărilor la bolnavii cu lezarea emisferei cerebelare drepte ( $p < 0,001$ ).

Există diferite ipoteze referitoare la diferențierea funcțiilor emoționale emisferiale – implicarea predominantă a emisferei cerebrale stângi în realizarea emoțiilor pozitive, iar a emisferei cerebrale drepte – a celor negative [Zald, 2003]; implicarea generală a emisferei cerebelare drepte în mai mare măsură în realizarea emoțiilor [Brooks et al., 2005]; implicarea vermisului în realizarea emoțiilor „primitive”, mai vechi sub aspect evolutiv (investigațiile pe care le-am efectuat la copii cu procese expansive cerebelare au evidențiat că nivelul de nervozitate și frică în lezarea vermisului este mai înalt) și implicarea emisferelor cerebelare în realizarea emoțiilor mai „tinere” cu funcții adaptive (conform datelor noastre, nivelul de optimism/pesimism se modifică mai mult în lezarea emisferelor cerebelare). De menționat că interpretarea rezultatelor obținute trebuie făcută cu precauție – în investigații experimentale s-a demonstrat posibilitatea de inversie a emisferelor dominante care depinde de procesele de adaptare sau de stresoreactivitatea persoanelor investigate [Fokin et al., 2009].

Analizând informația existentă în literatură, se poate trage concluzia că unii autori au depistat anumite particularități ale sferei psihoemoționale și cognitive în afectarea lateralizată a cerebelului, în special în procese patologice acute [Riva, 1998; Scott et al., 2001], iar alții nu au depistat particularități pronunțate clinice legate de lateralizarea afectării, în special în patologii cronice [Aarsen et al., 2004; Steinlin et al., 2003].

## **IX. Dinamica dereglărilor cognitiv-afective în afectarea cerebelului**

### **IX. 1. Factorii care influențează dinamica dereglărilor motorii și cognitiv-afective**

Gradul și dinamica dereglărilor cognitive în afectarea cerebelului pot coincide sau pot să nu coincidă cu gradul dereglărilor locomotorii. Unii autori au demonstrat existența legăturii strânse între funcțiile cognitive și gradul deficitului motor [Frank et al., 2006, 2007; Lehnung et al., 2003; Richter et al., 2005; Riviere, Lecuyer, 2002; Schotch et al., 2004; Timmann et al., 2002], alții delimitează dereglările cognitive și motorii [Gottwald et al., 2004]. Un studiu special a evidențiat particularitățile funcțiilor locomotorii și ale memoriei la animale după extirparea structurilor vestibulare cerebelare (*lingula, nodulus, uvula, flocculus*). Îndată după extirpare erau dereglate grav atât funcțiile motorii, în special coordonarea mișcărilor, cât și funcțiile de memorare, în special la stimuli vestibulari și vestibulo-kinetici [Bekaia, 1990]. Peste 16-18 zile animalele, deși erau prezente dereglările de locomoție, puteau deja să se miște, totuși memoria rămânea grav dereglată. Peste un an funcțiile locomotorii se restabileau aproape complet, însă dereglările memoriei de scurtă durată la stimuli vestibulari și vestibulo-kinetici erau destul de pronunțate. Deci la aceste animale în diferite perioade la distanță după lezarea cerebelului apărea o disociere între funcțiile locomotorii și cognitive. În alte experiențe pe animale s-a demonstrat că o stimulare a nucleilor fastigiali cu curent electric puternic duce la apariția reacțiilor locomotorii care nu se asociau cu dereglări ale memoriei vestibulo-kinetice de scurtă durată, iar stimularea nucleilor cu curent electric mai slab (care nu provoca reacții locomotorii) era asociată cu diminuarea considerabilă a memoriei [Bekaia, 1990]. Aceste date demonstrează că structura și dinamica manifestărilor cognitive și motorii pot fi diferite la lezarea, de grad diferit, a aceluiași structuri cerebelare.

Factorii principali care influențează dinamica dereglărilor motorii și cognitive la bolnavii cu procese patologice cerebeloase pot fi sistematizați în șase grupe principale [Lacusta, Litovcenco, 2009]:

1) Dinamica manifestărilor motorii și cognitiv-afective este dependentă de volumul afectării, structurile implicate în procesul patologic. Numai o afectare destul de serioasă a cerebelului și a căilor aferente/eferente duce la disfuncție motorie, psihonoțională și cognitivă de lungă durată. Dinamica dereglărilor cerebeloase a fost studiată pe cale experimentală pe animale [Artarian, 1979]. În cazul când erau extirpate parțial scoarța cerebeloasă și substanța albă adiacentă, dereglările cerebeloase (ataxia etc.) erau slab pronunțate și diminuau considerabil peste 7-12 zile. La înlăturarea scoarței și a unei părți din nucleele cerebeloase dereglările ataxice sunt foarte

pronunțate, diminuând nesemnificativ peste 5-7 săptămâni, iar la distrugerea a peste 40% din celulele nucleare restabilirea funcțiilor motorii este lentă și incompletă.

2) Dinamica dereglărilor clinice în afectarea cerebelului depinde de natura procesului patologic (atrofie, infarct, procese tumorale etc.). De exemplu, pentru aprecierea prospectivă a stării bolnavilor cu tumori cerebelare se aplică legea lui Collin – tumoarea embrională (meduloblastom etc.) poate fi considerată ca definitiv tratată, dacă recidiva acestei tumori nu a avut loc în primele 9 luni după înlăturarea ei și aplicarea tratamentului adecvat [Allan et al., 2004]. După cum demonstrează practica, în unele cazuri apar recidive și peste 19 ani după înlăturarea meduloblastomului.

Se știe că persoanele cu lezarea cerebrală corticală sau subcorticală manifestă o ameliorare în perioada de câteva săptămâni sau luni [Green, 2003], iar bolnavii cu afectarea cerebelului manifestă o ameliorare vădită pe parcursul a circa 6 luni după intervenția chirurgicală, fapt ce se explică prin finisarea perioadei inițiale de neuroreorganizare funcțională și proceselor neuroplastice [Ciuhlovina, 2010; Fujii, Nacoda, 2003]. Unii autori [Hokkanen et al., 2006] au observat un regres pronunțat al dereglărilor cognitive la bolnavii cu infarct cerebelar – 25 de persoane din cele 26 cu infarct peste aproximativ 3 luni erau deja apte de muncă. Pentru o apreciere a dinamicii dereglărilor cerebelare este necesar să se ia în considerare faptul că în lezarea structurilor motorii extracerebelare apar paralizii sau mișcări involuntare, iar în afectarea cerebelului apar erori în planificarea și execuția mișcărilor. Tremurul, de exemplu, apare datorită lipsei posibilității de corectare a mișcărilor propriu-zise sau utilizării defectuoase a inputurilor senzitive din sistemul de corectare feedback [Dănăilă, Golu, 2006].

3) Dinamica manifestărilor cerebeloase depinde de starea funcțională a altor structuri cerebrale, în primul rând de cortexul cerebral. O leziune cerebrală care apare ulterior duce la reaccentuarea semnelor cerebeloase, fapt care sugerează că funcțiile cerebeloase pot fi preluate de alte formațiuni ale creierului [Zueva, 2003]. Investigațiile experimentale au demonstrat că compensarea dereglărilor cerebelare are loc cu participarea scoarței cerebrale [Kreindler, Steriade, 1960; Riva, Giorgi, 2000]. După cum s-a demonstrat încă la sfârșitul secolului XIX [Luciane, 1891] în experiențe pe animale cu lezarea cerebelului, compensarea funcțiilor motorii are loc din contul scoarței cerebrale – dacă la animale cu leziuni cerebeloase se înlătură scoarța cerebrală, atunci toate dereglările motorii cerebeloase se actualizează din nou și apoi ele nu mai regresează. Se poate presupune că restabilirea multor funcții în dinamică reflectă păstrarea zonelor corticale cerebrale în stare funcțională destul de bună, ceea ce oferă posibilitatea de a restabili funcțiile psihoemoționale, verbale, memoria, atenția, gândirea.

Particularitățile relațiilor funcționale ale cerebelului cu alte structuri cerebrale pot duce la apariția unor fenomene atipice – de exemplu, este descrisă apariția tremurului la copil peste 17 luni după o intervenție neurochirurgicală cu rezultate pozitive sau diminuarea unilaterală considerabilă a vederii la copil cu tumoare cerebeloasă peste 5-6 luni după intervenția chirurgicală, cu regresul practic al tuturor semnelor patologice cerebeloase [Artarian, 1979].

4) Dinamica dereglărilor motorii și cognitiv-afective este în relație strânsă cu vârsta pacienților și posibilitățile de includere a mecanismelor de compensare. Persistența dereglărilor funcționale în afectarea cerebelului la copii demonstrează că posibilitățile de compensare cerebrală nu sunt suficiente pentru restabilirea imediată a funcțiilor lezate [Konczak et al., 2005; O' Donoghue et al., 1986; Riva, Giorgi, 2000.]. Dovezi convingătoare sub acest aspect au fost obținute din studiul sindromului cerebelos experimental la animale tinere, cu scoarța cerebrală încă imatură – s-au decompensat câteva în vârstă de câteva săptămâni [Kreindler, Steriade, 1960]. La aceste animale fenomenele de compensare au fost foarte reduse. Compensarea s-a făcut până la un punct, dar o sumă de simptome, mai ales ataxia mersului nu s-a mai compensat. De remarcat că aceeași leziune la un animal adult se compensează mult mai bine într-un interval mai scurt de timp. Extirparea totală sau parțială a cerebelului la animale nou-născute produce la ele o tulburare motorie foarte evidentă și care se compensează foarte greu [Alexanian, 1948], ceea ce demonstrează că la aceste animale cerebelul își exercită funcțiile începând din primele zile ale vieții. Tulburările observate la nou-născuți sunt analoage celor observate la adulți, dar compensarea se face mult mai încet decât la animalul adult. Faptul că fenomenele de compensare se produc mai greu la animalul la care scoarța cerebrală nu este încă matură arată că procesul de compensare trebuie să se facă imediat după ce s-a extirpat cerebelul. Cu alte cuvinte, imediat ce excitațiile care vin de la cerebel spre cortexul cerebral sunt suprimate prin îndepărtarea cerebelului, trebuie să intre în funcție mecanismele compensatoare corticale. Dacă aceste mecanisme corticale nu sunt încă mature și această intervenție nu poate să se facă imediat, ea nu mai poate avea loc mai târziu, când scoarța cerebrală este deja maturizată.

5) Unul din factorii importanți care influențează dinamica dereglărilor motorii și cognitiv-afective este tratamentul, în special de lungă durată. Nici un medicament nu este lipsit de efecte secundare. De exemplu, un tratament antidepressiv de durată la bolnavii cu depresie unipolară poate provoca apariția semnelor de atrofi cerebeloasă care se asociază cu dereglări psihoemoționale și cognitive respective [Sassi, Soares, 2001]. Sindromul cognitiv-afectiv cerebelos a fost descris la pacienții care primeau tratament farmacologic antiepileptic (topiromat), cu dispariția lui aproximativ peste 6 săptămâni după întreruperea tratamentului [Baillreux et al., 2008]. Studiile speciale au evidențiat că administrarea topiromatului unor persoane sănătoase duce la apariția dereglărilor cognitiv-afective, asemănătoare cu sindromul cerebelos [Meador et al., 2005].

Se știe că tratamentul prin radio- și chimioterapie la bolnavii cu tumori cerebelare poate provoca dereglări psihoemoționale și cognitive și agravarea dereglărilor existente [Abayomi, 1996; Cantelmi et al., 2008; Grill et al., 2004; Reimers et al., 2003; Riva et al., 2002; Silber et al., 1992]. Un studiu comparativ al copiilor cu procese expansive cerebelare în perioada postoperatorie a evidențiat că acei copii care au primit tratament prin radio- și chimioterapie aveau funcțiile cognitive mai diminuate comparativ cu copiii fără acest tratament, în special diminuea memoria vizuală aproximativ cu 30% [Konczak et al., 2005].



6) Dinamica funcțiilor motorii și cognitive în mare măsură depinde de modul de viață (activitatea fizică, alimentația etc.). Este importantă nu numai activitatea fizică obișnuită, dar și includerea pacientului în realizarea programelor de neuroreabilitare. S-a stabilit că limitarea activității musculare (în special a mușchilor trunchiului) odată cu avansarea în vârstă duce la hipofuncția vermisului cu elemente de atrofie [Hang, 1997; Iessell, 1991]. Sub acest aspect este importantă și asocierea exercițiilor cognitive recomandate individual de neuropsiholog pentru optimizarea activității creierului social (sistemul limbic, cortexul frontal, regiunile temporale etc.) [Kling, Brothers, 1992].

Activitatea socială este un factor care influențează starea *intelectului social* (procese cognitive, sfera psihoemoțională și motivațională etc.) și *capacitățile metacognitive* (autoanaliza, autocontrolul etc.) [Alecsandrov, 2007]. S-a demonstrat că persoanele care se află în izolare socială au un risc de apariție a dereglărilor motorii și cognitive de 2-4 ori mai mare comparativ cu persoanele care au o viață socială normală [Ciu-hlovina, 2010]. La bolnavii cerebeloși și factorul limitării accesului la procesul educațiv poate să contribuie la menținerea disfuncțiilor motorii și cognitive [Burk, 2007].

## **IX. 2. Dinamica dereglărilor cognitiv-afective la copii cu tumori cerebelare sub influența tratamentului chirurgical și conservativ**

În ultimii ani, pentru reabilitarea pacienților cu sindroame cerebeloase se aplică programe diferențiate, îndreptate nu doar spre ameliorarea funcțiilor motorii, dar și a celor cognitive [Maeshima, Osawa, 2007]. Se recomandă elaborarea protocoalelor complexe principial noi, care ar include măsurile necesare (neurochirurgicale, farmacoterapeutice, recuperatorii etc.) pentru prevenirea și corectarea dereglărilor cognitiv-afective [Cantelmi et al., 2008], însă până în prezent nu este formulat conceptul, principiile și metodele de neurorecuperare cognitivă. Un capitol aparte în această problemă îl constituie tumorile cerebelare. Unii autori, la început, considerau că recuperarea cognitivă la acești pacienți nu este o sarcină majoră, având în vedere faptul că la o parte din bolnavi dereglările cognitive nu sunt pronunțate și pot diminua destul de repede. Studiile speciale la acest capitol și rezultatele investigațiilor noastre au evidențiat însă prezența dereglărilor cognitive practic la toate persoanele cu tumori cerebelare, care au un spectru larg de manifestări subclinice, abortive, neurotice, autistice, verbale, uneori atingând nivelul de dereglări psihotice [Demetriades, Bhangoo, 2009; Harpreet, 2005; Lacusta, Litovcenco, 2009]. Pe de altă parte, s-a demonstrat că dereglările cognitive în perioada postoperatorie la bolnavii cu tumori cerebelare persistă o durată destul de lungă și manifestă rezistență la tratamentul obișnuit [Cantelmi et al., 2008; Frank et al., 2007]. Unele dereglări cognitive în perioada postoperatorie la distanță nu diminuează, dar, din contra, se accentuează. A devenit clar că această categorie de bolnavi necesită

atât tratament medical special, îndreptat spre ameliorarea funcțiilor cognitive, cât și o atenție sporită din partea psihologilor, pedagogilor și părinților. Pentru a soluționa această problemă dificilă, autorii recomandă monitorizarea funcțiilor cognitive în dinamică cu scopul de a evidenția dereglările apărute și de a indica, în caz de necesitate, tratamentul adecvat [Ronning et al., 2005].

Gradul de dereglare a funcțiilor psihoemoționale și cognitive în afectarea cerebelului este mai puțin pronunțat, în comparație cu dereglările mai severe la bolnavii cu afectarea scoarței cerebrale sau structurilor subcorticale și trunchiulare. Majoritatea surselor literare indică eficacitatea mai înaltă a tratamentului neurochirurgical la distanță în cazul proceselor expansive cerebeloase comparativ cu alte localizări tumorale [Krilov, 2005]. La copii, datorită particularităților anatomico-fiziologice (dimensiunile mai mari ale cutiei craniene, plasticitatea mai mare a țesutului cerebral, elasticitatea mai mare a vaselor sangvine), manifestările proceselor expansive cerebelare pot fi o perioadă destul de lungă la nivel subclinic, putând fi depistate prin metode neuropsihologice și neurofiziologice moderne. Primele simptome, mai ales în cazuri de tumori, pot fi legate de hipertensiunea intracraniană și numai mai târziu se asociază și semnele patologice tipice cerebelare.

În studiile noastre am analizat dinamica dereglărilor cognitive la copiii cu procese tumorale cerebelare sub influența tratamentului neurochirurgical și conservativ (un grup de copii a fost supus tratamentului tradițional în perioada postoperatorie cu aplicarea cortexinului, alt grup a primit tratament obișnuit fără administrarea acestui remediu). Dinamica funcțiilor cognitive se aprecia în baza următoarelor criterii: 1) dereglările clinice cognitive sub aspect sindromal; 2) manifestările neuropsihologice ale funcțiilor cognitive; 3) modificările parametrilor electrofiziologici (EEG-tridimensională, variația contingentă negativă, potențialul cognitiv P300); 4) reușita școlară.

Rezultatele obținute demonstrează că în perioada postoperatorie timpurie (prima lună după operație) la copiii cu afectarea emisferelor cerebelare are loc o agravare cognitivă postoperatorie, care se manifestă prin micșorarea numărului de bolnavi cu sindroame cognitive subclinice și abortive și majorarea concomitentă a procentului de cazuri cu sindrom cognitiv neurotic (30,5% cazuri până la tratamentul chirurgical și 50% în perioada postoperatorie timpurie). Fenomenul de agravare cognitivă postoperatorie, în cazul afectării vermisului, se manifestă prin majorarea cazurilor de sindrom cognitiv verbal (de la 2,8% până la intervenție la 5,6% după intervenția chirurgicală). De menționat că atât în afectarea emisferelor, cât și a vermisului, sindromul cognitiv autistic, după frecvența apariției sale, nu se modifică sub influența intervenției chirurgicale (5,6% cazuri în afectarea emisferelor cerebelare și 8,3% – în afectarea vermisului). Sindromul cognitiv psihotic în perioada preoperatorie a evoluat după operație în sindrom cognitiv verbal, care în perioada postoperatorie constituie 5,6% cazuri. Datele obținute corespund cu informația din literatură – în perioada postoperatorie frecvența disartriei pronunțate și a mutismului a fost de la 4,6 până la 8,7% cazuri [Orlov, Zentani, 2001].

Dinamica dereglărilor neuropsihologice în perioada timpurie postoperatorie a fost apreciată prin determinarea coeficientului eficacității  $\beta$  ( $\beta = 1 - (F - N) / (I - N)$ ), unde  $I$  – valoarea parametrilor inițiali până la tratament,  $F$  – parametri finali după tratament,  $N$  – parametri la persoane sănătoase). Cu cât  $\beta$  este mai aproape de 1, cu atât eficiența tratamentului este mai bună, indicele  $\beta = 1$  reprezintă eficiența ideală de corecție a funcției respective.

În perioada postoperatorie timpurie eficacitatea de restabilire a funcțiilor neuropsihologice dereglate (comutarea atenției, memoria de lucru, fluența verbală, viteza gândirii, programarea și controlul activității psihice) este foarte mică ( $\beta$  este mai mic de 0,3), mai mult ca atât, odată cu ameliorarea nesemnificativă a unor funcții are loc agravarea procesului de identificare a fonemelor în condiții de limitare a participării articulației verbale interne ( $\beta = -0,36$  în afectarea emisferelor și  $\beta = -0,39$  în afectarea vermisului). Alți autori de asemenea au evidențiat în perioada postoperatorie la bolnavii cu malformații arteriovenoase cerebelare o agravare a unor semne, de exemplu, apariția dereglărilor de scris (micrografie, perseverații etc.), dereglări ale praxisului dinamic [Buklina et al., 2009]. Deși la nivel clinic bolnavii nu manifestau dereglări ale memoriei, în procesul testării neuropsihologice la ei s-a observat o diminuare vădită a memoriei audioverbale.

Noi am demonstrat că la copii cu tumori cerebelare, în procesul EEG-tridimensional se evidențiază două fenomene importante – asimetria interemisferială a dipolilor de diferit grad (predominarea dipolilor în emisfera cerebrală contralaterală de emisfera cerebelară lezată) și fenomenul dipolilor frontali (mărirea sau micșorarea densității dipolilor în regiunea lobilor frontali). Aceste fenomene pot servi în calitate de criterii integrative de apreciere a gradului de disfuncție cerebrală și a eficienței de restabilire a funcțiilor cerebrale în urma tratamentului aplicat. S-a stabilit că numărul de bolnavi cu fenomene de asimetrie a dipolilor și modificare a densității dipolilor în lobii frontali crește în perioada postoperatorie timpurie (prima lună după intervenția chirurgicală). Fenomenul de agravare funcțională se manifestă atât în afectarea emisferelor cerebelare, cât și a vermisului: până la intervențiile chirurgicale asimetria interemisferială a dipolilor se manifesta în 47,2% în afectarea emisferelor cerebelare și în 5,6% cazuri în afectarea vermisului, iar după operație – respectiv în 55,6% și 8,3% cazuri; modificarea densității dipolilor frontali se manifesta în perioada preoperatorie în 38,9% în afectarea emisferelor și în 8,3% în afectarea vermisului, pe când în perioada postoperatorie timpurie în 52,8% și respectiv 13,9% cazuri.

Analiza indicilor variației contingente negative, de asemenea, demonstrează o agravare față de indicii proceselor de percepție la copii sănătoși (mai evidentă în lezarea vermisului – iCNN  $4,0 \pm 0,5$  mcV până la intervenția chirurgicală și  $3,6 \pm 0,61$  mcV în perioada postoperatorie timpurie), proceselor de pregătire a actelor voluntare direcționate (faza intențională) și proceselor de realizare a actelor voluntare (devieri mai pronunțate în lezarea emisferelor cerebelare –  $S_1$ -TR  $283,8 \pm 9,5$  ms în perioada preoperatorie și  $290,0 \pm 7,6$  ms în perioada postoperatorie).

Am demonstrat că în perioada postoperatorie precoce, eficacitatea comutării atenției este minimală. Modificările patologice ale amplitudinii în faza de percepție și intențională pot fi explicate parțial prin modificarea nivelului de atenție – din literatură se cunoaște că nivelul atenției influențează în primul rând amplitudinea variației contingente negative [Deecke, 2001; Luhanina et al., 2005; Nagai et al., 2004].

După cum se știe, încă în anii 70 ai secolului trecut, pentru obiectivizarea dereglărilor cognitive și a gradului de demență a fost propusă metoda potențialului endogen cognitiv P300 [Goodin, 1978]. O valoare diagnostică mai mare o are micșorarea amplitudinii P300 și mărirea latenței [Gordeev, 2007; Polich, 1993, 1996]. Studiarea acestor indici la copii cu tumori cerebelare sub influența tratamentului chirurgical a evidențiat unele particularități importante care corelează cu dinamica manifestărilor clinice (sindroame cognitive): agravarea cognitivă postoperatorie se manifestă prin mărirea latenței P300 (mai pronunțat în afectarea vermisului – până la intervenția chirurgicală  $379,9 \pm 6,22$  ms, după intervenție –  $381,6 \pm 5,96$  ms, statistic concludent în comparație cu indicii la copiii sănătoși, respectiv  $p < 0,05$  și  $p < 0,01$ ) și micșorarea amplitudinii atât în afectarea emisferelor cerebelare (până la intervenția chirurgicală  $9,1 \pm 1,52$  mcV, după intervenție –  $8,4 \pm 1,32$  mcV), cât și a vermisului ( $9,6 \pm 1,35$  mcV în perioada preoperatorie și  $8,2 \pm 1,39$  mcV în perioada postoperatorie). Rezultatele obținute evidențiază tendințe asemănătoare ale modificărilor indicilor complexului P300 cu agravarea cognitivă clinică și agravarea neuropsihologică.

Fenomenul de agravare cognitivă postoperatorie poate fi explicat prin interacțiunea factorilor locali (traumatizarea țesutului nervos, înlăturarea chirurgicală a unor structuri etc.), regionali (edem cu compresie a structurilor trunculare, hipertensie intracraniană etc.) și generali (hemoragii, durata și calitatea anesteziei etc.). Analiza datelor din literatură confirmă importanța acestor factori în patogeneza dereglărilor cognitive la copii cu procese expansive cerebelare [Gordon, 1996; Marien et al., 1996, 2001, 2009; Turqut, 2008].

Pornind de la datele obținute privind funcțiile cognitive în perioada postoperatorie timpurie, prezintă interes dinamica dereglărilor cognitive pe parcursul primului an după intervențiile chirurgicale. Alegerea acestui termen reiese din faptul că după intervențiile chirurgicale cerebelare, la unii bolnavi este posibilă o ameliorare vădită aproximativ în primele șase luni, fapt ce se explică prin existența perioadei neuroplastice active [Ciuhlovina, 2010; Fujii, Nacada, 2003]. Pe de altă parte, tumora cerebelară poate fi considerată ca definitiv tratată în cazul când recidiva nu s-a produs în primele nouă luni după înlăturarea ei – legea lui Coliin [Allan et al., 2004]. Alegerea termenului de un an reiese și din faptul că, după cum am stabilit la o parte din bolnavi, în perioada postoperatorie la distanță dereglările cognitive se pot agrava, este posibilă transformarea semnelor abortive și subclinice în dereglări destul de pronunțate.

În calitate de remediu nootrop am indicat cortexinul, care este un complex de fracții polipeptidice, obținute din cortexul cerebral al bovinelor sau porcinelor în vârstă de până la 12 luni.

Cortexinul are compoziție multicomponentă, prezentată prin neuropeptide biologice active și aminoacizi, care au o acțiune sumară multifuncțională și un tropism înalt față de țesuturile cerebrale. Preparatul acționează specific asupra cortexului cerebral, manifestă acțiune cerebroprotectoare, nootropă și anticonvulsivă, ameliorează memoria, accelerează procesele regenerative cerebrale.

Mecanismul de acțiune al cortexinului este determinat de acțiunea lui metabolică: preparatul reglează raportul dintre aminoacizii de inhibiție și cei de excitație, nivelul de serotonină și de dopamină, manifestă influență GABA-ergică, posedă acțiune antioxidantă [Burchinsky, 2007]. Cortexinul diminuează edemul și procesul de lezare a neuronilor cerebelari în patologii vasculare acute [Reutov et al., 2009]. Cortexinul, spre deosebire de alte preparate nootrope, are acțiune fiziologică (după administrarea preparatului apare cascada de neuropeptide cu stimularea producerii neuropeptidelor și neuromediatorilor endogeni) cu includerea mecanismelor adaptiv-reglatoare [Tsigan, 2006; Zaharov, Eahno, 2003].

În afară de afecțiunile cognitive (deregări ale memoriei, gândirii, micșorarea capacității de învățare, retard verbal și psihomotor etc.) acest preparat este indicat și în traume cranio-cerebrale, neuroinfecții virale și bacteriene, stări de astenie, encefalopatii de diversă genă, encefalite și encefalomielite acute sau cronice, epilepsie, deregări vegetative suprasedimentare. O deosebire esențială a acestui preparat este interacțiunea farmacologică minimală cu alte remedii, ceea ce permite administrarea lui în condiții de polipragmazie [Burchinsky, 2007].

Preparatul se administrează intramuscular (10 mg) timp de zece zile, cura de tratament se repetă la fiecare 3-4 luni pe parcursul unui an. Cazuri de supradoză cu acest preparat nu au fost raportate; nu sunt necesare precauții speciale și nu au fost semnalate interacțiuni ale preparatului cu alte remedii medicamentoase. În timpul tratamentului nu au fost depistate reacții alergice sau alte complicații.

Tratamentul cu aplicarea cortexinului provoacă efecte pozitive destul de pronunțate atât în afectarea emisferelor, cât și a vermisului: frecvența sindromului cognitiv neurotic se micșorează după finalizarea primului an de tratament cu sporirea concomitentă a numărului de cazuri cu sindrom subclinic și abortiv. Se observă o stabilitate a sindromului cognitiv autistic (2,8% cazuri) indiferent de afectarea vermisului sau emisferelor – acest sindrom manifestă o rezistență la farmacoterapia aplicată în mod obișnuit și cu includerea cortexinului. Funcțiile verbale la pacientul cu sindrom cognitiv verbal pe parcursul anului se ameliorau treptat cu dispariția ulterioară a dereglărilor de limbaj.

Analiza rezultatelor obținute sub influența tratamentului fără aplicarea cortexinului a evidențiat un efect pozitiv slab, cu o reducere a frecvenței sindromului cognitiv neurotic în lezarea emisferelor cerebelare și mărirea concomitentă a frecvenței sindromului cognitiv abortiv. În rest diferențe pozitive sub influența tratamentului obișnuit, fără includerea cortexinului, nu s-au evidențiat. Mai mult ca atât, la bolnavii cu afectarea vermisului, după un an de tratament fără aplicarea cortexinului, se observă creșterea cazurilor de sindrom cognitiv autistic (de la 5,6% până la 8,3%).

De menționat că în perioada postoperatorie la copii cu procese tumorale cerebelare cel mai frecvent se manifestă sindromul cognitiv neurotic, care constituie aproximativ 50% din toate variantele clinice. În afectarea emisferelor cerebelare, frecvența de manifestare a sindromului cognitiv neurotic pe parcursul primului an după intervențiile chirurgicale s-a diminuat cu 19,5% sub influența cortexinului și cu 5,6% sub influența tratamentului fără includerea nootropilor; la copii cu afectarea vermisului acest sindrom s-a diminuat cu 8,3% sub influența cortexinului și practic frecvența de manifestare nu s-a modificat în procesul tratamentului obișnuit fără includerea nootropilor (5,6% cazuri).

Analiza coeficientului eficacității ( $\beta$ ) de restabilire a funcțiilor cognitive sub influența tratamentului conservativ evidențiază trei grupe de dereglări, în funcție de răspunsul terapeutic la administrarea cortexinului sau tratamentului obișnuit fără includerea nootropilor: prima grupă include dereglările cortexin-independente (viteza gândirii, fluenta verbală) – aceste dereglări în măsură aproximativ egală se modifică sub influența atât a nootropilor (valorile  $\beta$  cuprinse între 0,55 – 0,82), cât și a tratamentului obișnuit fără includerea cortexinului (indicii  $\beta$  între 0,49 – 0,75). Grupa a doua include dereglările cortexin-dependente (comutarea atenției vizual-spațiale, memoria de lucru audioverbală, programarea și controlul activității psihice), având în vedere ameliorarea considerabilă sub influența tratamentului cu aplicarea cortexinului ( $\beta$  variază între 0,65 și 0,91) și modificările mai puțin exprimate în cazul tratamentului obișnuit fără remedii nootrope ( $\beta$  variază între valorile 0,38 – 0,6). Grupa a treia include dereglările cortexin-rezistente (identificarea fonemelor în condiții de limitare a participării articulației verbale interne), având în vedere faptul că ameliorarea acestor funcții este neesențială atât sub influența tratamentului cu aplicarea nootropilor ( $\beta$  variază în limitele 0,51 – 0,56), cât și a tratamentului obișnuit (valorile  $\beta$  între 0,45 – 0,48).

Pentru aprecierea eficacității tratamentului în perioada postoperatorie la distanță am analizat tabloul EEG-tridimensionale. Tratamentul cu includerea cortexinului provoacă efecte pozitive cu reducerea considerabilă a numărului de cazuri de asimetrie interemisferială a dipolilor delta și cazurilor de modificare patologică a densității dipolilor frontali. Această tendință pozitivă se manifestă și în procesul tratamentului obișnuit în perioada postoperatorie fără includerea cortexinului, însă gradul de restabilire a tabloului normal al EEG-tridimensionale este aproximativ de două ori mai mic comparativ cu aplicarea cortexinului. Aceste modificări sunt mai exprimate la bolnavii cu afectarea emisferelor cerebelare. Cu toate că se constată o ameliorare esențială a tabloului EEG-tridimensionale peste 10-12 luni după intervențiile chirurgicale, o mare parte din bolnavi, conform tabloului EEG, manifestă fenomene bioelectrice patologice. În afectarea emisferelor cerebelare, cazurile de asimetrie interemisferială cerebrală a dipolilor pe parcursul primului an după intervențiile chirurgicale s-au diminuat cu 22,3% sub influența tratamentului cu nootrope și cu 8,3% sub influența tratamentului obișnuit fără includerea cortexinului; la copii cu afectarea vermisului cazurile de asimetrie a dipolilor s-au diminuat cu 5,6% sub influența cortexinului și cu 2,8% sub influența tratamentului fără includerea nootropilor. La copii cu afectarea

emisferelor cerebelare cazurile patologice ale densității dipolilor frontali s-au redus cu 22,2% sub influența cortexinului și cu 11,1% sub influența tratamentului fără includerea nootropilor, iar în lezarea vermisului acest indice a diminuat cu 5,5% în grupa pacienților tratați cu nootropi și cu 2,8% în grupa fără includerea cortexinului.

Rezultatele obținute demonstrează necesitatea de monitorizare a funcțiilor cerebrale prin aplicarea EEG-tridimensionale în perioada postoperatorie pe un termen mai mare de 10-12 luni, pentru a realiza un program individualizat de neuroreabilitare cognitivă.

Sub influența cortexinului are loc și ameliorarea proceselor cognitive psihomotorii. Analiza în dinamică a variației contingente negative a evidențiat două aspecte importante. Primul aspect – sub influența tratamentului obișnuit și tratamentului cu includerea nootropilor pe parcursul primului an după intervențiile chirurgicale are loc normalizarea fazelor de percepție (iCNN) și realizare ( $S_2$ -TR). În afectarea emisferelor, indicii variației contingente negative după un an de tratament cu aplicarea cortexinului constituie: iCNN  $8,8 \pm 0,98$  mcV,  $S_2$ -TR  $262,5 \pm 8,36$  ms; în grupa fără includerea cortexinului – iCNN  $8,5 \pm 1,23$  mcV,  $S_2$ -TR  $269,4 \pm 9,61$  ms. În afectarea vermisului, peste un an după intervenția chirurgicală s-au evidențiat următoarele valori: iCNN  $8,6 \pm 0,74$  mcV,  $S_2$ -TR  $258,2 \pm 7,93$  ms la copii tratați cu cortexin; iCNN  $8,5 \pm 0,83$  mcV,  $S_2$ -TR  $264,8 \pm 8,85$  ms la copii fără includerea cortexinului. Indicii variației contingente negative sus-numiți nu se deosebesc esențial de indicii la copii sănătoși (iCNN  $9,2 \pm 1,23$  mcV,  $S_2$ -TR  $253,9 \pm 10,51$  ms). Al doilea aspect – indicii fazei intenționale (ICNV), în special la copii cu afectarea emisferelor cerebelare, manifestă o rezistență la aplicarea tratamentului obișnuit și cu includerea cortexinului – după 3-4 cure de tratament ICNV se deosebește de valorile normale (ICNV în afectarea emisferelor cerebelare constituie  $10,0 \pm 0,99$  mcV, iar în lezarea vermisului  $12,5 \pm 1,24$  mcV, valorile normale fiind de  $12,9 \pm 0,84$  mcV).

Posibil că indicii ICNV pot servi în calitate de indicatori ai eficacității tratamentului și restabilirii funcțiilor psihomotorii în procesul neuroreabilitării cognitive.

Analiza indicilor potențialului evocat cognitiv P300 (latența, amplitudinea) sub influența tratamentului cu aplicarea cortexinului a evidențiat efecte pozitive destul de pronunțate, indiferent de afectarea emisferelor cerebelare sau a vermisului, însă latența are deosebiri statistice veridice față de valorile normale atât în afectarea vermisului ( $378,8 \pm 5,12$  ms,  $p < 0,05$ ), cât și a emisferelor cerebelare ( $386,1 \pm 5,44$  ms,  $p < 0,01$ ). Amplitudinea are o dinamică pozitivă mai pronunțată în ambele grupe de pacienți – indicii în lezarea vermisului constituie  $10,6 \pm 1,58$  mcV ( $p > 0,05$ ), iar în afectarea emisferelor  $9,3 \pm 1,39$  mcV ( $p < 0,05$ ).

Tratamentul obișnuit în perioada postoperatorie la distanță, fără includerea cortexinului, nu a provocat modificări esențiale ale complexului P300. Aceste rezultate demonstrează că indicii P300 sunt destul de informativi pentru aprecierea deficitului cognitiv și rezultatelor tratamentului aplicat.

Pentru a aprecia eficiența recuperării cognitive, în afară de indicii clinici, psihologici și electrofiziologici, am analizat și reușita școlară, nota medie anuală fiind

un indice integral relativ al funcțiilor cognitive. Reușita școlară, după intervenția chirurgicală, este mult mai bună în cazul administrării cortexinului față de tratamentul obișnuit ( $p < 0,001$  în afectarea emisferelor;  $p < 0,05$  în afectarea vermisului).

La copii cu procese tumorale cerebelare în perioada postoperatorie la distanță, administrarea unui tratament fără aplicarea farmacoterapiei îndreptate spre ameliorarea funcțiilor cognitive duce la menținerea deficitului cognitiv de grad diferit, cu o diminuare a reușitei școlare. Pentru ameliorarea funcțiilor cognitive este eficientă aplicarea curelor repetate cu includerea nootropilor, în special pe parcursul primelor luni după intervenția chirurgicală, când procesele de neuroplasticitate încă nu sunt finalizate. În procesul reabilitării cognitive este necesar să se țină cont de specificul cantitativ și calitativ al dereglărilor cognitive [Groppa, 1991].



## X. Micropolarizarea transcraniană direcționată și funcțiile cognitive

### X. I. Micropolarizarea transcraniană (dinamica funcțiilor cognitive și mecanismele neurofiziologice)

Polarizarea prin aplicarea curentului continuu de intensitate mică se aplică în neurofiziologia experimentală pentru a modifica direcționat excitabilitatea structurilor nervoase [Behtereva, 1988; Rusinov, 1977; Sheleakin et al., 2008]. O eficiență înaltă are polarizarea prin intermediul electrozilor implantați în diferite structuri cerebrale la bolnavii cu patologii neurologice și neurochirurgicale. Însă aceste tehnologii nu și-au găsit o răspândire largă în practică, având multe complicații și un grad mare de traumatizare. Pornind de la aceste considerente, se propun metode de micropolarizare transcraniană prin aplicarea electrozilor fără lezarea țesuturilor. Primele încercări ale micropolarizării transcraniene au fost făcute în anii 70-80 ai secolului XX [Galdinov, Vartanian, 1979; Vartanian et al., 1981, 1982]. La început metoda micropolarizării transcraniene se studia sub aspectul evidențierii mecanismelor memoriei [Galidinov, 1971; Rusinov, 1969, 1977, 1987; Vartanian et al., 1981]. De menționat că în Rusia tradițional se folosește termenul de micropolarizare transcraniană, iar în alte țări metodele respective sunt numite *transcranial direct current stimulation* (tDCS).

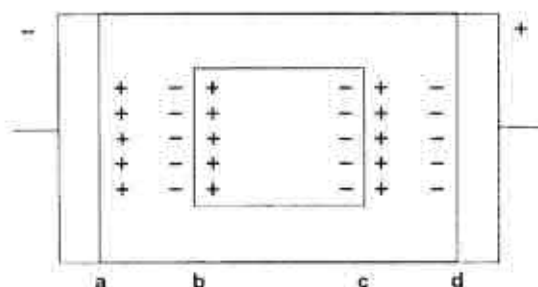
Aplicarea terapeutică a curentului electric continuu nu este o idee nouă – primele publicații pe această temă au apărut încă în anul 1789. Peste mai bine de 200 de ani problema în cauză devine din nou actuală. La mijlocul secolului XIX galvanizarea se aplică destul de larg (pareze, reumatism, glaucom, dereglări ale somnului, sindrom algic, dereglări trofice etc.). Electrozii erau aplicați în regiunea orbitelor, proceselor mastoide, *fossa mastoidea* (între procesul mastoid și pavilionul auricular), în regiunile frontale, temporale și cervico-occipitale. Printre efectele galvanizării cerebrale erau prezente vertijul, greața sau voma, care se explicau prin iritarea cerebelului și aparatului vestibular; la unii pacienți apărea senzația de gust de metal sau fosfene. Tot în secolul XIX au început studiile neurofiziologice ale acțiunii curentului electric continuu. Pe acele vremuri modificările activității centrilor vazomotorii erau considerate mecanisme principale ale galvanizării cerebrale.

La începutul secolului XX galvanizarea a luat o răspândire destul de largă, însă ulterior această metodă a început să se aplice tot mai rar, datorită apariției metodelor moderne fizioterapice.

O perioadă importantă în studierea mecanismelor micropolarizării transcraniene a început în anii 50-80 ai secolului XX, când sub conducerea lui Rusinov V.S. [Rusinov, 1969, 1987] și Vartanian G.A. [Vartanian, 1966, 1977; Vartanian et al.,

1981] la Academia de Științe a Rusiei se realizau investigații fundamentale și aplicative multidisciplinare.

După cum se știe, toate țesuturile biologice sunt heterogene, în componența lor intrând structuri cu conductibilitate electrică diferită. La o stimulare cu aplicarea diferenței de potențiale apare efectul polarizării – la granițele de delimitare a structurilor dielectricului se acumulează sarcini electrice cu modificarea câmpului electric (fig. 27).



**Figura 27.** Schema polarizării intratisulare [Sheleakin et al., 2008].

a, d – granița „țesuturi moi – piele”; b, c – membrane conjunctive, celulare etc.

În stratul cu o conductibilitate mai mare curentul se va micșora, iar în stratul cu o conductibilitate mai mică – se va mări. În timp, în ambele straturi curentul se va echilibra, ceea ce creează un efect maximal de polarizare [Sheleakin et al., 2008].

S-a demonstrat că micropolarizarea transcraniană acționează mai puternic asupra funcțiilor psihice superioare în comparație cu acțiunea asupra actelor motorii simple. De exemplu, micropolarizarea transcraniană provoacă diminuarea amplitudinii potențialului evocat motor cu 30% în stare de repaus și cu 50% în stare de imaginare a actului motor [Quartarone et al., 2004]. Mai mult ca atât, amplitudinea în stare de repaus se restabilește peste 10 minute, pe când în stare de imaginație a actului motor amplitudinea potențialului evocat motor se restabilește abia peste 30 de minute.

Analiza criteriilor de luare a deciziilor în procesul de micropolarizare transcraniană a lobilor frontali a evidențiat că sub influența catodului are loc modificarea indicilor în sens contrar față de indicii inițiali (până la micropolarizare), iar sub influența anodului se amplifică tendințele existente până la stimulare [Ivanitski et al., 1984]. De menționat că autorii nu au depistat deosebiri esențiale la stimulări lateralizate (emisfera stângă/dreaptă).

În procesul micropolarizării cortexului prefrontal stâng s-a evidențiat o ameliorare considerabilă a fluenței verbale sub influența anodului și o diminuare a acestui indice sub influența catodului [Iyer et al., 2005].

La aplicarea anodului în zona vertexului s-a depistat micșorarea timpului de reacție motorie și ameliorarea atenției [Elbert et al., 1981].

Memoria de lucru se ameliora sub influența anodului plasat în regiunea prefrontală dorsolaterală stângă, pe când plasarea anodului în regiunea prefrontală dreaptă și

a catodului în zonele prefrontale stângă și dreaptă nu influențau considerabil indicii memoriei de lucru [Fregni et al., 2005]. Alți autori au stabilit o diminuare a memoriei de lucru în procesul micropolarizării cortexului frontal lateral [Marshall et al., 2005]. În aceste investigații a fost aplicată metoda de alternare a polarizării (catod/anod) cu intervale de 15 secunde. Posibil că acest program instabil de stimulare a jucat rolul principal în diminuarea memoriei. Autorii au evidențiat că stimularea anodală în perioada fazei somnului lent contribuie la o ameliorare vădită a memoriei audioverbale.

Studierea memoriei de lucru la pacienți cu boala Parkinson sub influența micropolarizării transcraniene a evidențiat rolul intensității de stimulare electrică și lateralitatea acțiunii (cele mai bune rezultate au fost obținute în stimulare cu intensitatea de 2 mA asupra cortexului dorsolateral prefrontal stâng). Autorii presupun că efectul pozitiv asupra memoriei de lucru poate fi explicat prin creșterea locală a excitabilității cortexului în regiunea prefrontală dorsolaterală [Boggio et al., 2006]. În alte investigații de asemenea s-a stabilit că memoria de lucru se modifică pozitiv sub influența micropolarizării anodale a cortexului prefrontal stâng [Fregni et al., 2005].

Referitor la lateralizarea micropolarizării transcraniene există opinii contradictorii. S-a demonstrat că ameliorarea funcțiilor psihomotorii are loc în procesul micropolarizării zonelor motorii ale emisferei subdominante [Antal et al., 2004; Boggio et al., 2006]. Micropolarizarea zonelor similare ale emisferei dominante nu provoacă efecte pozitive în sfera psihomotorie. Se presupune că diminuarea excitabilității în unele zone cerebrale determină sporirea reciprocă a posibilităților funcționale în alte zone.

Primele rezultate ale aplicării polarizării în practica psihiatrică au fost obținute în anii 60-70 ai secolului XX – s-a demonstrat că polarizarea anodală în regiunea lobilor frontali la bolnavii cu depresie și schizofrenie provoacă ameliorarea stării emoționale, iar polarizarea catodală duce la apariția apatiei [Pinchiuk, 2007].

În procesul polarizării regiunii temporale drepte se depistează ameliorarea stării emoționale și a funcțiilor mnestice, iar polarizarea în regiunea respectivă stângă provoacă agravarea funcțiilor [Pinchiuk, 2007; Sheleakin, Ponomarenko, 2006].

Micropolarizarea cortexului prefrontal dorsolateral stâng a provocat ameliorarea funcțiilor cognitive și efecte antidepresive esențiale la bolnavii cu depresie (diminuarea depresiei după scala Hamilton cu 40,4%, față de 10,4% în grupul de control cu aplicarea placebo). Efectul pozitiv se menținea aproximativ o lună după finisarea tratamentului [Boggio et al., 2008].

Un ciclu de lucrări dedicate aplicării micropolarizării în patologia neuropsihiatrică a fost realizat de grupul științific din SUA sub conducerea lui Fregni F. [Fregni et al., 2005, 2006]. Autorii au stabilit că activarea excesivă a emisferei intacte duce la inhibarea activității emisferei lezate și respectiv diminuarea capacităților compensatorii. Pentru diminuarea activității emisferei intacte autorii recomandă polarizarea catodică, iar pentru sporirea activității emisferei lezate – polarizarea anodică.

Rezultate pozitive au fost obținute în procesul micropolarizării transcraniene la bolnavii cu deficit de atenție și hiperactivitate [Chiutko et al., 2004; Kropotov, 2005], la bolnavii cu disfuncție cerebrală minimală [Pinchiuk, 2007], în cazurile de retard

psihoverbal [Iliuhina et al., 2006]. Micropolarizarea transcraniană permite în termen foarte scurt (1-2 luni) obținerea unor efecte terapeutice bune (de exemplu, în 60-80% cazuri are loc ameliorarea atenției, memoriei, funcțiilor verbale etc.).

Investigațiile experimentale începute încă în anii 60-70 ai secolului XX au demonstrat că în regiunea catodului apare depolarizarea membranei neuronului, iar în regiunea anodului – hiperpolarizarea, cu micșorarea excitabilității neuronului. Totodată, în procesul polarizării populațiilor de neuroni ale cortexului cerebral efectele apărute sunt foarte diverse și uneori se deosebesc radical de efectele înregistrate la nivelul unui neuron [Rusinov, 1969]. Efectele polarizării cu curenți slabi se manifestă numai la stimulări de durată lungă (minute și zeci de minute). În punctele simetrice ale cortexului cerebral contralateral apare modificarea activității neuronale asemănătoare cu cele din zona stimulării [Pinchiuk, 2007]. În urma investigațiilor complexe s-a stabilit că primele structuri care reacționează la micropolarizarea țesutului nervos sunt celulele gliale și abia ulterior se includ neuronii și aparatul sinaptic [Galidiov et al., 1978]. În zona polarizării crește numărul de neuroni activați, capabili să reacționeze la stimuli slabi și indiferenți. Polarizarea cu curent electric de 0,3-1,5 mA/mm<sup>2</sup> provoacă creșterea amplitudinii EEG de 2-3 ori, pe fondul căreia are loc facilitarea de formare a reflexelor la animale, însă mărirea de mai departe a curentului electric conduce la înlăturarea și inhibarea reacțiilor reflectorii. La stimularea cu curent electric de 6 mA/mm<sup>2</sup> amplitudinea EEG a crescut de 10 ori și mai mult [Vartanian et al., 1981]. De menționat că modificările EEG se înregistrează destul de local, cu 1-1,5 mm mai mari decât suprafața electrodului stimulator (0,7 mm). La aplicarea electrodului cu dimensiunea 1 mm și a curentului electric de 1 mA are loc activarea țesutului nervos în volum de 1 mm<sup>3</sup>. Totuși, aceste modificări locale nu au exclus și modificări similare la distanțe destul de mari de locul stimulării [Pinchiuk, 2007], ceea ce confirmă prezența mecanismelor transsinaptice [Vartanian, 1977]. De exemplu, polarizarea cortexului temporal duce la modificări ale activității neuronale, care, după intensitatea lor în ordinea micșorării, sunt plasate în felul următor: nucleul caudat – centrele talamusului – hipotalamus – formația reticulată mezencefalică; în polarizarea cortexului motor: hipocamp – nucleul caudat – cortexul temporal; în polarizarea formației reticulate: hipotalamus – cortexul temporal – structurile sistemului limbic.

În procesul micropolarizării cerebelo-vermale (aplicarea anodului la 1 cm distal de protuberanța occipitală și a catodului în regiunea apofizei vertebrei cervicale VII) cea mai înaltă frecvență a surselor echivalente de generare a biopotențialelor (cele mai informative 5% de dipoli în diapazonul 0,5-35 Hz) s-a depistat în cerebel și trunchiul cerebral; o sporire moderată în regiunea lobilor frontali și structurilor limbice și fără modificări esențiale a dipolilor în talamus, structurile subcorticale, lobii temporo-parietali și occipitali (tab. 5).

Aplicarea micropolarizării corticocerebrale (anodul în proiecțiile Fp2-F4, iar catodul pe apofiza mastoidă, ipsilateral cu anodul) duce la un alt tablou – frecvența celor mai informative 5% de dipoli se mărește considerabil în regiunea talamusului,

structurilor subcorticale și lobilor frontali, pe când în alte structuri cerebrale modificările sunt moderate sau puțin exprimate.

Se poate presupune că în procesul micropolarizării cerebello-vermale se implică preponderent sistemul neuronal al *formației reticulate a trunchiului cerebral*, iar în procesul micropolarizării corticocerebrale preponderent se implică sistemul neuronal *cortex cerebral-ganglioni bazali-talamus-cortex cerebral*. Sistemul formației reticulate asigură în primul rând reglarea ciclului somn-veghe (aproximativ în 80% cazuri în timpul micropolarizării cerebello-vermale apare somnolența cu relaxare pronunțată). Al doilea sistem neuronal cu implicarea ganglionilor bazali asigură atenția selectivă, schimbarea în timp a programelor de acțiune, menținerea informației în memoria de lucru etc. [Behtereva, 1988; Dănăilă, Golu, 2006].

Tabelul 5

**Frecvența localizării în diferite structuri cerebrale a dipolilor (diapazonul frecvențelor 0,5-35 Hz) la bolnavii cu encefalopatie vasculară sub influența micropolarizării**

Structuri cerebrale	Micropolarizarea cerebello-vermală (n = 15)		Micropolarizarea corticocerebrală, Fp2-F4 (n = 15)	
	Până la procedură, %	După procedură, %	Până la procedură, %	După procedură, %
Cerebel	13,3	73,3	6,7	13,3
Trunchi cerebral	26,7	66,7	46,7	53,3
Talamus	40,0	46,7	33,3	73,3
Sistem limbic	33,3	60,0	26,7	40,0
Structuri subcorticale	13,3	6,7	6,7	40,0
Lobul frontal	6,7	26,7	13,3	60,0
Lobii temporo-parietali	13,3	20,0	13,3	33,3
Lobii occipitali	6,7	20,0	6,7	26,7

Micropolarizarea transcraniană în regiunea antero-medială a lobilor frontali provoacă activarea activității neuronale în hipotalamusul posterior, nucleul caudat și complexul amigdalor; micropolarizarea regiunilor parietale duce la modificări esențiale ale activității neuronale în hipotalamusul posterior, hipocamp și formația reticulată mezencefalică [Pinchiuk, 2007]. Pe cale experimentală s-a demonstrat că în procesul micropolarizării are loc mărirea suprafețelor și intensificarea funcției zonelor reprezentative corticale respective [Cog, Xerri, 1998; Nudo et al., 1990]. Aplicând

micropolarizarea transcraniană, s-a atins modificarea dirijată a excitabilității cortexului motor [Ardolino et al., 2005; Lang et al., 2004; Priori et al., 1998; Vines et al., 2006], sensoriomotor [Dieckhofer et al., 2006; Rogalewski et al., 2004], vizual [Antal et al., 2003]. Durata de modificare a excitabilității cortexului cerebral după o ședință de micropolarizare de 10-30 de minute poate să se mențină până la 2-5 ore [Pinchiuk, 2007]. O durată atât de lungă nu poate fi explicată numai prin mecanismele potențialului de membrană sau ale circulației excitațiilor reverberate – s-a demonstrat că după o hipotermie profundă modificările excitabilității corticale, de asemenea, erau prezente.

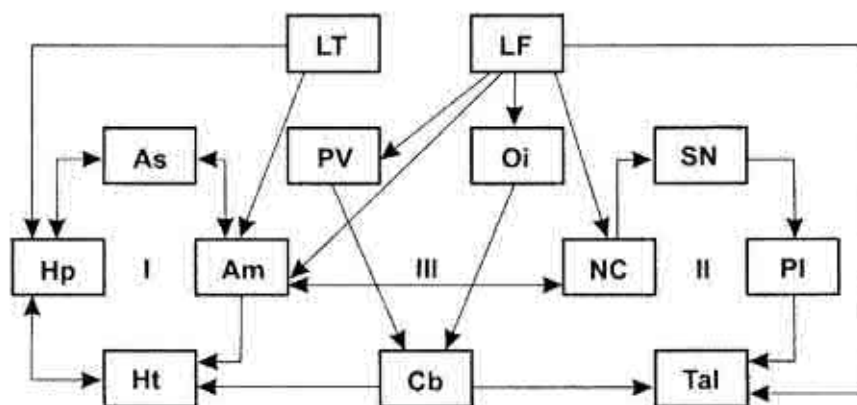
În realizarea mecanismelor de modificare a excitabilității corticale sub influența micropolarizării transcraniene sunt implicate fenomenele *long term potentiation* și *long term depression* [Malenka, Nicoli, 1999; Moriwaki, 1991; Moriwaki et al., 1994]. În aceste procese un rol deosebit le revine receptorilor NMDA. După cum s-a demonstrat în investigațiile efectuate de către Nitsche M.A. și colaboratorii [Nitsche et al., 2003, 2004], agoniștii NMDA (D-cicloserina) aveau efect de potențare a funcțiilor cognitive în procesul polarizării anodale, pe când aplicarea D-cicloserinei ca monoterapie nu provoca efecte esențiale.

Unul din cele mai importante mecanisme neurofiziologice ale micropolarizării transcraniene este posibilitatea de a influența dirijat starea funcțională nu numai a zonelor selective corticocerebrale, dar și a structurilor respective subcorticale, cu care ele sunt în conexiuni morfo-funcționale.

În fig 28 este demonstrată implicarea unor structuri cerebrale în procesul micropolarizării transcraniene a regiunii lobului frontal și temporal la bolnavii cu dereglări ale funcțiilor cognitive.

Alegerea lobilor frontali și temporali pentru tratament reiese din rolul lor în realizarea funcțiilor cognitive [Luria, 1971, 1973; Sheleakin et al., 2008]. Stimularea lobului frontal implică nucleul caudat și *caudate loop* (neostriatum-pallidum-talamus-cortexul frontal-neostriatum), care participă la organizarea și modularea funcțiilor psihice superioare [Cherkes, 1983; Sheleakin et al., 2008]. Stimularea lobilor frontal și temporal implică și structurile limbice, talamusul, hipotalamusul și alte structuri cerebrale care participă în reglarea funcțiilor psihovegetative, psihoendocrine și cognitive. În afară de aceasta, are loc implicarea sistemului corticocerebral-cerebelar prin intermediul punții Varoli și olivelor inferioare.

În zonele cerebrale supuse micropolarizării au fost evidențiate modificări ultrastructurale ale neuronilor și sinapselor, care creează baza necesară pentru schimbări calitative de durată mai lungă și cu efecte diverse în afară de simpla sporire sau diminuare a excitabilității neuronilor corticali [Akimova, 1985; Pinchiuk, 2007; Vartanian et al., 1981]. Autorii consideră că efectele micropolarizării transcraniene se deosebesc de alte metode prin aceea că nu numai pot activa structurile cerebrale nelezate, cu potențial funcțional mai mare, dar și contribuie la restabilirea funcțiilor prin acțiunea direcționată asupra structurilor cerebrale lezate.



**Figura 28.** Implicarea structurilor cerebrale în procesul micropolarizării transcraniane a lobilor frontal și temporal la bolnavii cu dereglări cognitive.

LF – lobul frontal; LT – lobul temporal; NC – nucleul caudat; SN – substanța neagră; PI – pallidum; Tal – talamus; Am – amigdala; As – aria septală; Hp – hipocamp; Ht – hipotalamus; PV – puntea Varoli; Oi – oliva inferioară; Cb – cerebel. I – sistemul limbic; II – caudate loop; III – sistemul corticocerebral-cerebel.

În procesul micropolarizării în zona de stimulare diametrul neuronilor se mărește până la 30%, se mărește volumul oligodendrocitelor etc. Cele mai pronunțate modificări morfologice au fost depistate în stratul V al cortexului cerebral, în care sunt prezente cele mai multe celule polisensorii [Artiuhina, 1979]. În procesul micropolarizării are loc modificarea sinapselor și mitocondriilor complexului Golgi. Toate aceste modificări morfologice se explică prin activarea metabolismului și proceselor energetice neuronale atât în zona de stimulare, cât și în zonele aflate la distanță. S-a demonstrat că micropolarizarea transcraniană poate modifica starea coloidală a citoplasmei celulei, ceea ce influențează procesele metabolice intracelulare, se modifică procesul difuziei ionilor și viteza reacțiilor biochimice. În procesul micropolarizării se manifestă efectul Edelman [Edelman, 1976], care constă în activarea proceselor metabolice intracelulare sub influența curentului electric, analogic cu acțiunea asupra receptorilor membranei celulare a neuromodulatorilor, hormonilor, neuropeptidelor. Unul din argumente în favoarea stimulării mecanismelor de autoreglare metabolică sub influența micropolarizării transcraniane este normalizarea spectrului de aminoacizi indiferent de nivelul lor (ridicat sau scăzut) înainte de tratament [Sheleakin, Ponomarenko, 2006].

Un rol important în mecanismele de acțiune îi revine modificării hemocirculației în diferite structuri cortico-subcorticele cerebrale, mai evidentă în zona aplicării anodului [Lang et al., 2005]. În experiențe pe animale s-a demonstrat că aplicarea curentului electric cu densitatea de  $0,5 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$  provoacă în encefal dereglări hemocirculatorii pronunțate, iar aplicarea curentului cu densitatea  $0,1 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$  pro-

voacă stimularea mecanismelor compensatorii, fără semne de acțiune agresivă [Eas-nogorodski, 1987].

Analiza datelor din literatură și experiența proprie demonstrează că micropolarizarea transcraniană aplicată corect este o metodă neagresivă, fără efecte negative pronunțate [Lacusta, 2007; Lacusta et al., 2008,2009; Nitsche et al., 2004; Nitsche, Paulus, 2000]. Alți autori au analizat indicii EEG în vederea evidențierii influențelor negative ale metodei și au constatat că polarizarea cortexului frontal (curent electric 1 mA, durata acțiunii 20 min) nu provoacă efecte negative [Iyer et al., 2005].

După cum se știe, o polarizare efectivă este posibilă în cazurile de implantare a electrozilor în cortexul cerebral sau plasarea lor în contact direct cu cortexul cerebral. Din punct de vedere biofizic și fiziologic, polarizarea locală efectivă prin țesuturile și oasele capului nu este posibilă, în primul rând, în urma difuziei largi a potențialelor electrice [Berezovski, Kolotiliv, 1990]. Practica demonstrează însă că aplicarea extracraniană a electrozilor provoacă totuși efecte de polarizare și în cazul aplicării unui curent electric destul de slab [Nitsche et al., 2003, 2004; Pinchiuk, 2007; Sheleakin, Ponomarenko, 2006; Vartanian et al., 1981]. Autorii presupun că cel mai probabil mecanism în acest caz este acțiunea directă a câmpului electric, capabil să influențeze asupra neuroreceptorilor [Curtze et al., 2004; Linderman, Greif, 1990; Moriwaki, 1991], să modifice starea funcțională a dendritelor și spinilor [Olenev, 1987; Rusinov, 1969, 1987] și să sincronizeze rețelele neuronale [Kotlear, 1989; Rusinov, 1977]. Având în vedere că aproximativ 30% de neuroni corticali posedă contacte electrotonice, devine clar că importanța câmpurilor electrice nu poate fi diminuată [Pinchiuk, 2007].

## X. 2. Micropolarizarea cerebello-corticocerebrală

Metoda micropolarizării cerebello-corticocerebrale elaborată de noi permite individualizarea tratamentului prin selectarea proiecțiilor zonelor cerebelare și cerebrale după un anumit algoritm [Lacusta, 2007; Lacusta et al., 2008, 2009] (tab. 6).

*Tabelul 6*

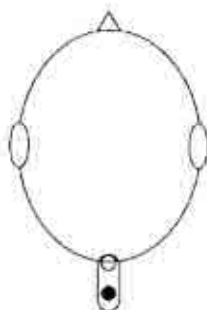
### Principiile și consecutivitatea de selectare a zonelor cerebrale pentru micropolarizare

Nr.	Principiile de selectare a zonelor cerebrale	Numărul de proceduri	Numărul total de proceduri
1	Principiul universal cerebello-vermal	2	2
2	Principiul universal corticocerebral	2	4
3	Principiul clinic și neuropsihologic	2-8	6-12



1. *Principiul universal cerebello-vermal* – primele două proceduri se realizează cu aplicarea anodului în regiunea proiecției vermisului cerebelar (1 cm distal de protuberanța occipitală) și a catodului în regiunea apofizei vertebrei VII cervicale (fig. 29).

Aplicarea acestui principiu are drept scop ameliorarea proceselor neurodinamice cerebrale în vederea realizării mai eficiente a tratamentului ulterior.



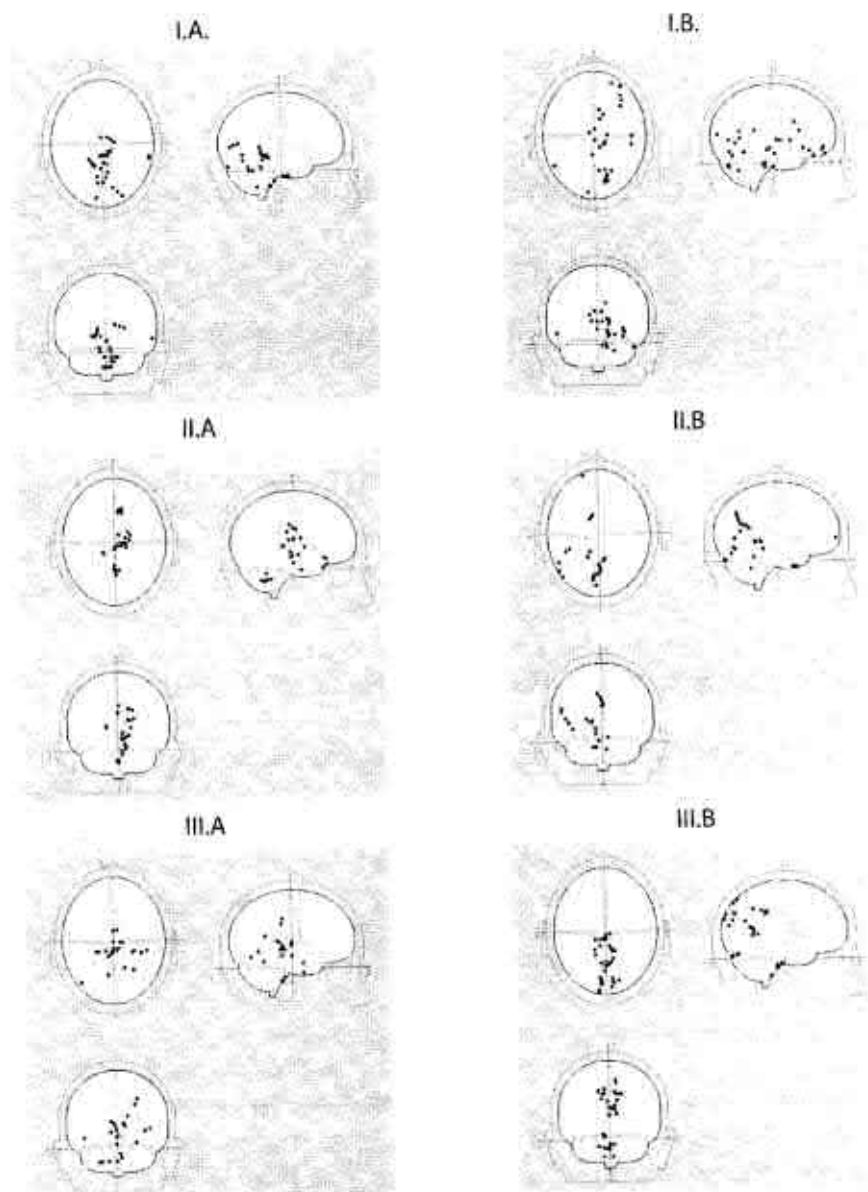
**Figura 29.** Localizarea electrozilor în micropolarizarea cerebello-vermală (anodul în proiecția vermisului cerebelar, catodul în proiecția vertebrei VII cervicale)

Analiza EEG-tridimensională la 86 de pacienți cu encefalopatie cerebrovasculară în vârstă de 45-65 de ani a evidențiat unele particularități ale tabloului de repartizare a dipolilor (diapazonul biopotențialelor 0,5-35 Hz) sub influența micropolarizării cerebello-vermale. Îndată după procedura de micropolarizare în 54,6% cazuri repartizarea dipolilor era bilaterală, în ambele emisfere cerebrale fără semne pronunțate de asimetrie, în 16,3% cazuri repartizarea dipolilor era asimetrică cu predominarea în structurile cerebrale din dreapta, iar în 29,1% cazuri – cu predominarea din stânga (fig. 30).

Posibil că reacțiile cerebrale diferite în procesul micropolarizării cerebello-vermale depind de starea funcțională a structurilor cerebrale înainte de tratament. Pe de altă parte, o oarecare predominare a cazurilor cu implicarea emisferei cerebrale stângi față de emisfera dreaptă poate fi explicată și prin activarea preponderentă a formației reticulate a trunchiului cerebral care este posibilă datorită conexiunilor neuronale strânse între cerebel și formația reticulată. S-a stabilit că formația reticulată a trunchiului cerebral influențează în mai mare măsură starea funcțională a structurilor emisferei cerebrale stângi [Fokin et al., 2009; Thayer, 1986].

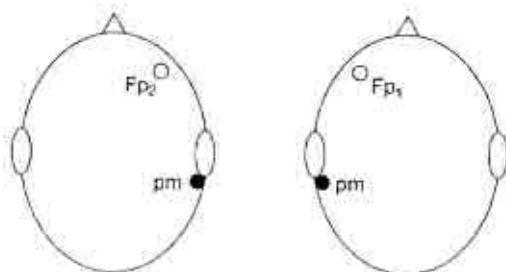
2. *Principiul universal corticocerebral* constă în realizarea tratamentului cu utilizarea a doi electrozi universali: un electrod (anod) se aplică pe proiecția anterofrontală a emisferei subdominante, iar catodul – pe apofiza mastoidă ipsilateral cu anodul (fig. 31).

Aplicarea principiului universal corticocerebral are scopul de a preciza emisfera dominantă și de a crea fundalul psihoemoțional pozitiv pentru realizarea tratamentului ulterior. Polarizarea emisferei drepte are o influență mai difuză, nespecifică asupra emisferei cerebrale stângi, pe când polarizarea emisferei stângi creează un flux de excitare mai focusat [Vartanian et al., 1981].



**Figura 30.** EEG-tridimensională (dipoli în diapazonul 0,5-35 Hz) la bolnavii cu encefalopatie vasculară sub influența micropolarizării cerebelo-verbale

Tabloul înainte de micropolarizare (A) și după (B) aceasta: IB – asimetrie cu predominarea din dreapta; IIB – asimetrie cu predominarea din stânga; IIIB – fără asimetrie pronunțată.



**Figura 31.** Localizarea electrozilor în micropolarizarea corticocerebrală conform principiului universal (anodul în proiecția anterofrontală a emisferei subdominante, catodul în regiunea procesului mastoid ipsilateral cu anodul)

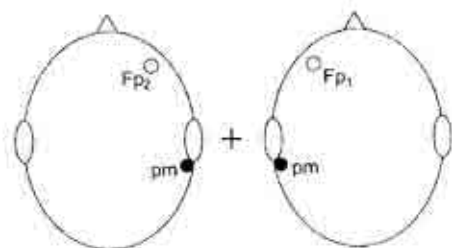
Prima procedură, uneori și a doua, se consideră proceduri diagnostice. Dacă în timpul procedurii pacientul este relaxat, somnolent, iar după finisarea procedurii (peste 1-2 ore sau a doua zi) pacientul are senzația de energizare, dispoziție bună, uneori cu elemente de euforie, manifestă producție verbală sporită – atunci se consideră că emisfera subdominantă a fost evidențiată corect. Dacă după procedura de polarizare pacientul devine inhibat sau iritat, se consideră că acțiunea s-a realizat asupra emisferei dominante. Deci, primele 1-2 proceduri ne oferă, într-o oarecare măsură, posibilitatea să obținem informația privind emisfera dominantă și predominarea profilului de asimetrie funcțională cerebrală. Această informație este utilă pentru individualizarea curei de tratament. La bolnavii cu manifestări de hiperexcitabilitate în timpul primelor proceduri este posibilă și aplicarea consecutivă a micropolarizării asupra emisferei subdominante și celei dominante (câte 15-18 minute la fiecare emisferă) [Pinchiuk, 2007].

La început se realizează micropolarizarea cu plasarea anodului în proiecția anterofrontală a emisferei drepte (catodul – în regiunea procesului mastoid ipsilateral cu anodul). Durata stimulării este de la 2/3 până la 1/2 din timpul total al procedurii. În a doua parte a procedurii anodul se plasează în proiecția anterofrontală a emisferei stângi (catodul – în regiunea procesului mastoid, ipsilateral cu anodul). Durata stimulării este de la 1/3 până la 1/2 din timpul total al procedurii. Intensitatea curentului este cu 40-50% mai mică comparativ cu stimularea emisferei drepte (fig. 32).

Asocierea micropolarizării în proiecția anterofrontală a emisferei dominante și subdominante are efecte pozitive asupra proceselor neurodinamice și balanței interemisferiale. Această variantă de tratament este eficientă în special la bolnavii cu semne pronunțate de hiperexcitabilitate psihomotorie, nevroze, retard psihic.

3. *Principiul clinic și neuropsihologic* se realizează în baza analizei manifestărilor clinice și indicațiilor terapeutice ale anumitor zone cerebrale evidențiate prin studii speciale clinico-experimentale [Chiutko et al., 2004; Pinchiuk, 2007; Sheleakin, Ponomarenko, 2006; Sheleakin et al., 2008; Vartanian et al., 1981]. *Cortexul cerebral frontal* – tulburări ale atenției, memoriei de lucru, deficit al gândirii abstracte și fle-

xibilității mentale, deficit al funcțiilor executive, nevroze, sindrom asteno-depresiv, retard psihic și verbal etc.



**Figura 32.** Localizarea electrozilor în micropolarizarea corticocerebrală anterofrontală consecutivă a emisferei subdominante și dominante.

O particularitate importantă a micropolarizării transcraniene a cortexului frontal este antrenarea verigii caudatofrontale, al cărei nucleu caudat se consideră a doua formațiune (după cortexul frontal) după importanța sa, care participă la mecanismele funcțiilor cognitive (*caudate loop* – neostriatum-pallidum-talamus-cortexul frontal-neostriatum). În afară de aceasta, în procesul micropolarizării cortexului frontal sunt antrenate structuri cerebrale importante în modularea reacțiilor psihovegetative, emoționale și psihoendocrine (talamus, hipotalamus, hipocamp, corp amigdaloid etc.). Se știe că există un sistem bine dezvoltat de fibre corticofugale de la regiunea prefrontală spre formația reticulată a trunchiului cerebral. Activitatea formației reticulate mezencefalice și nucleelor nespecifice ale talamusului, la fel, se află sub controlul cortexului frontal [Sheleakin et al., 2008; Vartanian et al. 1981].

Stimularea cortexului motor exercită o acțiune de potențare asupra efectelor cortexului frontal prin intermediul influenței asupra stării funcționale a talamusului și legăturilor morfo-funcționale ale talamusului cu cortexul frontal.

*Cortexul cerebral parietal* – tulburări ale schemei corporale, astereognozie sau agnozie tactilă, tulburarea memoriei topografice, apraxia constructivă, apraxia de îmbrăcare, tulburarea operațiilor logico-gramaticale, tulburarea operațiilor de calcul, dereglări vestibulare și optico-vestibulare etc.

Cortexul parietal se folosește la micropolarizarea transcraniană, deoarece face parte din sistemul piramidal și exercită o influență nemijlocită asupra stării funcționale a zonelor motorii ale cortexului. În afară de aceasta, cortexul parietal participă la formarea reprezentărilor spațiale referitoare la lumea înconjurătoare, corpul propriu (schema corporală), formele complexe ale sensibilității (stereognozie), organizarea acțiunii orientate diferențiate (praxia), controlează coordonarea vizual-spațială.

*Cortexul cerebral temporal* – agnozia auditivă, afazia senzorială, tulburări ale memorării și reproducerii materialului verbal-simbolic, tulburări de atenție și ale gândirii, tulburarea percepției timpului, dereglarea ritmului somn-veghe, epilepsia temporală etc.

Cortexul temporal are legături ample directe corticofugale cu complexul amigdalian. S-a demonstrat că micropolarizarea doar a regiunii posterotemporale duce la inhibarea activității epileptiforme; micropolarizarea regiunii anterotemporale, la intensificarea activității paroxistice; cea mai pronunțată influență asupra complexului amigdalian se observă în procesul micropolarizării concomitente a regiunilor cortexului temporal și parietal. În afară de aceasta, micropolarizarea proiecțiilor temporale ale cortexului cerebral îmbunătățește procesele mnestice.

*Cortexul cerebral occipital* – agnozia vizuală, halucinațiile vizuale, hemianopsia, prozopagnozia, dezorientarea topografică, tulburările de citire etc.

Micropolarizarea concomitentă a cortexului frontal și occipital, pe de o parte, intensifică influența asupra nucleului caudat (datorită legăturilor regiunii occipitale a cortexului cerebral cu corpul striat), pe de altă parte, inhibă declanșarea reacției agresive în momentul apariției unei imagini vizuale, care provoacă această reacție. În procesul activității creatoare a omului se observă o sporire considerabilă a coerenței între zonele frontale și occipitale ale cortexului cerebral. Un nivel înalt de integrare între regiunile frontale și occipitale în diapazonul alfa al EEG s-a observat de asemenea la pacienții cu labilitate emoțională înaltă. Cortexul occipital are legături funcționale cu hipotalamusul și structurile sistemului limbic.

Tratamentul în baza principiului clinic și neuropsihologic se realizează preponderent prin stimularea monopolară – această stimulare comparativ cu cea bipolară are un efect mai localizat asupra structurilor cerebrale. Un electrod (anod) se aplică pe proiecția cortexului cerebral indicată pentru tratament, iar catodul – în regiunea apofizei vertebrei cervicale VII sau în regiunea antebrațului ipsilateral.

Micropolarizarea cerebelo-cerebrală se efectuează cu curent continuu având intensitatea de 200-400 mA. Durata unei proceduri este de 20-40 minute. Întreaga serie de tratament include de la 4-6 până la 8-10 ședințe, realizate în fiecare zi sau peste 1-2 zile. Tratamentul se întrerupe când parametrii clinico-neurofiziologici ating un anumit „platou”, când fiecare procedură ulterioară nu mai provoacă efecte terapeutice pronunțate cu păstrarea modificărilor pozitive obținute. Întreruperea procedurilor în această perioadă are efect benefic pentru menținerea rezultatelor obținute pe un termen de 2-3, uneori până la 5-6 luni.

Investigațiile noastre au demonstrat că micropolarizarea cerebelo-corticocerebrală este mai eficientă comparativ cu aplicarea separată a micropolarizării corticocerebrale sau cerebelo-vermale. Sub acest aspect, prezintă interes analiza gradului de disfuncție cerebrală apreciată prin raportul ritmurilor lente și rapide – indexul EEG-integral ( $I_{\text{EEG}} = \text{delta} + \text{teta} / \text{alfa} + \text{beta}$ ). În limitele normale la persoanele mature acest indice variază de la 0,3 până la 0,7 un. Indicele se modifică esențial sub influența procedurilor aplicate: micropolarizarea corticocerebrală (înainte de acțiune  $2,8 \pm 0,09$  un., după acțiune  $2,5 \pm 0,08$ ,  $p < 0,05$ ), micropolarizarea cerebelo-corticocerebrală (înainte de acțiune  $3,0 \pm 0,08$  un., după –  $2,2 \pm 0,06$  un.,  $p < 0,01$ ).

Sub influența tratamentului am evidențiat un fenomen care nu are o explicație neurofiziologică satisfăcătoare, și anume – concomitent cu ameliorarea stării neuropsihologice și apariția efectelor terapeutice pozitive are loc intensificarea undelor

delta. De exemplu, indicele delta sub influența micropolarizării cerebello-vermale se mărește în derivata Fz de la  $36,5 \pm 2,06\%$  până la  $48,7 \pm 2,37\%$ ,  $p < 0,01$ ; sub influența micropolarizării cerebello-corticocerebrale de la  $37,8 \pm 2,34\%$  până la  $49,1 \pm 2,13\%$ ,  $p < 0,001$ . În literatură, de asemenea, a fost descris acest fenomen de amplificare a undelor delta sub acțiunea micropolarizării transcraniene [Kropotov, 2005; Pinchiuk, 2007; Sheleakin et al., 2008]. După cum se știe, undele delta sunt legate de procesele cerebrale vasculare și organice, fiind interpretate ca semne patologice de amplificare a proceselor de inhibiție corticală, care la rândul lor duc la diminuarea posibilităților funcționale cerebrale. După cum s-a demonstrat însă, undele delta nu întotdeauna sunt asociate cu procese de inhibiție, ci pot reflecta și unele procese compensatorii sau de neuroreorganizare [Behtereva et al., 1988].

Analiza indicilor neuropsihologici a evidențiat o dinamică pozitivă mai pronunțată sub influența micropolarizării cerebello-corticocerebrale comparativ cu micropolarizarea transcraniană corticocerebrală obișnuită – se ameliorează funcția lobilor frontali (praxisul dinamic), parietali (praxisul constructiv, gnozisul spațial), temporali (gnozisul auditiv), occipitali (gnozisul vizual obiectual) (tab. 7).

Tabelul 7

**Dinamica indicilor neuropsihologici sub influența tratamentului cu aplicarea micropolarizării la bolnavii cu encefalopatie vasculară**

Indicii	Micropolarizarea corticocerebrală		Micropolarizarea cerebello-corticocerebrală	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
Fluența verbală, 1 test	$5,4 \pm 0,42$	$7,2 \pm 0,75^*$	$5,8 \pm 0,39$	$7,6 \pm 0,68^*$
Praxisul dinamic, 5 teste	$5,57 \pm 0,31$	$4,40 \pm 0,29^{**}$	$5,91 \pm 0,26$	$3,14 \pm 0,25^{***}$
Praxisul constructiv, 8 teste	$3,88 \pm 0,25$	$3,18 \pm 0,23^*$	$4,75 \pm 0,30$	$2,90 \pm 0,25^{***}$
Gnozisul spațial, 3 teste	$2,76 \pm 0,26$	$2,33 \pm 0,15$	$3,29 \pm 0,24$	$2,42 \pm 0,23^*$
Gnozisul auditiv, 1 test	$0,77 \pm 0,08$	$0,68 \pm 0,07$	$0,84 \pm 0,10$	$0,55 \pm 0,07^*$
Memoria audioverbală, 6 teste	$5,22 \pm 0,26$	$3,69 \pm 0,30^{***}$	$5,64 \pm 0,25$	$3,71 \pm 0,18^{***}$
Gnozisul vizual obiectual, 2 teste	$2,26 \pm 0,25$	$1,89 \pm 0,28$	$2,58 \pm 0,21$	$1,92 \pm 0,15^*$
Nervozitate, 1 test	$7,1 \pm 0,42$	$5,9 \pm 0,32^*$	$6,9 \pm 0,31$	$5,5 \pm 0,29^{**}$

Nota: diferențe statistic concludente până la tratament și după finisarea lui (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ).

Micropolarizarea cerebelo-corticocerebrală are un efect mai pronunțat asupra stării psihoemoționale a bolnavilor, nivelul de nervozitate în dinamică se micșorează mai evident ( $p < 0,01$ ) comparativ cu aplicarea micropolarizării transcraniene corticocerebrale obișnuite ( $p < 0,05$ ). Totodată, indicii fluenței verbale și memoriei audioverbale au o dinamică aproximativ egală sub influența variantelor studiate de micropolarizare.

Micropolarizarea transcraniană are unele avantaje față de alte metode nonfarmacologice (de exemplu, stimularea magnetică transcraniană etc.): acțiunea este difuză, efectul de modulare a excitabilității corticale este destul de puternic și de o durată lungă; în timpul procedurilor nu apar artefacte pronunțate; tehnologia permite studiile mai precise cu aplicarea placebo; comparativ cu alte metode, este mai ieftină; utilajul este compact și poate fi utilizat în asociere cu alte tehnologii de investigație a sistemului nervos central; nu provoacă reacții adverse severe (convulsii etc.); tehnologia se aplică cu ușurință și este confortabilă pentru pacient [Boggio et al., 2007; Tanaka, Watanabe, 2009].

Studiile ulterioare ale micropolarizării transcraniene trebuie canalizate în direcțiile de optimizare a tehnologiei, individualizare a zonelor pentru stimulare, parametrilor de stimulare și lateralizarea acțiunii, duratei de tratament [Murphy et al., 2009].

## Bibliografie

- Aarsen F.K., Van Dongen H.R., Paquier P.F., Van Mourik M., Catsman-Berrevoets C.E. Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery // *Neurology*. 2004; 62: 1311-1316.
- Abadie P., Boulenger J.P., Benali K., Bareé L., Zariflan E., Baron J.C. Relationships between trait and state anxiety and the central benzodiazepine receptor: a PET study // *Eur. J. Neurosci*. 1999; 11(4): 1470-1478.
- Abayomi O.K. Pathogenesis of irradiation-induced cognitive dysfunction // *Acta. Oncol*. 1996; 35: 659-663.
- Abele M., Burk K., Andres F., Topka H., Laccone F., Bosch S., Brice A., Cancel G., Dichgans J., Klockgether T. Autosomal dominant cerebellar ataxia type 1. Nerve conduction and evoked potential studies in families with SCA1, SCA2 and SCA3 // *Brain*. 1997; 120: 2141-2148.
- Abell E., Krams M., Ashburner J. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans // *Neuroreport*. 1999; 10: 1647-1651.
- Ackermann H., Daum I. The cerebellum and cognition – psychopathological, neuropsychological and neuroradiological findings // *Fortschr. Neurol. Psychiatr*. 1995; 63(1): 30-37.
- Ackermann H., Gräber S., Hertrich I., Daum I. Categorical speech perception in cerebellar disorders // *Brain Lang*. 1997; 60: 323-331.
- Ackermann H., Hertrich I. The contribution of the cerebellum to speech processing // *J. Neurolinguistics*. 2000; 13: 95-116.
- Ackermann H., Vogel M., Petersen D., Poremba M. Speech deficits in ischaemic cerebellar lesions // *J. Neurology*. 1992; 239(4): 223-227.
- Ackermann H., Wildgruber D., Daum I., Grodd W. Does the cerebellum contribute to cognitive aspects of speech production? A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study in humans // *Neurosci. Lett*. 1998; 247: 187-190.
- Ackermann H., Ziegler W. Mutismus bei zentralmotorischen Strungen // *Fortschr. Neurol. Psychiatr*. 1994; 62: 337-344.
- Agnati L.F., Fuxe K. Volume transmission as a key feature of information handling in the central nervous system possible new interpretative value of the Turing's B-type machine // *Progr. Brain Res*. 2000; 125: 3-19.
- Agnati L.F., Zoli M., Stromberg I., Fuxe K. Intercellular communication in the brain: wiring versus volume transmission // *Neurosci*. 1995; 69: 711-726.
- Airapetean A.A. / Айрапетян А.А. Некоторые особенности ответов нейронов вентролатерального ядра зрительных бугров на электрическое раздражение ядер мозжечка. В кн: Структурная и функциональная организация мозжечка. Киев. 1974; 5-12.
- Akaike T. Neuronal organization of the vestibulospinal system in the cat // *Brain. Res*. 1983; 259: 217-227.
- Akimova I.M. / Акимова И.М. Субклеточные механизмы долговременных терапевтических эффектов транскраниальной микрополяризации. В сб.: Принципы и механизмы деятельности мозга. Л. Наука. 1985; 157-158.
- Akshoomoff N.A., Courchesne E. A new role for the cerebellum in cognitive operations // *Behav. Neurosci*. 1992; 106(5): 731-738.
- Akshoomoff N.A., Courchesne E., Press G.A., Iragui V. Contribution of the cerebellum to neuropsychological functioning: evidence from a case of cerebellar degenerative disorder // *Neuropsychologia*. 1992; 30: 315-328.
- Albert T.J., Dempsey C.W., Sorenson C.A. Anterior cerebellar stimulation: effect on behavior and basal forebrain neurochemistry in rat // *Biol. Psychiatry*. 1985; 20(12): 1267-1276.
- Albin R.L., Gilman S. Autoradiographic localization of inhibitory and excitatory amino acid neurotransmitter receptors in human normal and olivopontocerebellar cortex // *Brain Res*. 1990; 522: 37-45.



- Aleksandrov A.A. / Александров А.А. Психогенетика. СПб., Питер, 2007; 192с.
- Alexanian A.M. O funcțiilor mozgicilor. Id. Akad. Med. Nauk. 1948.
- Alfonsi E., Merlo I.M., Moafo V., Lanzi G., Ottolini A., Veggiotti P. Electrophysiologic study of central motor pathways in ataxia-teleangiectasia // J. Child Neurology. 1997; 12: 327-331.
- Allan R., Gill A., Spittaler P. Recurrent medulloblastoma – violation of Collin's law by 14 years // J. Clin. Neurosci. 2004; 11(7): 756-757.
- Allen G., Buxton R.B., Wong F.C., Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement // Science. 1997; 275(5308): 1940-1943.
- Allen G., Muller R.A., Courchesne E. Cerebellar function in autism: functional magnetic resonance image activation during a simple motor task // Biol. Psychiatry. 2004; 56: 269-278.
- Allen G.L., Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems // Physiol. Rev. 1974; 54: 957-1006.
- Altman J., Bayer S.A. Development of the cerebellar system in relation to its evolution, structure and function. Boca Raton (Fl.): CRC press, 1996; 768 p.
- Altman J., Bayer S.A. Time of origin and distribution of a new cell type in the rat cerebellar cortex // Exp. Brain. Res. 1977; 29: 265-274.
- Amatuni A.S. / Амамуни А.С. О нейронной ориентации фастигиального ядра мозжечка кошки. В кн: Нейронные механизмы интегративной деятельности мозжечка. Ереван. 1979, 113-123.
- Anand B.K., Malhotra C.L., Singh B., Dua S. Cerebellar projections to the limbic system // J. Neurophysiol. 1959; 22: 451-458.
- Andersen B.B., Gundersen H.J., Pakkenberg B. Aging of the human cerebellum: a stereological study // J. Comp. Neurol. 2003; 466(3): 356-365.
- Andre P., Arrighi P. Hippic modulation of cerebellar information processing: implications for the cerebro-cerebellar dialogue // Cerebellum. 2003; 2(2): 84-95.
- Andreasen N.C. A unitary model of schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 1999; 56: 781-787.
- Andreasen N.C., O'Leary D.S., Arndt S., Cizadlo T., Hurtig R., Rezaei K. Short term and long term verbal memory: a positron emission tomography study // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995; 92: 5111-5115.
- Andreasen N.C., O'Leary D.S., Cizadlo T. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996; 93(18): 9985-9990.
- Andreasen N.C., Paradiso S., O'Leary D.S. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? // Schizophr. Bull. 1998; 24: 203-218.
- Antal A., Kincses T.Z., Nitsche M.A., Paulus W. Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man // Exp. Brain Res. 2003; 150(3): 375-378.
- Antal A., Nitsche M.A., Kincses T.Z. Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans // Eur. J. Neurosci. 2004; 19(10): 2888-2892.
- Antonova A.M. / Антонова А.М. Нейронные ансамбли и проблема соматотопии // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. 1979; 79(11): 45-51.
- Appollonio I.M., Grafman J., Schwartz V., Massaquoi S., Hallett M. Memory in patients with cerebellar degeneration // Neurology. 1993; 43: 1536-1544.
- Apps R., Garwicz M. Anatomical and physiological foundations of cerebellar information processing // Nat. Rev. Neurosci. 2005; 6(4): 297-311.
- Ardolino G., Bossi B., Barbieri S., Priori A. Non-synaptic mechanisms underline the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain // J. Physiol. 2005; 568(2): 653-663.
- Arhipova N.A. / Архипова Н.А. Соотношение суммарной ЭЭГ и нейронной активности коры в зоне очаговой патологии головного мозга. Дисс. к.м.н. М. 1972.

- Arhipova N.A. et.al. / Архипова Н.А., Трошина Е.М., Шабалов В.А. Генез связанных с движением потенциалов мозга человека при разных формах двигательной патологии // Журн. Выssh. Нерв. Деятель. 1991; 41(4): 655-662.
- Arshavskii V.V. et.al. / Аршавский В.В., Мельникова Т.С., Толмасская Э.С. О характере мозжечковых влияний на судорожную активность коры теменного мозга. В кн: Структурная и функциональная организация мозжечка. Киев. 1974; 41-50.
- Artarian A.A. / Артарян А.А. Опухоль мозжечка у детей (клиника, диагностика, хирургическое лечение). М., «Медицина». 1979; 173 с.
- Artuhina N.I. / Артюхина Н.И. Структурно-функциональная организация нейронов и межнейронных связей. М. 1979. 251 с.
- Asanuma C., Thach W.T., Jones E.G. Brainstem and spinal projections of the deep cerebellar nuclei in the monkey, with observations on the brainstem projections of the dorsal column nuclei // Brain. Res. Rev. 1983; 5: 299-322.
- Aylward E.H., Reiss A. Area and volume measurement of posterior fossa structures in MRI // J. Psychiatr. Res. 1991; 25(4): 159-168.
- Azmitia E.C., Gannon P.J. The primate serotonergic system: a review of human and animal studies and a report on Macaca fascicularis // Adv. Neurol. 1986; 43: 407-468.
- Babmindra V.P. et.al. / Бабминдра В.П., Брагина Т.А., Ионов И.П., Нуртдинов Н.Р. Структура и модели нейронных комплексов головного мозга. Л.: Наука, 1988; 96 с.
- Bach-y-Rita P. The brain beyond the synapses: a review // NeuroReport. 1994; 5: 1553-1557.
- Bach-y-Rita P., Aiello G.L. Nerve length and volume in synaptic vs diffusion neurotransmission: a model // Ibid. 1996; 7: 1502-1504.
- Baciu A., Mamaliga L., Lucusta V. / Бачу А., Мамалыга Л., Лакуста В. Влияние аурикулярной акушуктуры на содержания нуклеиновых кислот в системе нейрон-нейроглия в различных областях головного мозга после тотальной депривации сна у крыс // The Bulletin of the European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoeopathy. 1999; 3: 25-26.
- Baddeley A., Della S.S., Papagno C., Spinnler H. Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion // Neuropsychology. 1997; 11: 187-194.
- Baer S.M., Rinzel J. Propagation of dendritic spikes mediated by excitable spines: a continuum theory // J. Neurophysiol. 1991; 65: 874-890.
- Baillieux H., De Smet H.J., Dobbeleir A., Paquier P.E., De Deyn P.P., Marien P. Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: a neuropsychological and SPECT study // Cortex. 2009; Oct. 1 [Epub. ahead of print].
- Baillieux H., Verslegers W., Paquier P. Cerebellar cognitive affective syndrome associated with topiramate // Clin. Neurol. Neurosurg. 2008; 110(5): 496-499.
- Bal J.S., Park S.S. Contingent negative variation before and after hemodialysis among patients with end-stage renal disease // J. Neurol. Sci. 2008; 267(1-2): 70-75.
- Baldacara L., Borqio J.G., de Lacerda A.L., Jackowski A.P. Cerebellum and psychiatric disorders // Rev. Bras. Psiquiatr. 2008; 30(3): 281-289.
- Baloyannis S. Pathological alternations of the climbing fibres of the cerebellum in vascular dementia: a Golgi and electron microscope study // J. Neurol. Sci. 2007; 257(1-2): 56-61.
- Balsters J.H., Cussans E., Diedrichsen J., Philips K.A., Preuss T.M. Evolution of the cerebellar cortex. The selective expansion of prefrontal-projecting cerebellar lobules // Neuroimage. 2009; Oct. 4 [Epub. ahead of print].
- Bang O.Y., Lee P.H., Kim S.Y. Pontine atrophy precedes cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia type 7: MRI - based volumetric analysis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004; 75: 1452-1456.
- Barakat L., Bordey A. GAT-1 and reversible GABA transport in Bergmann glia in slices // J. Neurophysiol. 2002; 88: 1407-1419.
- Barmack N.H. GABAergic pathways convey vestibular information to the beta nucleus and dorsomedial cell column of the inferior olive // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1996; 781: 541-552.

- Barmack N.H., Baughman R.W., Eckenstein F.P. Cholinergic innervation of the cerebellum of the rat, rabbit, cat, and monkey as revealed by choline acetyltransferase activity and immunohistochemistry // J. Comp. Neurol. 1992; 317: 233-249.
- Bashkatova V.G., Raevskii K.S. / Башкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата // Биохимия. 1998; 63(7): 1020-1028.
- Bastian A.J., Martin T.A., Keating J.G., Thach W.T. Cerebellar ataxia: abnormal control of interaction torques across multiple joints // J. Neurophysiol. 1996; 76(1): 492-509.
- Bastian A.J., Mink J.W., Kaufman B.A., Thach W.T. Posterior vermal split syndrome // Ann. Neurol. 1998; 44(4): 601-610.
- Bastian A.J., Zackowski K.M., Thach W.T. Cerebellar ataxia: torque deficiency or torque mismatch between joints? // J. Neurophysiol. 2000; 83(5): 3019-3030.
- Batini C., Compoint C., Buisseret-Delmas C. Cerebellar nuclei and the nucleocortical projections in the rat: retrograde tracing coupled to GABA and glutamate immunohistochemistry // J. Comp. Neurol. 1992; 315: 74-84.
- Bauman M.L., Courchesne E., Denckla M.B., Folstein S.E., James L.S., Minshew N. An update on autism: a development disorder-introduction // Pediatrics. 1991; 87(5): 5-6.
- Bauman M.L., Kemper T.L. Abnormal cerebellar circuitry in autism? // Neurology. 1989; 39(1): 186.
- Bauman M.L., Kemper T.L. Histoanatomic observations of brain in early infantile autism // Neurology. 1985; 35: 866-874.
- Bauman M.L., Kemper T.L. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions // Int. J. Dev. Neurosci. 2005; 23: 183-187.
- Baurle J., Grusser-Cornehls U. Differential number of glycine- and GABA-immunoreactive neurons and terminals in the deep cerebellar nuclei of normal and Purkinje cell degeneration mutant mice // J. Comp. Neurol. 1997; 382: 443-458.
- Beech H.R., Ciesielski K.T., Gordon P.K. Further observations of evoked potentials in obsessional patients // Brit. J. Psychiatry. 1983; 142: 605.
- Beltereva N.P. / Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. Л., 1988; 262 с.
- Bekala G.L. / Бекая Г.Л. Влияние фасцигального ядра мозжечка на фокальную эпилептическую активность // Сообщ. АН ГССР. 1988;3: 132.
- Bekala G.L. / Бекая Г.Л. Мозжечковый контроль интегративной деятельности. Дисс. д.б.н. Ереван. 1990.
- Bekala G.L. et al. / Бекая Г.Л., Берадзе Г.Г., Джанашия Т.К. Мозжечково-типокампальные взаимоотношения. В сб.: Совр. предст. о функц. мозжечка. Ереван. 1984; 257-265.
- Bekala G.L. et al. / Бекая Г.Л., Берадзе Г.Г., Джанашия Т.К., Щелка Л.И. Влияние фасцигального ядра мозжечка на эпилептиформную активность сенсомоторной коры и гиппокампа // XV съезд Всесоюз. физиол. об-ва им. И.П.Павлова. Кишинев. 1987; 125.
- Bekala G.L. et al. / Бекая Г.Л., Берадзе Г.Г., Малопетнев В.И., Немсадзе Н.Д. Влияние мозжечка на электрографические характеристики разных фаз сна // Нейронные механизмы интегративной деятельности мозжечка. Ереван. 1979; 151-155.
- Bekala G.L., Beradze G.G. / Бекая Г.Л., Берадзе Г.Г. Вермио-фасцигальная система в цикле бодрствования-сон // XIV съезд всеюзн. физиол. об-ва им. И.П. Павлова. Баку. 1983; 1: 94-95.
- Bekala G.L., Beradze G.G. / Бекая Г.Л., Берадзе Г.Г. Влияние повреждения мозжечка в цикле бодрствования-сон кошек // Тез. Всесоюз. Научн. Конф. «Актуальные вопросы физиологии и патологии сна». М. 1985. 17-18.
- Bekala G.L., Beradze G.G. Electrical activity of the cerebellum during the sleep-wakefulness cycle // Fiziol. Zh. SSSR im I.M. Sechenova. 1985; 71(12): 1480-1487.
- Bekala G.L., et al. / Бекая Г.Л., Берадзе Г.Г., Джанашия Т.К., Щелка Л.И. Вегетативные сдвиги при эмоциональных реакциях вызванных раздражением мозговых структур // VI Научн. конф. «Центральная регуляция вегетативных функций». Тбилиси. 1984. 14 с.

- Bekaia G.L., Moniava E.S. / Бекая Г.Л., Монява Э.С.* О путях связывающих мозжечок с новой корой головного мозга. Тр. Ин-та физиологии АН ГССР. Тбилиси. 1963; 13: 98-106.
- Bekaia G.L., Nemsadze N.D. / Бекая Г.Л., Немсадзе Н.Д.* Взаимоотношения мозжечка с лимбической системой. В кн: Вопросы нейрофизиологии эмоций и цикла бодрствование-сон. Тбилиси. 1974; 177-187.
- Belkin A. I., Lacusta V.N. / Белкин А.И., Лакуста В.Н.* Биологическая терапия психических заболеваний. Кюшинев. 1983; 216 с.
- Bellebaum C., Daum I.* Cerebellar involvement in executive control // *Cerebellum*. 2007; 6(3): 184-192.
- Benagiano V., Roncali L., Virgintino D.* GABA immunoreactivity in the human cerebellar cortex: a light and electron microscopical study // *Histochem J*. 2001; 33: 537-543.
- Beradze G.G. et al. / Берадзе Г.Г., Джанашия Т.К., Бекая Г.Л.* Электрическая активность гиппокампа в условиях стимуляции мозжечка // Изв. АН ГССР. Серия биол. 1983; 9: 68-71.
- Beradze G.G. et al. / Берадзе Г.Г., Джанашия Т.К., Щелка Л.И., Бекая Г.Л.* Динамика судорожной активности гиппокампа в условиях электрической стимуляции коры мозжечка // Совр. пробл. физиол. нерв. и мышц систем. Тбилиси. 1985; 25.
- Beradze G.G., Maloletnev V.I. / Берадзе Г.Г., Малолетнев В.И., Бекая Г.Л.* Изменения электрографических характеристик сна у кошек под влиянием раздражения фасциальных ядер мозжечка // Изв. АН ГССР, Серия биол. 1978; 4: 101-106.
- Berciano J.* Subcortical pathophysiological mechanisms in epilepsy partialis continua // *Cerebellum*. 2004; 3(4): 248.
- Berezovski V.A., Kolotilov N.N. / Березовский В.А., Колотилов Н.Н.* Биофизические характеристики тканей человека. Киев. Наукова Думка. 1990. 223 с.
- Berman A.J., Berman D., Prescott J.W., Cooper I.S., Riklan M., Snider M.* The effects of cerebellar lesions on emotional behavior in the rhesus monkey // *The cerebellum, epilepsy and behavior*. 1978; 41: 111-119.
- Bernstein N.A.* The coordination and regulation of movement. Oxford, 1967.
- Bernston G., Schumacher K.* Effects of cerebellar lesions on activity, social interactions and other motivated behaviors // *J. Comp. Physiol. Psychol*. 1980; 94: 706-717.
- Berquin P.C., Giedd J.N., Jacobsen L.K., Hamburger S.D.* Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study // *Neurology*. 1998; 50(4): 1087-1093.
- Berz J.P., Orlander J.D.* Prolonged cerebellar ataxia: an unusual complication of hypoglycemia // *J. Gen. Intern. Med*. 2008; 23(1): 103-105.
- Beyer J.L., Krishnan K.R.* Volumetric brain imaging findings in mood disorders // *Bipolar. Disord*. 2002; 4(2): 89-104.
- Bi G.Q., Poo M.M.* Synaptic modification by correlated activity: Hebb's postulate revisited // *Annu. Rev. Neurosci*. 2001; 24: 139-166.
- Bing-Wen Soong, Ren-Shyan, Ling-Chin Wu, Yi-Chun Lu.* Metabolic characterization of spinocerebellar ataxia type 6 // *Arch. Neurol*. 2001; 58: 300-304.
- Blackburn I.M., Roxborough H.M., Muir W.J.* Perceptual and physiological dysfunction in depression // *Psychol. Med*. 1990; 20: 95.
- Bliss T.V.P., Collingridge G.L.* A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus // *Nature*. 1993; 361: 31-39.
- Bliss T.V.P., Lomo T.* Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path // *J. Physiol*. 1973; 232: 331-356.
- Bloedel J.R., Bracha V.* Duality of cerebellar motor and cognitive functions // *Int. Rev. Neurobiol*. 1997; 41: 613-634.
- Bloom F.E., Hoffer B.J., Siggins G.R.* Studies on norepinephrine containing afferents to Purkinje cells of rat cerebellum // *Brain Res*. 1971; 25: 501-515.
- Bobo W., Murphy M., Heckers S.* Recurring episodes of Bells mania after cerebrovascular accident // *Psychosomatics*. 2009; 50(3): 285-288.

- Bobylova M.Yu. et al. / Бобылова М.Ю., Петрухин А.С., Дунаевская Г.Н., Пилия С.В., Ильина Е.С. Клинико-психологические особенности детей с дисгенезией червя мозжечка // Ж. Неврол. Психиатр. 2006; 106(8): 21-25.
- Boggio P.S., Ferrucci R., Rigonatti S.P., Covre P. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease // J. Neurol. Sci. 2006; 249(1): 31-38.
- Boggio P.S., Rigonatti S.P., Ribeiro R.B., Myczkowski M.L., Nitsche M.A., Pascual-Leone A., Fregni F. A randomized double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of the major depression // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2008; 11(2): 249-254.
- Bolk L. Das cerebellum der saugtiere: eine vergleichende anatomische Untersuchung. Jena: Bohn-Fischer, 1906.
- Booth J.R., Wood L., Dong L., Hauk J.C., Bitan T. The role of the basal ganglia and cerebellum in language processing // Brain Res. 2007; 1133(1): 136-144.
- Borsook D., Moulton E.A., Tully S., Schmahmann J.D., Becerra L. Human cerebellar responses to brush and heat stimuli in healthy and neuropathic pain subjects // Cerebellum. 2008; 7(3): 252-272.
- Bosco G., Poppele R.E. Proprioception from a spinocerebellar perspective // Physiol. Rev. 2001; 81(2): 539-568.
- Botez M.I., Barbeau A. Role of subcortical structures and particularly of the thalamus, in the mechanisms of speech and language // Intern. J. Neurol. 1971; 8: 300-320.
- Botez M.I., Botez T., Elie R., Attig E. Role of the cerebellum in complex human behavior // Ital. J. Neurol. Sci. 1989; 10: 291-300.
- Botez M.I., Lalonde R., Botez-Marquand T. Cerebelul: comportament motor și nonmotor. In: Botez I.M., ed. Neuropsihologie clinică și neurologia comportamentului. Ed. Medicală. București. 1996; 2: 321-339.
- Botez-Marquand T., Botez M.I. Cognitive behavior in hereditary degenerative ataxias // Eur. Neurol. 1993; 33: 351-357.
- Botez-Marquand T., Botez M.I. Olivopontocerebellar atrophy and Friedreich's ataxia: neuropsychological consequences of bilateral versus unilateral cerebellar lesions // International Review of Neurobiology. 1997; 41: 387-410.
- Braitenberg V., Atwood R.P. Morphological observation on the cerebellar cortex // J. Comp. Neurol. 1958; 109: 1-33.
- Braitenberg V., Heck D., Sultan F. The detection and generation of sequences as a key to cerebellar function: experiments and theory // Behav. Brain Sci. 1997; 20: 229-245.
- Brand-Schieber E., Lowery S.L., Werner P. Select ionotropic glutamate AMPA/kainate receptors are expressed at the astrocyte-vessel interface // Brain. Res. 2004; 1007: 178-182.
- Bratusi N.V., Moroz V.M. / Братусь Н.В., Мороз В.М. Электрофизиологический анализ афферентных влияний базальных ядер на нейроны коры мозжечка. В кн.: Нейронные механизмы интегративной деятельности мозжечка. Ереван. 1979; 124-129.
- Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric oxide, a novel neuronal messenger // Neuron. 1992; 8: 3-11.
- Broch-Smith T., Brodal P. Organization of the cortico-ponto-cerebellar pathway to the dorsal paraflocculus: an experimental study with anterograde transport of WGA-HRP in the cat // Arch. Ital. Biol. 1990; 128: 249-271.
- Brockmann M.A., Christoph G. Remote cerebellar hemorrhage // Cerebellum. 2006; 5(1): 64-68.
- Brockmann M.A., Nowak G., Reusche E., Russlies M., Petersen D. Zebra sign: cerebellar bleeding pattern characteristic of cerebrospinal fluid loss. Case report // J. Neurosurg. 2005; 102: 1159-1162.
- Brodal A., Bjaalie J.G. Salient anatomic features of the cortico-ponto-cerebellar pathway // Progr. Brain Res. 1997; 114: 227-249.
- Brodal P. The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization // Brain. 1978; 101: 251-283.

- Brodal P., Bjaalie J.G. Organization of the pontine nuclei // *Neurosci. Res.* 1992; 13(2): 83-118.
- Brooks J.C., Zambreanu L., Godinez A., Craig A.D., Tracey I. Somatotopic organization of the human insula to painful heat studied with resolution functional imaging // *Neuroimage*. 2005; 27: 201-209.
- Bruni A.C., Takahashi-Fujigasaki J., Maltecca F., Foncin J.F., Servadio A., Casari G.F. Behavioral disorder, dementia, ataxia and rigidity in a large family with TATA box-binding protein mutation // *Arch. Neurol.* 2004; 61(8): 1314-1320.
- Buccino G., Binkofski F., Fink G.R., Fadiga L., Fogassi L., Gallese V. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study // *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13: 400-404.
- Bugalho P., Correa B., Viana-Baptista M. Papel do cerebelo nas funções cognitivas e comportamentais. Bases Científicas e Modelos de Estudo // *Acta. Med. Port.* 2006; 19(3): 257-268.
- Buisseret-Delmas C., Angaut P. Anatomical mapping of the cerebellar nucleocortical projections in the rat: a retrograde labeling study // *J. Comp. Neurol.* 1989; 288: 297-310.
- Buklina S.B., Yakovlev S.B., Bukharin E.Yu., Kheireddin A.S., Bocharov A.V., Sazonov I.A., Okishev D.N. Cognitive disturbances in patients with arteriovenous malformations, cerebellar cavernomas and hematomas // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. SS. Korsakova.* 2009; 109(6): 15-23.
- Burchinsky S.G. / Бурчинский С.Г. Регуляторные нейропептиды – новый этап развития проблемы нейропротекции // *Судин. Захворювання Гол. Мозгу.* 2007; 2: 61-64.
- Burk K. Cognition in hereditary ataxia // *Cerebellum.* 2007; 6(3): 280-286.
- Burk K., Globas C., Bosch S. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2 and 3 // *Journal of Neurology.* 2003; 250: 207-211.
- Burk K., Globas C., Bosch S. Executive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 1 // *European Neurology.* 2001; 46: 43-48.
- Burlea G. Tulburările limbajului scris-citit. Iași, Polirom. 2007; 262.
- Burns A., O'Brien J., Ames D. Dementia. N.Y. 2005.
- Burt T., Blumberg P., Currie B. A dominant hereditary ataxia resembling Machado-Joseph disease in Arnhem Land, Australia // *Neurology.* 1993; 43: 1750-1752.
- Cabeza R., Nyberg L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies // *J. Cognitive. Neurosci.* 2000; 12(1): 1-47.
- Cambier J., Gravelleau P. Neuropsihologia leziunilor talamice. In: Botez M.I. ed.: *Neuropsihologia clinica și Neurologia Comportamentului*. Ediția a II-a. Editura Medicală. București. 1996; 291-301.
- Campuzano V., Montermini L., Lutz Y., Cova L., Hindelang C., Jiralerspong S. Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes // *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6(11): 1771-1780.
- Cancel G., Drr A., Didierjean O., Imbert G., Brk K., Lezin A. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families // *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6(5): 709-715.
- Cano J., Garcia-Uria J., Machado A., Reinoso-Suarez F. Effect of cerebellar lesions on monoamine levels in various brain areas of the cat // *J. Neurochem.* 1980; 35(6): 1446-1448.
- Cantelmi D., Schweizer T.A., Cusimano M.D. Role of the cerebellum in the neurocognitive sequelae of treatment of tumours of the posterior fossa: an update // *Lancet Oncol.* 2008; 9(6): 569-576.
- Castelli F., Frith C., Ha Pe F., Frith U. Autism, Asperger syndrome brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes // *Brain.* 2002; 125: 1839-1849.
- Catsman-Berrevoets C.E., Van Dongen H.R., Mulder P.G., Geuze D. Paz Y., Paquier P.F., Lequin M.H. Tumour type and size are high risk factors for the syndrome of "cerebellar" mutism and subsequent dysarthria // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999; 67: 755-757.
- Cavanagh J.B., Holton J.L., Nolan C.C. Selective damage to the cerebellar vermis in chronic alcoholism: a contribution from neurotoxicology to an old problem of selective vulnerability // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1997; 23: 355-363.

- Cecil K.M., DelBello M.P., Sellars M.C., Strakowski S.M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe and cerebellar vermis in children with a mood disorder a familial risk for bipolar disorders // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2003; 13(4): 545-555.
- Chambers W.W., Sprague J.M. Functional localization in the cerebellum II. Somatotopic organization in cortex and nuclei // *Arch. Neurol. Psych.* 1955; 74: 653-80.
- Chambers W.W., Sprague J.M. Functional localization in the cerebellum I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal // *J. Comp. Neurol.* 1955; 103: 105-130.
- Chan-Palay V. Cerebellar dentate nucleus. Organization, cytology and transmitters. Springer, 1977.
- Charcot J.M. Lectures on the diseases of the nervous system. New Sydenham Society, London, 1877.
- Chen S.H., Desmond J.E. Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks // *Neuroimage.* 2005; 24: 332-338.
- Chen S.H., Desmond J.E. Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task // *Neuropsychologia.* 2005; 43: 1227-1237.
- Chen S.H., Hillman D.E. Colocalization of neurotransmitters in the deep cerebellar nuclei // *J. Neurocytol.* 1993; 22: 81-91.
- Cherkes V.A. / Черкез В.А. Базальные ганглии. В кн.: Частная физиология нервной системы. Л. 1983. 383-412.
- Chitko L.S. et al., / Чютко Л.С., Пальчик А.Б., Кронотов Ю.Д. Синдром нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков. СПб. 2004; 108 с.
- Choi Y.B., Tenneti L., Le D.A. Molecular basis of NMDA receptor-coupled ion channel modulation by S-nitrosylation // *Nat. Neurosci.* 2000; 3: 15-21.
- Christ H. Fusiform nerve cells of the baboon // *Neurosci. Lett.* 1985; 56: 195-198.
- Chung H.D. Retrograde crossed cerebellar atrophy // *Brain.* 1985; 108: 881-895.
- Ciuhlovița M.L. / Чухловица М.Л. Деменция: диагностика и лечение. М., 2010; 266 с.
- Cluys K., Orban G., Dupont P., Sunaert S., Van H.P., De S.E. Involvement of multiple functionally distinct cerebellar regions in visual discrimination: a human functional imaging study // *NeuroImage.* 2003; 20: 840-854.
- Claus D., Harding A.E., Hess C.W., Mills K.R., Murray N.M., Thomas P.K. Central motor conduction in degenerative ataxic disorders: a magnetic stimulation study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988; 51: 790-795.
- Clendenin M., Ekerot C.F., Oscarsson O., Rosen I. Functional organization of two spinocerebellar paths relayed through the lateral reticular nucleus in the cat // *Brain. Res.* 1974; 69(1): 140-143.
- Clendenin M., Ekerot C.F., Oscarsson O., Rosen I. The lateral reticular nucleus in the cat. I. Mossy fibre distribution in cerebellar cortex // *Exp. Brain. Res.* 1974; 21(5): 473-486.
- Clower D.M., West R.A., Lynch J.C., Strick P.L. The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus and cerebellum // *J. Neurosci.* 2001; 21: 6283-6291.
- Cobb S.R., Halasy K., Vida I. Synaptic effects of identified interneurons innervating both interneurons and pyramidal cells in the rat hippocampus // *Neuroscience.* 1997; 79: 629-648.
- Cog J.O., Xerri C. Environmental enrichment alters organizational features of the forepaw representation in the primary somatosensory cortex of adult rats // *Exp. Brain Res.* 1998; 121(2): 191-204.
- Coghill R.C., Gilron I., Jadarola M.J. Hemispheric lateralization of somatosensory processing // *J. Neurophysiol.* 2001; 85: 2602-2612.
- Collinson S., Athinisy B., Courtenay D., Winter C. Frontal executive impairment associated with paraneoplastic cerebellar degeneration: a case study // *Neurocase.* 2006; 12(6): 350-354.
- Constantin D., Craiu D., Sîrbu C.A., Butoianu N., Lupescu T., Popescu C.D. Electroencefalograma clasică și modernă la adult și copil. Ed. D. Constantin, București. Ed. Medicală. 2008; 245.
- Cook M., Murdoch B., Cahill L., Whelan B.M. Higher-level language deficits resulting from left primary cerebellar lesions // *Aphasiology.* 2004; 18(9): 771-784.
- Cooper I.S., Amin I., Gilman S. The effect of varying frequency of cerebellar stimulation upon epilepsy. In: *The cerebellum, epilepsy and behavior.* N.Y. Plenum Press. 1974; 245-256.

- Cooper I.S., Amin L., Gilman S., Waltz J.M., Cooper I.S., Riklan M., Snider R.S. The effect of chronic stimulation of cerebellar cortex on epilepsy in man // *The cerebellum, epilepsy and behavior*. Plenum Press, New York. 1974; 119-172.
- Corbem L., Georgiou-Karistianis N., Fahcy M., Storey E. Towards an understanding of cognitive function in Friedreich ataxia // *Brain. Res. Bull.* 2006; 70(3): 197-202.
- Cormier P.J., Long E.R., Russell E.J. MR imaging of posterior fossa infarctions: vascular territories and clinical correlates // *Radiographics*. 1992; 12: 1079-106.
- Courchesne E. Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997; 7(2): 269-278.
- Courchesne E. Neuroanatomic imaging in autism // *Pediatrics*. 1991; 87: 781-790.
- Courchesne E., Allen G. Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum // *Learn. Mem.* 1997; 4: 1-35.
- Courchesne E., Hesselink J., Jernigan J., Yeung-Courchesne R. Abnormal neuroanatomy in a nonretarded person with autism: unusual findings with magnetic resonance imaging // *Arch. Neurol.* 1987; 44: 335-341.
- Courchesne E., Kilman B.A., Galambos R. Autism: processing of novel auditory information assessed by event-related brain potentials // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1984; 59: 238.
- Courchesne E., Townsend J., Akshoomoff N.A., Saitoh O., Yeung-Courchesne R., Lincoln A.J. Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients // *Behav. Neurosci.* 1994; 108(5): 848-865.
- Courchesne E., Townsend J., Saitoh O. The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal // *Neurology*. 1994; 44: 214-223.
- Courchesne E., Yeung-Courchesne R., Press G.A., Hesselink J.R., Jernigan T.L. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism // *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1349-1354.
- Court J.A., Martin-Ruiz C., Graham A., Perry E. Nicotinic receptors in human brain: topography and pathology // *J. Chem. Neuroanat.* 2000; 20: 281-298.
- Craig A.D. A new view of pain as a homeostatic emotion // *Trends. Neurosci.* 2003; 26: 303-307.
- Cranston I., Marsden P., Matyka K. Regional differences in cerebellar blood flow and glucose utilization in diabetic man: the effect of insulin // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998; 18(2): 130-140.
- Critchley H.D., Corfield D.R., Chandler M.P., Mathias C.J., Dolan R.J. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans // *J. Physiol.* 2000; 523(1): 259-270.
- Critchley H.D., Elliot R., Mathias C.J., Dolan R.J. Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study // *J. Neurosci.* 2000; 20(8): 3033-3040.
- Critchley H.D., Melmed R.N., Mathias C.J., Dolan R.J. Brain activity during biofeedback relaxation: a functional neuroimaging investigation // *Brain*. 2001; 124(5): 1003-1012.
- Cruz Martinez A., Palau F. Central motor conduction time by magnetic stimulation of the cortex and peripheral nerve conduction follow-up studies in Friedreich's ataxia // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1997; 105: 458-461.
- Curtze S., Dembo M., Miron M., Jones D.B. Dynamic changes in traction forces with DC electric field in osteoblast-like cells // *J. Cell Sci.* 2004; 117(1): 2721-2729.
- D'Angelo E., Koekoek S.K., Lombardo P., Solinas S., Ros E., Garrido J., Schonewille M., De Zeeuw C. Timing in the cerebellum: oscillations and resonance in the granular layer // *Neuroscience*. 2009; 31.
- Daniel H., Levens C., Crepel F. Cellular mechanisms of cerebellar LTD // *Trends Neurosci.* 1998; 21: 401-407.
- Daniel S.S.R., Moores L.E., Di Fayio M.P. Visual disturbance associated with postoperative cerebellar mutism // *Pediatr. Neurol.* 2005; 32(2): 127-130.
- Dapretto M., Davies M.S., Pfeifer J.H., Scott A.A., Sigman M., Bookheimer S.Y. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders // *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 28-30.



- Daskalakis Z.J., Christensen B.K., Fitzgerald P.B., Fountain S.I., Chen R. Reduced cerebellar inhibition in schizophrenia: a preliminary study // *Am. J. Psychiatry*. 2005; 162: 1203-1205.
- Daum I., Ackermann H., Schugens M.M. The cerebellum and cognitive functions in humans // *Behav. Neurosci.* 1993; 107(3): 411-419.
- Davidson R.J., Putnam K.M., Larson C.L. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation – a possible prelude to violence // *Science*. 2000; 289(5479): 591-594.
- Dawson V.L. Nitric oxide: role in neurotoxicity // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1995; 22: 305-308.
- Dănăilă L., Golu M. *Tratat de neuropsihologie* // Ed. Medicală. București. 2006; Vol. 1: 649 p. Vol. 2: 654 p.
- De Girolami U., Froch M.P., Anthony D.C. *The central nervous system*. Philadelphia. 1994.
- De Lacalle S., Hersh L.B., Saper C.B. Cholinergic innervation of the human cerebellum // *J. Comp. Neurol.* 1993; 328: 364-376.
- De Michele G., Maineri P., Soricelli A. Cerebral blood flow in spinocerebellar degenerations: a single photon emission tomography study in 28 patients // *Eur. Neurol.* 1998; 245: 603-608.
- De Michele G., Maltecca F., Carella M., Volpe G., Orio M., De Falco A. Dementia, ataxia, extrapyramidal features and epilepsy: phenotype spectrum in two Italian families with spinocerebellar ataxia type 17 // *Neurol. Sci.* 2003; 24(3): 166-167.
- De Renzi E. Disorders of visual recognition // *Semin. Neurol.* 2000; 20(4): 479-485.
- De Ribaupierre S., Ryser C., Villemure J.G., Clarke S. Cerebellar lesions: is there a lateralization effect on memory deficits? // *Acta. Neurochir.* 2008; 150(6): 545-550.
- De Schutter E., Bjaalie J.G. Coding in the granular layer of the cerebellum // *Progr. Brain Res.* 2001; 130: 279-296.
- De Schutter E., Vos B.P., Maex R. The function of cerebellar Golgi cells revisited // *Progr. Brain Res.* 2000; 124: 81-93.
- De Smet H.J., Baillieux H., De Deyn P.P. The cerebellum and language: the story so far // *Folia. Phoniatr. Logop.* 2007; 59(4): 165-170.
- Decety J., Sjöholm H., Ryding E., Stenberg G., Ingvar D.H. The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow // *Brain. Res.* 1990; 535: 313-317.
- Deecke L. Clinical neurophysiology of Parkinson's disease. Bereitschaftspotential and contingent negative variation // *Adv. Neurol.* 2001; 86: 257-271.
- Delacour J. *Introducere în neuroștiințele cognitive*, Edit. Polirom, Iași, 2000.
- DelBello M.P., Strakowski S.M., Zimmerman M.E., Hawkins J.M., Sax K.W. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study // *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21(1): 63-68.
- Delgado-García J.M. Estructura y función del cerebelo // *Rev. Neurol.* 2001; 33: 635-642.
- Delplangue J., Devos D., Vuillaume I. Slowly progressive spinocerebellar ataxia with extrapyramidal signs and mild cognitive impairment (SCA21) // *Cerebellum*. 2008; 7(2): 179-183.
- Demetriades A.K., Bhangoo R.S. Peduncular hallucinosis and cerebellar cognitive affective syndrome: Letter to the editor // *Acta Neurochirurg.* 2009; 9: 12-14.
- Dempsey C.W., Richardson D.E. Paleocerebellar stimulation induces in vivo release of endogenously synthesized [3H] dopamine and [3H] norepinephrine from rat caudal dorsomedial nucleus accumbens // *Neurosci.* 1987; 21: 565-571.
- Dengler W., Wiedemann G., Pauli P. Association between cortical slow potentials and clinical rating scales in panic disorders: a 1.5 -year follow-up study // *Eur. Psychiatry*. 1999; 14(7): 399.
- Dennis M., Hetherington C.R., Spiegler B.J., Barnes M.A., Broman S.H., Fletcher J.M. Functional consequences of congenital cerebellar dysmorphologies and acquired cerebellar lesions of childhood. In: *The changing nervous system: neurobehavioral consequences of early brain disorders*. Oxford University Press. 1999; 172-198.
- Denton D., Shade R., Zamarippa F., Egan G. Correlation of regional cerebral blood flow and change of plasma sodium concentration during genesis and satiation of thirst // *Proc. Natl. acad. Sci. USA*. 1999; 96(5): 2532-2537.

- Desmond J.E., Gabrieli J.D., Wagner A.D., Ginier B.L., Glover G.H. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tests as revealed by functional MRI // *J. Neurosci.* 1997; 17: 9675-9685.
- Dharani N.E. The role of vestibular system and the cerebellum in adapting to gravitational, spatial orientation and postural challenges of REM sleep // *Med. Hypotheses.* 2005; 65(1): 83-89.
- Di Lizzaro V., Restuccia D., Nardone R., Leggio M.G., Oliviero A., Profice P. Motor cortex changes in patients with hemispherectomy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1995; 97: 259-263.
- Dickstein S.G., Bannon K., Castellanos F. Xavier, Milham M.P. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* 2006; 47(10): 1051-1062.
- Dieckhofer A., Waberski T.D., Nitsche M.A., Paulus W., Buchner H., Gabbele R. Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex – differential effect on low and high frequency SEPs // *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117(10): 2221-2227.
- Diener H.C., Hore J., Ivry R., Dichgans J. Cerebellar dysfunction of movement and perception // *Can. J. Neurological. Sci.* 1993; 20(3): 62-69.
- Dietrichs E. Cerebellar cortical and nuclear afferents from the feline locus coeruleus complex // *Neurosci.* 1988; 27: 77-91.
- Dietrichs E., Haines D.E. Interconnections between hypothalamus and cerebellum // *Anat. Embryol.* 1989; 179: 207-220.
- Dietrichs E., Haines D.E. Observations on the cerebello-hypothalamic projection, with comments on non-somatic cerebellar circuits // *Arch. Ital. Biol.* 1985; 123: 133-139.
- Dietrichs E., Haines D.E., Roste G. K., Roste L.S. Hypothalamocerebellar and cerebellohypothalamic projections-circuits for regulating nonsomatic cerebellar activity? // *Histol. Histopathol.* 1994; 9: 603-614.
- Dietrichs E., Wiklund L., Haines D.E. The hypothalamo-cerebellar projection in the rat: origin and transmitter // *Ibid.* 1992; 130: 203-211.
- Dieudonne S., Submillisecond kinetics and low efficacy of parallel fibre – Golgi cell synaptic currents in the rat cerebellum // *J. Physiol.* 1998; 510: 845-866.
- Dieudonne S., Dumoulin A. Serotonin-driven long-range inhibitory connections in the cerebellar cortex // *J. Neurosci.* 2000; 20: 1837-1848.
- DiGregorio D.A., Nusser Z., Silver R.A. Spillover of glutamate onto synaptic AMPA receptors enhances fast transmission at a cerebellar synapse // *Neuron.* 2002; 35: 521-533.
- Dimitrova A., Kolb F.P., Elles H., Maschke M., Forsting M., Diener F.C., Timman D. Cerebellar responses evoked by nociceptive leg with drawal reflex as revealed by event – related fMRI // *J. Neurophysiol.* 2003; 90: 1877-1886.
- Dino M.R., Mugnaini E. Postsynaptic actin filaments at the giant mossy fiber-unipolar brush cell synapse // *Synapse.* 2000; 38: 499-510.
- Dobrohotova T.A., Faller T.O. / Доброхотова Т.А., Фаллер Т.О. К психопатологической симптоматике опухолей задней черепной ямы // *Журн. невропат. и психиат.* 1969; 8: 1225-1230.
- Dogil G., Ackermann H., Grodd W., Haider H., Kamp H., Mayer J. The speaking brain: a tutorial introduction to fMRI experiments in the production of speech, prosody and syntax // *J. Neuro-linguistics.* 2002; 15(1): 59-90.
- Dolan R.J. A cognitive affective role for the cerebellum // *Brain.* 1998; 121(4): 545-546.
- Doron K.W., Funk C.M., Glickstein M. Fronto-cerebellar circuits and eye movement control: a diffusion imaging tractography study of human cortico-pontine projections // *Brains Res.* 2009; Oct. 21 [Epub. ahead of print].
- Doyon J., Gaudreau D., Laforce R.J., Castonguay M., Bedard P.J., Bedard F., Bouchard J.P. Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence // *Brain Cogn.* 1997; 34: 218-245.
- Doyon J., Laforce R., Bouchard G. Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuomotor sequence of movement // *Neuropsychologia.* 1998; 36(7): 625-641.

- Doyon J., Song A.W., Karni A. Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002; 99(2): 1017-1022.
- Driessen M., Beblo T., Mertens M., Piefke M., Rullkoetter N., Silva-Saavedra A., Reddemann L., Rau H., Markowitsch H.J., Wulff H., Lange W., Woernann F.G. Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder // Biol. Psychiatry. 2004; 55(6): 603-611.
- Duffy J.R. Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis and management. Mosby, St Louis, 2005.
- Duggal H.S. Cognitive affective psychosis syndrome in a patient with sporadic olivopontocerebellar atrophy // J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci. 2005; 17: 260-262.
- Dum R.P., Strick P.L. An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex // J. Neurophysiol. 2003; 89(1): 634-639.
- Dzugaeva S.B. / Дзугаева С.Б. Проводящие пути головного мозга человека. М. Медицина. 1975.
- Earhart G.M., Bastian A.J. Cerebellar gait ataxia: selection and coordination of human locomotor forms // J. Neurophysiol. 2001; 85: 759-769.
- Easogorodski V.G. / Ясногородский В.Г. Электротерапия. М. 1987. 240 с.
- Eccles J.C. / Экклс Дж. Тормозные пути центральной нервной системы. М.: Мир, 1971; 168 с.
- Eccles J.C. Calcium in long-term potentiation as a model for memory // Neuroscience. 1983; 10: 1071-1081.
- Eccles J.C., Ito M., Szentgothai J. The Cerebellum as a neuronal machine. Springer. 1968.
- Eckert M.A. Neuroanatomical markers for dyslexia: a review of dyslexia structural imaging studies // Neuroscientist. 2004; 10(4): 362-371.
- Edelman G. Surface modulation in cell recognition and cell growth // Sci. 1976; 192(4236): 218-226.
- Edwards F.A. Anatomy and electrophysiology of fast central synapses lead to a structural model for long-term potentiation // Physiol. Rev. 1995; 75: 759-787.
- Edwards F.A. LTP – a structural model to explain the inconsistencies // Trends Neurosci. 1995; 18: 250-255.
- Efthimiopoulos S., Giompres P., Valcana T. Kinetics of dopamine and noradrenaline transports in synaptosomes from cerebellum, striatum and frontal cortex of normal and reeler mice // J. Neurosci. Res. 1991; 29(4): 510-519.
- Ekinci N., Acer N., Akkaya A., Sankur S., Kabadayi T., Suhin B. Volumetric evaluation of the relations among the cerebrum, cerebellum and brainstem in young subjects: a combination of stereology and magnetic resonance imaging // Surg. Radiol. Anat. 2008; 30: 489-494.
- Elbert T., Lutzenberger W., Rockstroh B., Birbaumer N. The influence of low-level transcortical DC-currents on response speed in humans // Int. J. Neurosci. 1981; 14(1-2): 101-114.
- Ellis R.S. Norms for structural changes in human cerebellum from birth to old age // J. Comp. Neurol. 1920; 32: 1-33.
- Emond V., Joyal C., Poissant H. Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) // Encephale. 2009; 35(2): 107-114.
- Ersahin Y., Mutluer S., Cagli S., Duman Y. Cerebellar mutism: report of seven cases and review of the literature // Neurosurgery. 1996; 38: 60-66.
- Escalona P.R., Mc Donald W.M., Doraiswamy P.M., Boyko O.B., Husain M.M., Figiel G.S. In vivo stereological assessment of human cerebellar volume: effects of gender and age // Am. J. Neuro-radiol. 1991; 12: 927-929.
- Esküzmirliler S., Papaxanthis C., Pozzo T., Darlot C. A model of the cerebellar sensory-motor control applied to fast human forearm movements // J. Integr. Neurosci. 2008; 12: 146.
- Estrada R., Galarraga J., Orozco G., Nodarse A., Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies // Acta. Neuropathol. Berl. 1999; 97(1): 306-310.
- Fabbro F., Moretti R., Buva A. Language impairments in patients with cerebellar lesions // J. Neuroling. 2000; 13(2-3): 173-188.
- Fanardjian V.V. / Фанарджян В.В. О нейронной организации систем мозжечка. Л. «Наука», 1975.

- Fergus A., Lee K.S. GABAergic regulation of cerebral microvascular tone in the rat // *J. Cerebell. Blood Flow Metab.* 1997; 17: 992-1003.
- Ferrante L., Mastronadi L., Acqui M., Fortuna A. Mutism after posterior fossa surgery in children // *J. Neurosurg.* 1990; 72: 959-963.
- Fierro B., Palermo A., Puma A., Francolini M., Panetta M., Daniele O., righina F. Role of the cerebellum in time perception: a TMS study in normal subjects // *J. Neurol. Sci.* 2007; 263(1-2): 107-112.
- Fiez J.A. Cerebellar contribution to cognition // *Neuron.* 1996; 16: 13-15.
- Filimonova T.D. / Филимонова Т.Д. Изучение условной негативной вариации (CNV) в психиатрической клинике // *Журн. Невропат. Психиатр.* 1973; 12: 1837-1841.
- Flace P., Benagiano V., Lorusso L. Glutamic acid decarboxylase immunoreactive large neuron types in the granular layer of the human cerebellar cortex // *Anat. Embryol.* 2004; 208: 55-64.
- Flink R., Blom S., Homma S. Dipole location of interictal epileptiform activity comparing recordings with surface and subdural electrodes respectively // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1997; 103(1): 142.
- Flood S., Jansen J. The cerebellar nuclei of the cat // *Acta. Anatomica.* 1961; 46: 52-72.
- Fokin V.F. et al., / Фокин В.Ф., Боголенова И.Н., Гутник Б., Кобрин В.И., Шульговский В.В. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. М., Научный мир, 2009; 835 с.
- Forth A.E., Hare R.D. The contingent negative variation in psychopaths // *Psychophysiol.* 1989; 26: 676-682.
- Fox C.A., Hillman D.E., Siegesmund K.A., Dutta C.R. The primate cerebellar cortex: A Golgi and electron microscopic study // *Progr. Brain Res.* 1967; 25: 174-225.
- Fraioli B., Guidetti B. Effects of stereotactic lesions of the dentate nucleus on the cerebellum in man // *Appl. Neurophysiol.* 1975; 38: 81-90.
- Frank B., Schoch B., Hein-Kropp C., Dimitrova A., Hovel M., Ziegler W. Verb generation in children and adolescents with acute cerebellar lesions // *Neuropsychologia.* 2007; 45: 977-988.
- Frank B., Schoch B., Hein-Kropp C., Hovel M., Gizewski E., Karnath H.O. Aphasia, neglect and extinction are no prominent clinical signs in children and adolescents with acute surgical cerebellar lesions // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006.
- Frank B., Schoch B., Richter S., Frings M., Karnath H.O., Timmann D. Cerebellar lesion studies of cognitive function in children and adolescents - limitations and negative findings // *Cerebellum.* 2007; 6(3): 242-253.
- Fregni F., Boggio P.S., Lima M.S., Ferreira M.I. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury // *Pain.* 2006; 122(1-2): 197-209.
- Fregni F., Boggio P.S., Nitsche M., Berman F., Antal A. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory // *Exp. Brain Res.* 2005; 166(1): 23-30.
- Frings M., Dimitrova A., Schorn C.F., Elles H.G., Hein-Kropp C., Gizewski E.R. Cerebellar involvement in verb generation: an fMRI study // *Neurosci. Lett.* 2006; 409: 19-23.
- Frings M., Maschke D., Timmann D. Cerebellum and cognition - viewed from philosophy of mind // *Cerebellum.* 2007; 6(4): 328-334.
- Frost J.A., Binder J.R., Springer J.A., Hammeke T.A., Bellgowan P.S., Rao S.M., Cox R.W. Language processing is strongly left lateralized in both senses: evidence from functional MRI // *Brain.* 1999; 122: 199-208.
- Fuentes C.T., Bastian A.I. "Motor cognition" - what is it and is the cerebellum involved? // *Cerebellum.* 2007; 6(3): 232-236.
- Fujii Y., Nacada T. Cortical reorganization in patients with subcortical hemispheresis: neural mechanisms of functional recovery and prognostic implication // *J. Neurosurg.* 2003; 98: 64-73.
- Furchgott R.F. The 1989 Ulf von Euler lecture: studies on endothelium-dependent vasodilatation and endothelium-derived relaxing factor // *Acta Physiol. Scand.* 1990; 139: 257-270.
- Furdui T., Lacusta V., Clochină V., Vudu L., Coşcodan D., Pavalnic P., Mamaliga L., Strutinschi T., Olaru L., Bivol A. Memoria și căile de influență asupra ei prin acupunctură // *The Bulletin of the European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoeopathy.* 1999; 3: 11-12.

- Gabbott P.L.A., Somogyi J., Stewart M.G., Hamory J. GABBA-immunoreactive neurons in the rat cerebellum: a light and electron microscope study // *J. Comp. Neurol.* 1986; 251: 474-490.
- Gaffney G.R., Kuperman S., Tsai L., Minchin S. Morphological evidence of brainstem involvement in infantile autism // *Biol. Psychiatry.* 1988; 24: 578-586.
- Galidzinov G.V. / Галидинов Г.В. Поляризация как метод исследования долгосрочных следов и векторных механизмов памяти // *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова.* 1971; 6: 784-789.
- Galidzinov G.V. et al. / Галидинов Г.В., Акимова И.М., Цикунов С.Г. Некоторые механизмы модуляции устойчивого патологического состояния мозга при воздействии интрацеребральной микрополяризации. В кн.: *Адаптивные реакции мозга и их прогнозирования.* Л. 1978; 66-73.
- Gally J.A., Montague P.R., Reeke G.N., Jr., Edelman G.M. The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1990; 87: 3574-3551.
- Gambardella A., Annesi G., Bono F., Spadafora P., Valentino P., Pa A. CAG repeat length and clinical features in three Italian families with spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): early impairment of Wisconsin Card Sorting Test saccade velocity // *J. Neurol.* 1998; 245(10): 647-652.
- Gao J.H., Parsons L.M., Bower J.M. Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control // *Science.* 1996; 272: 545-547.
- Garin N., Escher G. The development of inhibitory synaptic specializations in the mouse deep cerebellar nuclei // *Neurosc.* 2001; 105: 431-441.
- Gaser C., Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians // *J. Neurosci.* 2003; 23: 9240-9245.
- Gebhart A.L., Petersen S.E., Thach W.T. Role of the posterolateral cerebellum in language // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 318-333.
- Genis D., Matilla T., Volpini V., Rosell J., Davalos A., Ferrer J. Clinical, neuropathologic and genetic studies of a large spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) kindred: (CAG)<sub>n</sub> expansion and early premonitory signs symptoms // *Neurology.* 1995; 45(1): 24-30.
- Gherman D., Moldovanu I., Zapuhlăh G. Neurologie și neurochirurgie. Chișinău. 2003; 527 p.
- Ghosh S.S., Tourville J.A., Guenther F.H. A neuroimaging study of premotor lateralization and cerebellar involvement in the production of phonemes and syllables // *J. Speech. Lang. Hear Res.* 2008; 51(5): 1183-1202.
- Giannazzo E., Manzoni T., Raffaele R. Effects of chronic fastigial lesions on the sleep-wakefulness rhythm in the cat // *Arch. Ital. Biol.* 1969; 107(1): 1-18.
- Gibson A.R., Horn K.M., Pong M. Activation of climbing fibers // *Cerebellum.* 2004; 3: 212-221.
- Gied J.N., Blumenthal J., Molloy E., Castellanos F.X. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2001; 931: 33-49.
- Gilbert P.F.C., Thach W.T. Purkinje cell activity during motor learning // *Brain Res.* 1977; 128: 309-328.
- Gilman S., Kluin K.J., Blietzer A., Brin M.F., Sasaki C.T., Fahn S., Harris K.S. Speech disorders in cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Neurologic disorders of the larynx* Thieme Medical Publishers, Inc. 1992.
- Gilman S., Blodel J., Lechtenberg R. Disorders of the cerebellum. Philadelphia. 1981.
- Gilman S., Sima A.A., Junck L., Kluin K.J., Koeppe R.A., Lohman M.E. Spinocerebellar ataxia type 1 with multiple system degeneration and glial cytoplasmic inclusions // *Ann. Neurol.* 1996; 39: 241-255.
- Giompres P., Delis F. Dopamine transporters in the cerebellum of mutant mice // *Cerebellum.* 2005; 4(2): 105-111.
- Giuffrida R., Aicardi G., Canedi A., Rapisarda C. Excitatory amino acids as neurotransmitters of cortical and cerebellar projections to the red nucleus: an immunocytochemical study in the guinea pig // *Somatosens. Motor Res.* 1993; 10: 365-376.
- Glickstein M. How are visual areas of the brain connected to motor areas for the sensory guidance of movement? // *Trends Neurosci.* 2000; 23(12): 613-617.

- Glickstein M., Gerrits N., Kralj. -Hans J., Mercier B., Stein J.F., Voogd J. Visual pontocerebellar projections in the macaque // *J. Comp. Neurol.* 1994; 349: 51-72.
- Globas C., Bösch S., Zühlke C., Daum I., Dichgans J., Bürk K. The cerebellum and cognition: intellectual function in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) // *J. Neurol.* 2003; 250(12): 1482-1487.
- Gloor P. The temporal lobe and limbic system. Oxford University. 1997.
- Gnezditskii V.V. / Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. М. 2004; 624 с.
- Gnezditskii V.V. et al. / Гнездицкий В.В., Пурлик Г.П., Контелев Ю.М., Бодышов М.К. Изменения биоэлектрической активности мозга регистрируемые на расстоянии от очага поражения церебральной коры // *Ж. Невропат. и Психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2001; 7: 101. 24-31.
- Godlevskii I.S., Stepanenko K.I., Lobasyuk B.A., Sarakhan E.V., Bobkova L.M. The effects of electrical stimulation of the paleocerebellar cortex on penicillin-induced convulsive activity in rats // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2004; 38(8): 797-802.
- Golani I. Homeostatic motor processes in mammalian interactions: a choreography of display. In.: P.P.G. Bateson, P.H. Klopfer. *Perspectives in Ethology.* Plenum Press. 1976.
- Goldman-Rakic P.S. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive // *Ann. NY. Acad. Sci.* 1995; 769: 71-83.
- Golgi C. La rete nervosa diffusa degli organi centrali del sistema nervosa: suo significato fisiologico // *Rend. Reale Ist. Lombardo. Sci. Lett.* 1891; 24: 594-603.
- Golgi C. Sulla fina anatomia del cervello umano // *Reale Inst. Lombardia Rep.* 1874; 7: 1-69.
- Golob E.J. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment // *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113(1): 151.
- Goodin D.S. Long-latency event-related potentials. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 3<sup>rd</sup> edition. 2003; 923-935.
- Goodin D.S., Martin S. P300, cognitive capability and personality: a correlational study of university undergraduates // *Person Individ. Diff.* 1992; 21: 533.
- Goodin D.S., Squires K.S. Long latency event-related beteewn subtypes of dementia // *Brain.* 1978; 101: 635.
- Goodkin H.P., Thach W.T. Cerebellar control of constrained unconstrained movements. I. Nuclear inactivation // *J. Neurophysiol.* 2003; 89: 884-895.
- Gorbatenkova O.V. / Горбатенкова О.В. Клинико-неврологические, магнитно-резонансотомографические и модифицированные ЭЭГ исследования при очаговых поражениях головного мозга. Дисс. к.м.н. Санкт Петербург. 1999.
- Gordeev S.A. / Гордеев С.А. Применение метода эндогенных связанных с событиями потенциалов мозга P300 для исследования когнитивных функций в норме и клинической практике // *Физиол. Человек.* 2007; 33(2): 121-133.
- Gordon N. Speech, language and the cerebellum // *Eur. J. Disord. Commun.* 1996; 31: 359-367.
- Gottwald B., Mihajlovic Z., Wilde B., Mehdorn H.M. Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? // *Neuropsychologia.* 2003; 41: 1452-1460.
- Gottwald B., Wilde B., Mihajlovic Z., Mehdorn H.M. Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004; 75(11): 1524-1531.
- Gowen E., Miall R.C. The cerebellum and motor dysfunction in neuropsychiatric disorders // *Cerebellum.* 2007; 6(3): 268-279.
- Gowen E., Miall C. Behavioural aspects of cerebellar function in adults with Asperger syndrome // *Cerebellum.* 2005; 4(4): 279-289.
- Grafman J., Litvan I., Massaquoi S., Stewart M., Sirigu A., Hallett M. Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy // *Neurology.* 1992; 42(8): 1493-1496.
- Grafman J., Wassermann E.M. Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory // *Neuropsychologia.* 1999; 37: 159-167.

- Graham A.J., Martin-Ruiz C.M., Teaktong T. Human brain nicotinic receptors, their distribution and participation in neuropsychiatric disorders // *Curr. Drug Target CNS Neurol. Disord.* 2002; 1: 387-97.
- Grasby P.M., Frith C.D., Friston K.J., Bench C., Frackowiak R.S., Dolan R.J. Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function // *Brain.* 1993; 116: 1-20.
- Green J., Woodard J.L., Sirockman B.E. Event-related potential P300 change in mild Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 1996; 11(1): 32.
- Green J.B. Brain reorganization after stroke // *Top Stroke Rehabil.* 2003; 10: 1-20.
- Grill J., Viguier D., Kieffer V., Bulteau C., Sainte-Rose C., Hartmann O. Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage // *J. Neurosurg.* 2004; 101(2): 152-158.
- Grillner S., Wallen P. Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates // *Ann. Rev. Neurosci.* 1985; 8: 233-261.
- Gro B., Meiz A.M., Ullspreger P. Die P300-komponente des ereigniskorrelierten hirnpotentials in einem kurzzeitgedächtnisparadigma // *Z. Exp. Unf angew. Psychol.* 1992; 39: 56.
- Grodd W., Hidsmann E., Lotze M., Wildgruber D., Erb M. Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization // *Hum. Brain. Mapp.* 2001; 13: 55-73.
- Groppa S., Гронна С. Медикаментозная коррекция болезни Альцгеймера // *Журн. Невропат. Психиатр.* 1991; 91(9): 110-117.
- Gundappa-Sulur G., De Schutter E., Bower J.M. Ascending granule cell axon: an important component of the cerebellar cortical circuitry // *J. Comp. Neurol.* 1999; 408: 580-596.
- Gusev E.I., Geht A.B. / Гусев Е.И., Гехт А.Б. Эпилепсия и дизрегуляторная патология. В кн.: Дизрегуляторная патология нервной системы. М, 2009; 195-214.
- Gusev E.I., Kryzhanovsky G.N. / Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. (ред.) Дизрегуляторная патология нервной системы. МИА. М. 2009; 511 с.
- Haarmeier T., Thier P. The attentive cerebellum – myth or reality? // *Cerebellum.* 2007; 6: 177-183.
- Haerer J.W., Heath R.G. Ascending projections of the cerebellar fastigial nuclei: connections to the ectosylvian gyrus // *Exp. Neurol.* 1974; 42: 241-247.
- Hagenah J.M., Zuhke C., Hellenbroich Y., Heide W., Klein C. Focal dystonia presenting sign of spinocerebellar ataxia 17 // *Mov. Disord.* 2004; 19: 217-220.
- Hagura N., Oouchida Y., Aramaki Y., Okada T., Matsumura M., Sodato N., Naito E. Visokinesthetic perception of hand movement is mediated by cerebro-cerebellar interaction between the left cerebellum and right parietal cortex // *Cerebral Cortex.* 2009; 19(1): 176-186.
- Haider M., Spong P., Lindsley D.B. Attention, vigilance and cortical evoked potentials in humans // *Science.* 1964; 145: 180.
- Haines D.E., Dietrichs E. On the organization of interconnections between the cerebellum and hypothalamus. In: *New concepts cerebellar neurobiology.* N.Y. 1987; 113-149.
- Haines D.E., Dietrichs E., Mihailoff G.A., McDonald E.F. The cerebellar-hypothalamic axis: basic circuits and clinical observations // *Intern. Rev. Neurobiol.* 1997; 41: 83-107.
- Hall T.C., Miller A.K.H., Corsellis J.A.N. Variation in human Purkinje cell population according to age and sex // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1975; 1: 267-292.
- Hallett M., Lebedowska M.K., Thomas S.L., Stanhope S.J., Denckla M.B., Rumsey J. Locomotion of autistic adults // *Arch. Neurol.* 1993; 50: 1304-1308.
- Halligan P.W., Fink G.R., Marshall J.C., Vallar G. Spatial cognition: evidence from visual neglect // *Trends Cogn. Sci.* 2003; 7: 125-133.
- Hamann M., Rossi D.J., Attwell D. Tonic and spillover inhibition of granule cells control information flow through cerebellar cortex // *Neuron.* 2002; 33: 625-633.
- Hamilton N.G., Frick R.B., Takahashi T., Hopping M.W. Psychiatric symptoms and cerebellar pathology // *Am. J. Psychiatry.* 1983; 140(10): 1322-1326.
- Hamori J., Takacs J. Two types of GABA-containing axon terminals in cerebellar glomeruli of cat: an immunogold-EM study // *Exp. Brain Res.* 1989; 74: 471-479.

- Hang H. The aging human cerebral cortex: morphometry of areal differences and their functional meaning. In: principles of neural aging. Amsterdam. 1997; 247-261.
- Hanyu H., Arai H., Abe S., Iwamoto T., Takasaki M., Katsunuma H., Suyuki T., Abe K., Amino S. Cerebro-cerebellar relationships in normal subjects and patients with dementia of the Alzheimer type: A SPECT study // *Ann. Nucl. Neuroscience*. 2006.
- Harada T., Saito D.N., Kashikura K.I., Sato T., Yonekura Y., Honda M., Sadato N. Asymmetrical neural substrates of tactile discrimination in humans: a functional magnetic resonance imaging study // *J. Neurosci*. 2004; 24: 7524-7530.
- Harpreet S., Duggal. Cognitive affective psychosis syndrome in a patient with sporadic olivopontocerebellar atrophy // *J. Neuropsych. Clin. Neurosci*. 2005; 17: 260-262.
- Harrington D.L., Lee R.C., Boyd L.A., Rapcsak S.Z., Knight R.T. Does the representation of time depend on the cerebellum? Effects of cerebellar stroke // *Brain*. 2004; 127: 561-574.
- Harrington D.L., Lee R.R., Boyd L.A., Rapcsak S.Z., Knight R.T. Reply to: evaluating the role of the cerebellum in temporal processing: beware of the null hypothesis // *Brain*. 2004; 127(8).
- Harris K.M. Structure, development, and plasticity of dendritic spines // *Curr. Opin. Neurobiol*. 1999; 9: 343-348.
- Harris K.M., Stevens J.K. Dendritic spines of rat cerebellar Purkinje cells: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics // *J. Neurosci*. 1988; 8: 4455-4469.
- Hartelius L., Runmarker B., Andersen O., Nord L. Temporal speech characteristics of individuals with multiple sclerosis and ataxic dysarthria: 'Scanning speech' revisited // *Folia Phoniatrica et Logopaedica*. 2000; 52: 228-238.
- Hartell N.A. Parallel fiber plasticity // *Cerebellum*. 2002; 1: 3-18.
- Hartell N.A., Furuya S., Jacoby S., Okada D. Intercellular action of nitric oxide increases cGMP in cerebellar Purkinje cells // *NeuroReport*. 2001; 12: 25-28.
- Harvey R.J., Napper R.M.A. Quantitative studies on the mammalian cerebellum // *Progr. Neurobiol*. 1991; 36: 437-463.
- Hasabov C.A., Sofleadis N.F. / Хасабов Г.А., Софлядис Н.Ф. Функциональные взаимосвязи мозжечка и неокортекса у низших обезьян. В кн: Нейронные механизмы интегративной деятельности мозжечка. Ереван. 1979; 141-145.
- Hawkins R.D., Zhuo M., Arancio O. Nitric oxide and carbon monoxide as possible retrograde messengers in hippocampal long-term potentiation // *J. Neurobiol*. 1994; 25: 652-665.
- Heath R.G. Modulation of emotion with a brain pacemaker: treatment for intractable psychiatric illness // *J. Nerv. Ment. Dis*. 1977; 165: 300-317.
- Heath R.G. The somatic sensory neurons of pericentral cortex // *Int. Rev. Physiol*. 1978; 17: 193-237.
- Heath R.G., Dempsey C.W., Fontana C.J., Myers W.A. Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus and amygdala of cats and rats // *Biol. Psychiatry*. 1978; 13: 501-529.
- Heath R.G., Franklin D.E., Walker C.F., Keating J.W. Cerebellar vermal atrophy in psychiatric patients // *Biol. Psych*. 1982; 17(5): 569-583.
- Heath R.G., Harper J.W. Ascending projections of the cerebellar fastigial nucleus to the hippocampus, amygdala and other temporal lobe sites // *Exp. Neurol*. 1974; 45: 268-287.
- Hebb D.O. The organization of behaviour: a neuropsychological theory. N.Y.: Wiley, 1949; 335.
- Heh C.W., Smith R., Wu J. Positron emission tomography of the cerebellum in autism // *Am. J. Psychiatry*. 1989; 146: 242-245.
- Held H. Beitrage zur struktur der nervenzellen und ihrer fortsatze // *Arch. Anat. Physiol*. 1897; 2: 204-294.
- Hendry S.H.C., Jones E.G., Graham J. Thalamic relay nuclei for cerebellar and certain related fiber system in the cat // *J. Comp. Neurol*. 1979; 185: 679-714.
- Hering H., Sheng M. Dendritic spines: structure, dynamics and regulation // *Nat. Rev. Neurosci*. 2001; 2: 880-888.
- Heyder K., Suchan B., Daum I. Cortico-subcortical contributions to executive control // *Acta. Psychol. (Amst)*. 2004; 115: 271-289.



- Hildebrandt H., Spang K., Ebke M. Visuospatial hemi-inattention following cerebellar/brain stem bleeding // *Neurocase*. 2002; 8: 323-329.
- Hirano T., Watanabe D., Kawaguchi S.Y. Roles of inhibitory interneurons in the cerebellar cortex // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 978: 405-412.
- Hirsch J.F., Renier D., Czernichow P., Benvenitse L., Pierre-Kahn A. Medulloblastoma in childhood. Survival and functional results // *Acta Neurochir.* 1979; 48: 1-15.
- Hokkanen L.S., Kauranen V., Roine R.O. Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts // *Eur. J. Neurol.* 2006; 13(2): 161-170.
- Holloway R.L. Handbook of human symbolic evolution. Oxford. 1996.
- Holmes G. The symptoms of acute cerebellar injuries due to gunshot injuries // *Brain*. 1917; 40: 461-535.
- Holmes M.J., Cotter L.A., Arendt H.E., Cass S.P., Yates B.J. Effects of lesions of the caudal cerebellar vermis on cardiovascular regulation in awake cats // *Brain. Res.* 2002; 938: 62-72.
- Hoover J.E., Strick P.L. The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1 // *J. Neurosci.* 1999; 19: 1446-1463.
- Horn K.M., Pong M., Gibson A.R. Discharge of inferior olive cells during reaching errors and perturbations // *Brain Res.* 2004; 996: 148-158.
- Hu D., Shen H., Zhou Z. Functional asymmetry in the cerebellum: a brief review // *Cerebellum*. 2008; 7(3): 304-313.
- Hubrich-Ungureanu P., Kaemmerer N., Henn E.A., Braus D.F. Lateralized organization of the cerebellum in a silent verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers // *Neurosci. Lett.* 2002; 319: 91-94.
- Hunt W.A. Role of acetaldehyde in the actions of ethanol on the brain: a review // *Alcohol*. 1996; 13: 147-151.
- Iacoboni M., Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 942-951.
- Ichimiya T., Okubo Y., Suhara T., Sudo Y. Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2001; 49(1): 20-27.
- Jessell T.M. Reactions of neurons to injury. In: principles of neuro science. N.Y. 1991; 258-269.
- Ignarro L.J. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1990; 30: 535-560.
- Ikai Y., Takada M., Shinonaga Y., Mizuno N. Dopaminergic and non-dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of the rat project, respectively, to the cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei // *Neurosci.* 1992; 51: 719-728.
- Ikeda A., Shibasaki H., Kaji R. Dissociation between contingent negative variation (CNV) and Bereitschaftspotential (BP) in patients with parkinsonism // *Electroenc. Clin. Neurophysiol.* 1997; 102(2): 142-151.
- Ikeda A., Shibasaki H., Nagamine T., Terada K., Kaji R., Fukuyama H., Kimura J. Dissociation between contingent negative variation and Bereitschafts potential in a patient with cerebellar efferent lesion // *Electroenc. Clin. Neurophysiol.* 1999; 90: 359-364.
- Ikeda M., Houtani T., Ueyama T., Sugimoto T. Choline acetyltransferase immunoreactivity in the cat cerebellum // *Ibid.* 1991; 45: 671-690.
- Ilicic I. *Neuropediatrie*. Chișinău. 2007. 568 p.
- Ildan F., Tuna M., Erman T. The evaluation and comparison of cerebellar mutism in children and adults after posterior fossa surgery: report of two adult cases and review of the literature // *Acta Neurochir.* 2002. 144: 463-473.
- Илихина В.А. et al. / Илихина В.А., Матвеев Ю.К., Чернышева Е.М. Транскраниальная микрополяризация в физиологии и клинике. СПб. 2006. 192 с.
- Ilyés A.G. / Ильес А.Г. Атрофические и метаболические изменения в головном мозге, их связь с неврологическими нарушениями при рассеянном склерозе // Дисс. к.м.н. Санкт-Петербург. 2008.

- Jonel C.* Neurologie. Compendium. București. 1997; 407 p.
- Ito M.* Bases and implications of learning in the cerebellum - adaptive control and internal model mechanism // *Prog. Brain Res.* 2005; 148: 95-109.
- Ito M.* Cerebellar circuitry as a neuronal machine // *Progr. Neurobiol.* 2006; 78: 272-303.
- Ito M.* Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction and functional roles // *Physiol. Rev.* 2001; 81: 1143-1195.
- Ito M.* Historical review of the significance of the cerebellum and the role of Purkinje cells in motor learning // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2002; 978: 273-288.
- Ito M.* Movement and thought: identical control mechanisms by the cerebellum // *Trends Neurosci.* 1993; 16: 448-450.
- Ito M.* The cerebellum and neural control. N.Y.: Raven press, 1984; 580 p.
- Ito M., Nishimaru N., Yamamoto M.* Pathways for the vestibulo-ocular reflex excitation arising from semicircular canals of rabbits // *Exp. Brain Res.* 1976; 24: 257-571.
- Ito M., Yoshida M.* The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurons. I. Monosynaptic inhibition of the inhibitory postsynaptic potentials // *Exp. Brain Res.* 1966; 2: 330-349.
- Ivan A.B., Polich J.* P300 and response time from a manual Stroop task // *Clin. Neurophysiol.* 1999; 110: 367.
- Ivanitski A.M. et al. / Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А.* Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М. Наука. 1984. 199 с.
- Ivanov L.B. / Иванов Л.Б.* Прикладная компьютерная энцефалография. М. «МБН» 2000.
- Ivanova-Smolenskaia I.A., Illarioshkin S.N. / Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н.* Дегенеративные заболевания с преимущественным поражением пирамидной системы и мозжечка. Болезни нервной системы. Т.2. М., Медицина. 2005; 173-191.
- Ivry R.B.* The representation of temporal information in perception and motor control // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1996; 6(6): 851-857.
- Ivry R.B., Fiez J.A., Gazzaniga M.S.* Cerebellar contributions to cognition and imagery // *The new cognitive Neuroscience.* 2000; 999-1011.
- Ivry R.B., Keele S.W.* Timing functions of the cerebellum // *J. Cognit. Neurosci.* 1989; 1: 136-152.
- Ivry R.B., Keele S.W., Diener H.C.* Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution // *Exp. Brain Res.* 1988; 73(1): 167-180.
- Ivry R.B., Spencer R.M.* Evaluating the role of the cerebellum in temporal processing: beware of the null hypothesis // *Brain.* 2004; 127(8).
- Ivry R.B., Spencer R.M.* The neural representation of time // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004; 14(2): 225-232.
- Iwanami A., Isono H., Okajima Y., Kamijima K.* Auditory event-related potentials in panic disorder // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1997; 247(2): 107.
- Iwata N.K., Ugawa Y.* The effects of cerebellar stimulation on the motor cortical excitability in neurological disorders: a review // *Cerebellum.* 2005; 4: 218-223.
- Iyer M.B., Mattu U., Grafman J., Lomarev M.* Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy // *Neurology.* 2005; 64(5): 872-875.
- Iyo M., Namba H., Fukushi K., Shinotoh H., Nagatsuka S., Suhara T.* Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls patients with Alzheimer's disease // *Lancet.* 1997; 349(9068): 1805-1809.
- Jaarasma D., Dino M.R., Cazzari C., Mugnaini E.* Cerebellar choline acetyltransferase positive mossy fibers and their granule and unipolar brush cell targets: a model for central cholinergic nicotinic neurotransmission // *J. Neurocytol.* 1996; 25: 829-842.
- Jaarasma D., Ruigrok T.J., Caffe R.* Cholinergic innervation and receptors in the cerebellum // *Progr. Brain Res.* 1997; 114: 67-96.
- Jacobson R., Le Couteur A., Howlin P., Rutter M.* Selective subcortical abnormalities in autism // *Psychol. Med.* 1988; 18: 39-48.
- Jakab R.L., Hamori J.* Quantitative morphology and synaptology of cerebellar glomeruli in the rat // *Anat. Embryol.* 1988; 179: 81-88.

- James A.C., James S., Smith D.M., Javaloyes A. Cerebellar, prefrontal cortex and thalamic volumes over two time points in adolescent-onset schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2004; 161: 1023-1029.
- Jancke L., Loose R., Lutz K., Specht K., Shah N.J. Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli // *Brain Res. Cogn. Brain. Res.* 2000; 10: 51-66.
- Jancke L., Specht K., Miryayade S., Peters M. The effect of finger-movement speed of the dominant and the subdominant hand on cerebellar activation: a functional magnetic resonance imaging study // *NeuroImage*. 1999; 9: 497-507.
- Jansen J., Brodal A. Das Kleinhirn // *Handbuch der mikroskopischen anatomie des menschen*. Springer. Bd. IV/8. 1958; 323 p.
- Jefferys J.G. Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions // *Physiol. Rev.* 1995; 75: 689-723.
- Johnson J.L. Glutamic acid as a synaptic transmitter in the nervous system: a review // *Brain Res.* 1972; 37: 1-19.
- Jurjus G.J., Weiss K.M., Jaskiw G.E. Schizophrenia - like psychosis and cerebellar degeneration // *Schizophrenia Res.* 1994; 12(2): 183-184.
- Kabanov M.M. et al. / Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. Л., Медицина. 1983; 310 с.
- Kalashnikova L.A. / Калашникова Л.А. Роль мозжечка в организации высших психических функций // *Журн. невролог. и психиат.* 2001; 4: 55-60.
- Kalashnikova L.A. et al. / Калашникова Л.А., Зуева Ю.В., Пугачева О.В., Корсакова Н.К. Когнитивные нарушения при инфарктах мозжечка // *Журн. невролог. и психиат.* 2004; 11: 20-26.
- Kalinichenko S.G., Motavkin P.A. / Калининченко С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М., Наука. 2005; 319 с.
- Kameya T., Abe K., Aoki M., Sahara M., Tobita M., Konno H. Analysis of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)-related CAG trinucleotide expansion in Japan // *Neurology*. 1995; 45(8): 1587-1594.
- Kao G.D., Goldwein J.W., Schultzy D.J., Radcliffe J., Sutton L., Lange B. The impact of perioperative factors on subsequent intelligence quotient deficits in children treated for medulloblastoma/posterior fossa primitive neuroectodermal tumors // *Cancer*. 1994; 74: 965-971.
- Kaprinis G.S., Fountoulakis K.N., Kaprinis S.G. Arguments against the cognitive dysmetria hypothesis of schizophrenia // *Percept. Mot. Skills*. 2002; 94: 975-984.
- Karabekir H.S., Mas G.N., Yilmaz O.K., Bas O., Ertekin T., Yazici A.C., Senan S. Evaluation of cerebellar asymmetry with vertigo cases: a stereological study // *Turk. Neurosurg.* 2009; 19(1): 15-20.
- Karabelas A.B., Purpura D.P. Evidence for autapses in the substantia nigra // *Brain Res.* 1980; 200: 467-473.
- Karamian A.L., Fanardjian V.V., Kosareva A.A. The functional and morphological evolution of the cerebellum and its role in behavior // *Neurol. Cerebr. Evolution Develop.* 1969; 639-673.
- Karlin L., Martz M.J., Brauth S.E., Mordkoff A.M. Auditory evoked potentials, motor potentialsband reaction time / EEG Clin. Neurophysiol. 1971; 31: 129.
- Karnath H.O., Zihl J., Brandt T., Caplan L.R., Dichgans J., Diener H.C., Kennard C. Disorders of spatial orientation // *Neurological disorders: course and treatment*. San Diego. 2003; 2: 277-286.
- Kasai H., Matsuzaki M., Noguchi J. Structure-stability-function relationships of dendritic spines // *Trends Neurosci.* 2003; 26: 360-368.
- Katayama Y., Kasai M., Oshima H., Fukaya C., Yamamoto T. Effects of anterodorsal pallidial stimulation on gait freezing (Kinesia paradoxa) in Parkinson's disease // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2000; 74(3-4): 99-105.
- Kates W.R., Mostofsky S.H., Zimmerman A.W., Mazzocco M.M., Landa R., Warsofsky I.S. Neuroanatomical and neurocognitive differences in a pair of monozygous twins discordant for strictly defined autism // *Ann. Neurol.* 1988; 43(6): 782-791.
- Kavanagh R.N., Darcey T.M., Lehmann D., Fender D.H. Evaluation of method for three-dimensional localization of electrical sources in the human brain // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1978; 25: 421-429.

- Kawa K. Glycine receptors and glycinergic synaptic transmission in the deep cerebellar nuclei of the rat: a patch-clamp study // *J. Neurophysiol.* 2003; 90: 3490-3500.
- Kawai Y., Suenaga M., Watanabe H., Ito M., Kato K. Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6 // *J. Neurol. Sci.* 2008; 271(1-2): 68-74.
- Kawai Y., Takeda A., Abe Y., Washimi Y. Cognitive impairments in Machado-Joseph disease // *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1757-1760.
- Kawato M., Gomi H. A computational model of four regions of the cerebellum based on feedback-error-learning // *Biol. Cybern.* 1992; 68: 95-103.
- Kawato M., Gomi H. The cerebellum and VOR/OKR learning models // *Trends Neurosci.* 1992; 15: 445-453.
- Keating J.G., Thach W.T. Nonclock behavior of inferior olive neurons: interspike interval of Purkinje cell complex spike discharge in the awake behaving monkey is random // *J. Neurophysiol.* 1995; 73: 1329-1340.
- Kelly R.M., Strick P.L. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate // *J. Neurosci.* 2003; 23: 8432-8444.
- Kemoun G., Defebvre L. Gait disorders in Parkinson disease. Gait freezing and falls: therapeutic management // *Presse Med.* 2001; 30(9): 460-468.
- Kemper T.L., Bauman M. Neuropathology of infantile autism // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998; 57: 645-652.
- Kent R.D., Kent J.F., Duffy J.R., Thomas J.E., Weismer G., Stuntebeck S. Ataxic dysarthria // *J. Speech, Lang Hearing Res.* 2000; 43(5): 1275-1289.
- Kent R.D., Kent J.F., Rosenbek J.C., Vorperian H.K., Weismer G. A speaking task analysis of the dysarthria in cerebellar disease // *Folia Phoniatrica et Logopaedica.* 1997; 49: 63-82.
- Kerr C.W.H., Bishop G.A. Topographical organization in the origin of serotonergic projections to different regions of the cat cerebellar cortex // *J. Comp. Neurol.* 1991; 304: 502-515.
- Kigler C.F., Vljacic P., Funck P. The event-related P300 potential approach to cognitive functions of nondemented patients with cerebral and peripheral arteriosclerosis // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1995; 43: 1228.
- Kim D., Park S., Kim S. Hypoglycemia-induced cerebellar dysfunction and quantitative position emission tomography study // *Neurology.* 2000; 55(3): 418-422.
- Kim S.G., Ugurbil K., Strick P.L. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing // *Science.* 1994; 265: 949-951.
- Kimura H., Okamoto K., Sakai Y. Pharmacological evidence for L-aspartate as the neurotransmitter of cerebellar climbing fibres in the guinea-pig // *J. Physiol.* 1985; 365: 103-119.
- King J.S., Chen Y.E., Bishop G.A. An analysis of HRP-filled basket cell axons in the cat's cerebellum. II. Axonal distribution // *Anat. Embryol.* 1993; 188: 299-305.
- Kish S.J., Awar M., Stuss D., Nobrega J., Currier R., Atta J.F. Neuropsychological test performance in patients with dominantly inherited spinocerebellar ataxia: relationship to ataxia severity // *Neurology.* 1994; 44(9): 1738-1746.
- Kish S.J., Awar M., Schut L., Leach L., Berman M., Oscar, Freedman M. Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy: implications for the cholinergic hypothesis of Alzheimer's dementia // *Ann. Neurol.* 1988; 24(2): 200-206.
- Kish S.J., Schut L., Simmons J., Gilbert J., Chang L.J., Rebbetoy M. Brain acetylcholinesterase activity is markedly reduced in dominantly-inherited olivopontocerebellar atrophy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988; 51(4): 544-548.
- Kiss J.P., Vizi E.S. Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission // *Trends Neurosci.* 2001; 24: 211-215.
- Kistler W.M., De Zeeuw C.I. Time windows and reverberating loops: a reverse-engineering approach to cerebellar function // *Cerebellum.* 2003; 2: 44-54.
- Kitzman P.H., Bishop G.A. The origin of serotonergic afferents to the cat's cerebellar nuclei // *J. Comp. Neurol.* 1994; 340: 541-550.

- Klebe S., Drr A., Rentschler A., Hahn-Barma V., Abele M., Bouslam N. New mutation in protein kinase C gamma associated with spinocerebellar ataxia type 14 // *Ann. Neurol.* 2005; 58(5): 720-729.
- Kling A., Brothers L. The amygdala and social behavior. Neurobiological aspects of emotions, memory and mental dysfunction. N.Y. 1992.
- Klockgether T., Skalej M., Wedekin D., Luft A.R., Welte D. Autosomal dominant cerebellar ataxia type 1. MRI - based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3 // *Brain.* 1998; 121: 1687-1698.
- Kobolev E.V. The influence of electrical stimulation of the paleocerebellar cortex upon spike-wave activity induced at the early stage of corazol-induced kindling in rats // *Patol. Fisiol. Eksp. Ter.* 2006; 4: 23-25.
- Koch G., Oliveri M., Torriero S., Salerno S., Gerfo E.L., Caltagirone C. Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing // *Exp. Brain Res.* 2007; 179(2): 291-299.
- Koenke S., Lutz K., Wüstenberg T., Jäncke L. Long-term training affects cerebellar processing in skilled keyboard players // *NeuroReport.* 2004; 15: 1279-1281.
- Koller W.C., Glatt S.L., Fox J.H., Kazniak A., Wilson R.S., Huckman M.S. Cerebellar atrophy: relationship to aging and cerebral atrophy // *Neurology.* 1981; 31: 1486-1488.
- Konarski J.Z., McIntyre R.S., Grupp L.A., Kennedy S.H. Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? // *J. Psychiatry. Neurosci.* 2005; 30(3): 178-186.
- Konczak J., Schorch B., Dimitrova A., Gizewski E., Timmann D. Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection // *Brain.* 2005; 128(6): 1428-1441.
- Konovaiov V.I., Kullanda K.M. / Коновалов В.И., Куланда К.М. Структурная и функциональная организации мозжечка // В кн: Материалы Второго Всесоюзного симпозиума. Ереван. 1968; 38.
- Konya D., Ozgen S., Pamir M.N. Cerebellar hemorrhage after spinal surgery: case report and review of the literature // *Eur. Spine. J.* 2006; 15: 95-99.
- Kositsin N.S. / Косицын Н.С. Микроструктура дендритов и аксодендритических связей в центральной нервной системе. М. Наука, 1976. 197 с.
- Kotchabhakdi N., Walberg F. Primary vestibular afferent projections to the cerebellum as demonstrated by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase // *Brain. Res.* 1978; 142: 142-146.
- Kotil K., Eras M., Akcetin M., Bilge T. Cerebellar mutism following posterior fossa tumour resection in children // *Turk. Neurosurg.* 2008; 18(1): 89-94.
- Kotlear B. / Котляр Б. Пластичность нервной системы. М. 1986. 240 с.
- Kreindler A., Steriade M. Cerebelul. Studii de fiziologie experimentală și clinică. București. 1960.
- Krilov V.V. et al. / Крылов В.В., Талытов А.З., Ткачев В.В. Повреждения задней черепной ямки. М., «Медицина», 2005; 176 с.
- Kropotov J.D., Ponomarev V.A. Subcortical neuronal correlates of component P300 in man // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1991; 78: 40.
- Kropotov Yu. D. / Кротонов Ю.Д. Современная диагностика и коррекция синдрома нарушения внимания. СПб 2005. 148 с.
- Kryzhanovsky G.N. / Крыжановский Г.Н. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляторной патологии нервной системы. В кн.: Дизрегуляторная патология нервной системы. М. 2009; 19-194.
- Kryzhanovsky G.N., Shandra A.A., Godlevsky L.L., Karganov M.Y. Antiepileptic properties of cerebrospinal fluid after activation of the antiepileptic system of brain // *Epilepsia.* 1989; 30(5): 631-635.
- Kucemilova A.P., et al. / Куцемилова А.П., Лурия А.Р., Хомская Е.Д. О псевдолобной симптоматике при опухоли мозжечкового намета // *Вопр. нейрохир.* 1966; 2: 45-48.
- Kumari V., Peters E., Fannon D., Antonova E., Premkumar P., Anikumar A. Dorsolateral prefrontal cortex activity predicts responsiveness to cognitive behavioral therapy in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2009; 66(6): 594-602.

- Kusano Y., Tanaka Y., Takasuna H., Wada N., Tada T., Kakizawa Y., Hongo K. Transient cerebellar mutism caused by bilateral damage to the dentate nuclei after the second posterior fossa surgery. Case report // *J. Neurosurg.* 2006; 104: 329-331.
- La Manna J.C., Harik S.I. Regional comparisons of brain glucose influx // *Brain. Res.* 1985; 326(2): 299-305.
- Lacusta V. / Лакуста В. Динамическая транскраниальная микрополяризация у больных с психовегетативным синдромом // *Buletinul Asociației Medicină Tradițională.* 2007; 12: 17-25.
- Lacusta V. Cerebelul și funcțiile cognitive (evoluția viziunilor neurofiziologice) // *Medicina alternativă.* 2010; 15: 5-10.
- Lacusta V., Cereș V., Gălea A. Dinamica funcțiilor cognitive și indicilor electroencefalografiei sub influența micropolarizării transcraniene // *Medicina alternativă.* 2010; 15: 11-15.
- Lacusta V., Cereș V., Gălea A. Metodă de micropolarizare transcraniană. Brevet de invenție MD3504 G2 2008 02.29.
- Lacusta V., Cereș V., Gălea A. Micropolarizarea transcraniană – metodă nonfarmacologică de corecție a dereglărilor psihovegetative, psihomotorii și cognitive // *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițeanu. Chișinău.* 2009; 3: 336-341.
- Lacusta V., Gălea A., Cereș V. Metodă de corecție a dereglărilor cognitive. Brevet de invenție. 2010. A61N1/20.
- Lacusta V., Gălea A., Cereș V. Micropolarizarea cerebelo-corticocerebrală – metodă de corecție a dereglărilor psihoemoționale, psihomotorii și cognitive // *Medicina alternativă.* 2010; 15: 16-21.
- Lacusta V., Gălea A., Cereș V. Micropolarizarea transcraniană – scurt istoric și mecanisme neurofiziologice de acțiune // *Medicina alternativă.* 2010; 15: 31-34.
- Lacusta V., Iova A., Litovcenco A. Factorii patogenici ale deficitului cognitiv la bolnavii cu ataxii spino-cerebeloase // *Medicina alternativă: fiziologia clinică și metode de tratament. Chișinău.* 2009; 14: 25-30.
- Lacusta V., Iova A., Litovcenco A., Cereș V., Gălea A. Particularitățile potențialului evocat P300 în funcție de atenția involuntară și voluntară // *Medicina alternativă: fiziologia clinică și metode de tratament. Chișinău.* 2009; 14: 18-24.
- Lacusta V., Litovcenco A. EEG-tridimensională și funcțiile cognitive la copiii cu procese expansive cerebelare // *Anale Științifice. Asociația chirurgicilor pediatri universitari din Republica Moldova.* 2009; 11: 66-69.
- Lacusta V., Litovcenco A. Factorii care influențează dinamica dereglărilor motorii și cognitiv-afective în afectarea cerebelului // *Anale Științifice. Asociația chirurgilor pediatri universitari din Republica Moldova.* 2009; 11: 69-72.
- Lacusta V., Litovcenco A. Metodă de diagnosticare a patternului neuropsihologic în afectarea cerebelului. Brevet de invenție MDS 2010, 170.
- Lacusta V., Litovcenco A. Metodă de evidențiere a dereglărilor verbale subclinice la copii cu tumori cerebelare. Brevet de invenție MDS 2010, 171.
- Lacusta V., Litovcenco A. Rolul neurochirurgiei în studierea raportului psihic-creier: evoluția concepțiilor neuropsihologice // *Anale Științifice. Asociația chirurgilor pediatri universitari din Republica Moldova.* 2009; 10: 43-45.
- Lacusta V., Litovcenco A., Cereș V., Gălea A. Asimetria morfo-funcțională cerebelară și neurologia cognitivă // *Medicina alternativă.* 2010; 15: 21-25.
- Lacusta V., Litovcenco A., Cereș V., Gălea A. Metodă de determinare a potențialului evocat cognitiv P300. Brevet de invenție MDS 2010, 173.
- Lacusta V., Litovcenco A., Gălea A., Cereș V. Starea morfo-funcțională a cerebelului în maladiile asociate cu dereglări cognitiv-afective // *Medicina alternativă;* 2010; 15: 25-30.
- Laine J., Axelrad H. The candelabrum cell: a new interneuron in the cerebellar cortex // *J. Comp. Neurol.* 1994; 339: 159-173.
- Lalonde R. Cerebellar contributions to instrumental learning // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1994; 18: 161-170.

- Landgrebe M., Marienhagen J., Langguth B., Sand P., Eichhammer P., Hajak G. Cerebellar and thalamic metabolic changes visualized by [18F]-FDG-PET in olanzapine-induced acute akathisia // *Neuro. Endocrinol Lett.* 2006; 27(6): 737-739.
- Lane R.D., Reiman E.M., Ahern G.L., Swarty G.E., Davidson R.J. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness and disgust // *Am. J. Psychiatry.* 1997; 154(7): 926-933.
- Lang N., Nitsche M.A., Paulus W., Rothwell J.C., Lemon R.N. Effects transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability // *Exp. Brain Res.* 2004; 156(4): 439-443.
- Lang N., Sieber H.R., Wurd N.S. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in human brain? // *Eur. J. Neurosci.* 2005; 22(2): 495-504.
- Langer T.P. Basal interstitial nucleus of the cerebellum: cerebellar nucleus related to the flocculus // *J. Comp. Neurol.* 1985; 235: 38-47.
- Langguth B., Eichhammer P., Zowe M. Modulating cerebello-thalamocortical pathways by neuronavigated cerebellar repetitive transcranial stimulation (rTMS) // *neurophysiol. Clin.* 2008; 38(5): 289-295.
- Larsell O. The development of the cerebellum in man in relation to its comparative anatomy // *Ibid.* 1947; 87: 85-130.
- Larsell O., Jansen J. The comparative anatomy and histology of the cerebellum: the human cerebellum, cerebellar connections, and cerebellar cortex. Minneapolis, 1972; 268 p.
- Lusek K., Leuner R., Gaser C., Hagenah J., Walter U. Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA 17) // *Brain.* 2006; 129(9): 2341-2352.
- Law A., Gauthier S., Quirion R. Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type // *Brain Res. Rev.* 2001; 35: 73-96.
- Lawyer G., Nesvag R., Varmas K., Okugawa G., Agartz I. Grey and white matter proportional relationships in the cerebellar vermis altered in schizophrenia // *Cerebellum.* 2009; 8(1): 52-60.
- Le Doux J.E. Emotion circuits in the brain // *An. Rev. Neurosci.* 2000; 23: 155-184.
- Le Marec N., Hebert C., Amdiss F., Botez M.I., Reader T.A. Regional distribution of 5-HT transporters in the brain of wild type and "Purkinje cell degeneration" mutant mice: a quantitative autoradiographic study with [3H] citalopram // *J. Chem. Neuroanat.* 1998; 15(3): 155-171.
- Leaton R. Fear and the cerebellum // *Mol. Psychiatry.* 2003; 8(5): 461-462.
- Lee K., Egleston P., Brown W., Gregory A., Barker A., Woodruff P. The role of the cerebellum in subsecond time perception: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation // *J. Cogn. Neurosci.* 2007; 19(1): 147-157.
- Lee M., Martin-Ruiz C., Graham A. Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism // *Brain.* 2002; 125: 1483-1495.
- Lee T.M.C., Liu H.L., Hwang K.N., Pu J., Ng Y.B., Mak A.K.Y., Gao J.H., Chan C.C.H. The cerebellum's involvement in the judgment of spatial orientation: a functional magnetic resonance imaging study // *Neuropsychologia.* 2005; 43: 1870-1877.
- Leggio M.G., Neri P., Graziano A., Moles L., Molinari M., Petrosini L. Cerebellar contribution to spatial event processing: characterization of procedural learning // *Exp. Brain Res.* 1999; 127: 1-11.
- Leggio M.G., Silveri M.C., Petrosini L., Molinari M. Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: a verbal fluency study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 69: 102-106.
- Leggio M.G., Solida A., Silveri M.C. Verbal fluency impairment in patients with cerebellar lesions // *Soc. Neurosci. Abstr.* 1995; 21: 364-366.
- Lehning M., Leprow B., Ekroll V., Herzog A., Mehdorn M., Ferstl R. The role of locomotion in the acquisition and transfer of spatial knowledge in children // *Scand. J. Psychol.* 2003; 44: 79-86.
- Leiner H.C., Leiner A.L., Dow R.S. Does the cerebellum contribute to mental skills? // *Behav. Neurosci.* 1986; 100: 443-454.
- Leiner H.C., Leiner A.L., Dow R.S. The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive and language skills // *Behavior Brain Res.* 1991; 44: 113.

- Leroi I., O'Hearn E., Marsh L. Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease // *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159: 1306-1314.
- Levisohn L., Cronin-Golomb A., Schmahmann J.D. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a pediatric population // *Brain*. 2000; 123: 1041-1050.
- Levitt J.J., Mc Carley R.W., Nestor P.G., Petrescu C. Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates // *Am. J. Psychiatry*. 1999; 156: 1105-1107.
- Lev-Ram V., Jiang T., Wood J. Synergies and coincidence requirements between NO, cGMP, and  $Ca^{2+}$  in the induction of cerebellar long-term depression // *Neuron*. 1997; 18: 1025-1038.
- Lev-Ram V., Wong S.T., Storm D.R., Tsien R.Y. A new form of cerebellar long-term potentiation is postsynaptic and depends on nitric oxide but not cAMP // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2002; 99: 8389-8393.
- Lewis P.A., Miall R.C. Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003; 13: 250-255.
- Liepert J., Wessel K., Schwenkreis P., Trillenber P., Otto V., Vorgerd M., Malin J.P., Tegenthoff M. Reduced intracortical facilitation in patients with cerebellar degeneration // *Acta Neurol. Scand.* 1998; 98: 318-323.
- Lilja A., Hamalainen P., Kaitaranta E., Rinne R. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 8 // *J. Neurol. Sci.* 2005; 237(1-2): 31-38.
- Lin X., Ashizawa T. Recent progress in spinocerebellar ataxia type-10 (SCA10) // *Cerebellum*. 2005; 4(1): 37-42.
- Linden D.J. Long-term synaptic depression in the mammalian brain // *Neuron*. 1994; 12: 457-472.
- Linden D.J. The return of the spike: postsynaptic action potentials and the induction of LTP and LTD // *Ibid.* 1999; 22: 661-666.
- Linden D.J., Ahn S. Activation of presynaptic cAMP-dependent protein kinase is required for induction of cerebellar long-term potentiation // *J. Neurosci.* 1999; 19: 10221-10227.
- Linderman K.M., Greif K.F. Depolarization regulates expression of synaptic vesicle protein in rat superior cervical ganglia in vitro // *J. Neurobiol.* 1990; 21(2): 295-302.
- Liotti M., Mayberg H.S., Brannan S.K., McGinnis S., Jerabek P. Unmasking disease - specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159(11): 1830-1840.
- Liotti M., Mayberg H.S., Brannan S.K., McGinnis S., Jerabek P., Fox P.T. Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders // *Biol. Psychiatry*. 2000; 48: 30-42.
- Lippmann S., Manshadi M., Baldwin H. Cerebellar vermis dimensions on computerized tomographic scans of schizophrenic and bipolar patients // *Am. J. Psychiatry*. 1982; 139(5): 667-668.
- Lipton S.A. Neuronal protection and destruction by NO // *Cell Death Differ.* 1999; 6: 943-951.
- Lisman J.E., Zhabotinsky A.M. A model of synaptic memory: a CaMKII/PP1 switch that potentiates transmission by organizing an AMPA receptor anchoring assembly // *Neuron*. 2001; 31: 191-201.
- Liu G., Phillips P., Molloy P., Needle M., Galetta S., Balcer L. Visual impairment associated with mutism after posterior fossa surgery in children // *Neurosurgery*. 1998; 42(2): 253-256.
- Llinas R. Thorny issues in neurons // *Nature*. 1995; 373: 107-108.
- Llinas R., Welsh J.P. On the cerebellum and motor learning // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1993; 3: 958-965.
- Lobao C.A., Barbosa A.S., Nogueira I., Aversa A. Cerebellar glioblastoma multiforme in an adult // *Korean Neurosurg. Soc.* 2008; 4: 203.
- Loeber R.T., Gruber S.A., Cohen B.M. Cerebellar blood volume in bipolar patients correlates with medication // *Biol. Psychiatry*. 2002; 51: 370-376.
- Logan G. Executive control of thought // *Acta. Psychologica*. 1985; 60: 193-210.
- Looren de Jong H., Kok A., Van Rooy J.C.G.M. Stimulus probability and motor response in young and old adults: an ERP study // *Biol. Psychol.* 1989; 29: 125.



- Louis E.D., Shungu D.C., Mao X., Chan S., Jurewicy E.C. Cerebellar metabolic symmetry in essential tremor studied with 1H magnetic resonance spectroscopic imaging: implications for disease pathology // *Mov. Disord.* 2004; 19: 672-677.
- Loy C.T., Sweeney M.G., Davis M.B., Wills A.J., Sawle G.V. Spinocerebellar ataxia type 17: extension of phenotype with putaminal rim hyperintensity on magnetic resonance imaging // *Mov. Disord.* 2005; 20: 1521-1523.
- Luciani L. Il cervelletto. Nuovi studi di fisiologia normale e patologica. Firenze. Le Monnier. 1891.
- Luft A.R., Manto M.U., Taib N., Oulad Ben. Modulation of motor cortex excitability by sustained peripheral stimulation: the interaction between the motor cortex and the cerebellum // *Cerebellum.* 2005; 4: 90-96.
- Luft A.R., Skalej M., Schulz J.B., Welte D. Patterns of age-related shrinkage in cerebellum and brainstem observed in vivo using three-dimensional MRI volumetry // *Cereb. Cortex.* 1999; 9(7): 712-721.
- Lugaro E. Sulle connessioni tra gli elementi neurosi della corteccia cerebellare con considerazioni generali sul significato fisiologico dei rapporti tra gli elementi nervosi // *Riv. Sperim. Freniat.* 1894; 20: 297-331.
- Luhanina E.P. et.al. / Луханина Е.П., Карабань И.Н., Буренок Ю.А. Две фазы условной негативной волны у человека: связь с двигательными и ментальными функциями // *Рос. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова.* 2005; 91(4): 364-373.
- Lundberg A. Function of the ventral spinocerebellar tract. A new hypothesis // *Exp. Brain. Res.* 1971; 12: 317-330.
- Lundberg A., Weight F. Functional organization of connexions to the ventral spinocerebellar tract // *Exp. Brain. Res.* 1971; 12: 295-316.
- Luria A.R. / Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М. 1973.
- Luria A.R. The working brain. Penguin. Press. 1971.
- Lynch M.A. Long-term potentiation and memory // *Physiol. Rev.* 2004; 84 : 87-136.
- Mackie S., Shaw P., Lenroot R., Pierson R., Greenstein D.K., Nugent T.F., Sharp W.S., Giedd J.N., Rapoport J.L. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder // *Am. J. Psychiatry.* 2007; 164(4): 647-655.
- Maeshima S., Osawa A. Stroke rehabilitation in a patient with cerebellar cognitive affective syndrome // *Brain Ini.* 2007; 28(8): 877-883.
- Maex R., De Schutter E. Synchronization of Golgi and granule cell firing in a detailed network model of the cerebellar granule cell layer // *J. Neurophysiol.* 1998; 80: 2521-2537.
- Majfe A., Prestori F., Shibuki K. NO enhances presynaptic currents during cerebellar mossy fiber - granule cell LTP // *J. Neurophysiol.* 2003; 90: 2478-2483.
- Mainland J.D., Johnson B.N., Khan R., Ivry R.B., Sobel N. Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril // *J. Neurosci.* 2005; 25: 6362-6371.
- Maiorick V.E. / Майорик В.Е. Физиологическая оценка изменений ЭЭГ при опухолях головного мозга. В кн: Клиническая энцефалография. М, «Медицина». 1973; 82.
- Malapani C., Dubois B., Raucruel G., Gibbon J. Cerebellar dysfunction of temporal processing in the second range in humans // *Neuroreport.* 1998; 9: 3907-3912.
- Malenka R.C., Nicoli R.A. Long-term potentiation - a decade of progress? // *Science.* 1999; 285: 1870-1874.
- Malm J., Kristensen B., Karlsson T., Carlberg B., Fagerlund M., Olsson T. Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts // *Neurology.* 1998; 51: 433-440.
- Manto M., Bastian A.J. Cerebellum and the deciphering of motor cognition // *Cerebellum.* 2007; 6(1): 3-6.
- Manto M., Nowak D.A., Schutter D.J.L.G. Coupling between cerebellar hemispheres and sensory processing // *Cerebellum.* 2006; 5: 187-188.
- Manto M.D. On the cerebello-cerebral interactions // *Cerebellum.* 2006; 5(4): 286-288.

- Mantovan M.C., Martinuzzi A., Squarzanti F., Bolla A., Silvestri I., Liessi G. Exploring mental status in Friedreich's ataxia: a combined neuropsychological, behavioral and neuroimaging study // *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 827-835.
- Marien P., Baillieux H., De Smet H.J., Engelborghs S. Cognitive, linguistic and affective disturbances following a right superior cerebellar artery infraction: a case study // *Cortex.* 2009; 45(4): 527-536.
- Marien P., Engelborghs S., Fabbro F., De Deyn P.P. The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis // *Brain Lang.* 2001; 79: 580-600.
- Marien P., Seares J., Nanhoe R., Moens E., Nagels G. Cerebellar induced aphasia: case report of cerebellar induced prefrontal aphasic language phenomena supported by SPECT findings // *J. Neurol. Sci.* 1996; 144(1-2): 34-43.
- Marsel Mesulam M. Afazia și alte tulburări cerebrale focale. In.: Harison T.R. *Principiile medicinei interne.* 2003; Vol. 1: 148-157.
- Marsh H.T., Schubarth G., Brown W.S. PET and P300 relationships in early Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* 1990; 11(4): 471.
- Marshall L., Molle M., Siebner H.R., Born J. Transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task // *BMC Neurosci.* 2005; 6(1): 23-48.
- Maruff P., Tyler P., Burt T., Currie B., Burns C., Currie J. Cognitive deficits in Machado-Joseph disease // *Ann. Neurol.* 1996; 40(3): 421-427.
- Maryniak A., Roszkowski M. Cognitive affective disturbances in children after surgical treatment of cerebellar tumors // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39(3): 202-206.
- Mason C., Miller L., Baker J., Houk J. Organization of reaching and grasping movements in the primate cerebellar nuclei as revealed by focal muscimol inactivations // *J. Neurophysiol.* 1998; 79: 537-544.
- Mathiak K., Hertrich I., Grodd W., Ackermann H. Cerebellum and speech perception: a functional magnetic resonance imaging study // *J. Cognit. Neurosci.* 2002; 14(6): 902-912.
- Mathiak K., Hertrich I., Grodd W., Ackermann H. Discrimination of temporal information at the cerebellum: functional magnetic resonance imaging of nonverbal auditory memory // *Neuroimage.* 2004; 21(1): 154-162.
- Matshushita M., Okado N. Spinocerebellar projections to lobules I and II of the anterior lobe in the cat, as studied by retrograde transport of horseradish peroxidase // *J. Comp. Neurol.* 1981; 197: 411-424.
- Matshushita M., Xiong G. Uncrossed and crossed projections from the upper cervical spinal cord to the cerebellar nuclei in the rat, studied by anterograde axonal tracing // *J. Comp. Neurol.* 2001; 432: 101-181.
- Matsumura R., Futamura N., Fujimoto Y., Yanagimoto S., Horikawa H., Suzumura A. Spinocerebellar ataxia type 6. Molecular and clinical features of 35 Japanese patients including one homozygous for the CAG repeat expansion // *Neurology.* 1997; 49(5): 1238-1243.
- Matsuzaki M., Ellis-Davies G.C., Nemoto T. Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons // *Nat. Neurosci.* 2001; 4: 1086-1092.
- Maik M.D. Roles of cerebellar cortex and nuclei in motor learning: contradictions or clues? // *Neuron.* 1997; 18: 343-346.
- Mayes A.R., Daum I., Rabbitt P. How specific are the memory and other cognitive deficits caused by frontal lobe lesions? In.: *Methodology in frontal and executive functions.* 1997; 155-175.
- Mazzacchi G., Andreis P.G., De Caro R., Aragona F., Gottardo L., Nussdorfer G.G. Cerebellin enhances in vitro secretory activity of human adrenal gland // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 632-635.
- McGeer P.L., Eccles J.C., Mc Geer E.G. *Molecular neurobiology of the mammalian brain.* N. Y. Plenum. 1978.
- McNaughton S., Timmann D., Watts S., Hore J. Overarm throwing speed in cerebellar subjects: effect of timing of ball release // *Exp. Brain. Res.* 2004; 154: 470-478.

- Meador K.J., Loring D.W., Vahle V.J., Ray P.G. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers // *Neurology* 2005; 64(12): 2108-2114.
- Melchitzky D.S., Lewis D.A. Tyrosine hydroxylase- and dopamine transporter-immunoreactive axons in the primate cerebellum: evidence for a lobular- and laminar-specific dopamine innervation // *Neuropsychopharm.* 2000; 22: 466-472.
- Melik-Moussian A.B. On the peculiarities of cerebello-thalamic connections. In.: *Neuronal mechanisms of integrative action of the cerebellum*. Yerevan. 1979; 40-41.
- Mewasingh L.D., Christiaens F., Aeby A., Christophe C., Dan B. Crossed cerebellar diachisis secondary to refractory frontal seizures in childhood // *Seizure*. 2002; 11(8): 489-493.
- Meyer B.U., Rorich S., Machetanz J. Reduction of corticospinal excitability by magnetic stimulation over the cerebellum in patients with large defects of one cerebellar hemisphere // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1994; 93: 372-379.
- Miall R.C. The cerebellum, predictive control and motor coordination // *Sensory guidance of movement*. 1998; 272-290.
- Miall R.C., Christensen L.O. The effect of rTMS over the cerebellum in normal human volunteers on peg-board movement performance // *Neurosci. Lett.* 2004; 371: 185-189.
- Miall R.C., Christensen L.O., Cain O., Stanley J. Disruption of state estimation in the human lateral cerebellum // *Plo. Biol.* 2007; 5(11): 316.
- Middleton F.A., Strick P.L. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function // *Science*. 1994; 266: 458-461.
- Middleton F.A., Strick P.L. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate // *J. Neurosci.* 2001; 21(2): 700-712.
- Middleton F.A., Strick P.L. Dentate output channels: motor and cognitive components // *Prog. Brain Res.* 1997; 114: 555-568.
- Mikeladze L.L., Kiknadze G.I. / Микеладзе Л.Л., Кикнадзе Г.И. Эфферентные связи коры лобной области больших полушарий головного мозга кошки // *Сообщ. АН ГССР*. 1966; 42: 737-741.
- Mills N.P., DeBello M.P., Adler C.M. MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry*. 2005; 162(8): 1530-1532.
- Minshew N.J., Sung K., Jones B.L. Underdevelopment of the postural control system in autism // *Neurology*. 2004; 63: 2056-2061.
- Mitchell S.J., Silver R.A. GABA spillover from single inhibitory axons suppresses low-frequency excitatory transmission at the cerebellar glomerulus // *J. Neurosci.* 2000; 20: 8651-8658.
- Mitoma H., Konishi S. Monoaminergic long-term facilitation of GABA-mediated inhibitory transmission at cerebellar synapses // *Neuroscience*. 1999; 88: 871-883.
- Mittleman G., Goldowity D., Heck D.H. Cerebellar modulation of frontal cortex dopamine efflux in mice: relevance to autism and schizyphrenia // *Synapse*. 2008; 62: 544-550.
- Mochizuki Y., Oishi M., Hara M., Tasaku T. P300 and control blood flow before and after TRH in olivopontocerebellar atrophy // *Ind. J. Neurosci.* 1997; 92(1-2): 119-126.
- Moers-Hornikx V.M., Sesia T., Basar K., Lim L.W., Hoogland G. Cerebellar nuclei are involved in impulsive behavior // *Behav. Brain Res.* 2009; 2003(2): 256-263.
- Molinari M., Leggio M.G. Cerebellar information processing and visuospatial functions // *Cerebellum*. 2007; 6(3): 214-220.
- Molinari M., Leggio M.G., Filippini V., Gioia M.C., Cerasa A., Thaut M.H. Sensorimotor transduction of time information is preserved in subjects with cerebellar damage // *Brain Res. Bull.* 2005; 67(6): 448-458.
- Molinari M., Leggio M.G., Solida A., Ciorra R., Misciagna S., Silveri M.C., Petrosini L. Cerebellum procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions // *Brain*. 1997; 120: 1753-1762.
- Molinari M., Leggio M.G., Thaut M.H. The cerebellum and neural networks for rhythmic sensorimotor synchroniyation in the human brain // *Cerebellum*. 2007; 6: 18-23.

- Molinari M., Petrosini L., Misciagna S., Leggio M.G. Visuospatial abilities in cerebellar disorder // *J. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75: 235-240.
- Molinari M., Grammaldo L.G., Petrosini L. Cerebellar contribution to spatial event processing: right/left discrimination abilities in rats // *Eur. J. Neurosci*. 1997; 9: 1986-1992.
- Molnar-Szakacs I., Kaplan J., Greenfield P.M., Jacoboni M. Observing complex action sequences: the role of the fronto-parietal mirror neuron system // *Neuroimage*. 2006; 33: 923-935.
- Mondelli M., Rossi A., Scarpini C., Guazzi G.C. Motor evoked potentials by magnetic stimulation in hereditary and sporadic ataxia // *EMG Clin. Neurophysiol*. 1995; 35: 415-424.
- Monfort V., Pouthas V., Ragot R. Role of frontal cortex in memory for duration: an event-related potential study in humans // *Neurosci. Lett*. 2000; 286(2): 91.
- Moniava E.S., Bekasid G.L. / Монява Э.С., Бекасид Г.Л. Эффекты раздражения мозжечка. В сб.: Физиол. вегетат. нервн. сист. Ереван. 1964; 21-26.
- Morault P.M., Bourgeois M., Laville J. Psychophysiological and clinical value of event-related potentials in obsessive-compulsive disorder // *Biol. Psychiatry*. 1997; 42(1): 46.
- Moriwaki A. Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cycling AMP in rat cerebral cortex // *Brain Research*. 1991; 544: 248-252.
- Moriwaki A., Hattori Y., Hayashi Y. Repeated application of anodal direct current produced regional dominance in histamine - elicited cycling AMP accumulation in rabbit cerebral cortex // *Acta Hed. Okayama*, 1994; 48(6): 323-326.
- Morton S.M., Bastian A.J. Cerebellar contributions to locomotor adaptations during splitbelt treadmill walking // *J. Neurosci*. 2006; 26(36): 9107-9116.
- Morton S.M., Bastian A.J. Mechanisms of cerebellar gait ataxia // *Cerebellum*. 2007; 6: 79-86.
- Morton S.M., Dordevic G.S., Bastian A.J. Cerebellar damage produces context-dependent deficits in control of leg dynamics during obstacle avoidance // *Exp. Brain. Res*. 2004; 156(2): 149-163.
- Motavkin P.A. / Мотавкин П.А. Введение в нейробиологию. Владивосток: Медицина ДВ, 2003; 252 с.
- Motavkin P.A., Ohotin V.E. / Мотавкин П.А., Охотин В.Е. Топография нейронов холинэргической синаптической передачи в стволе головного мозга человека // *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1984; 87(12): 12-20.
- Mugnaini E. The histology and cytology of the cerebellar cortex // *The comparative anatomy and histology of the cerebellum: The human cerebellum, cerebellar connections and cerebellar cortex* / Ed. O. Larsell, J. Jansen. Minneapolis. 1972; 201-264.
- Mugnaini E., Floris A. The unipolar brush cell: a neglected neuron of the mammalian cerebellar cortex // *J. Comp. Neurol*. 1994; 339: 174-180.
- Murakami J.W., Courchesne E., Press G.A. Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypoplasia in autism // *Arch. Neurol*. 1989; 46: 689-694.
- Murdoch B. E., Hudson-Tennent L.J. Speech disorders in children treated for posterior fossa tumours: ataxic and developmental features // *Eur. J. Disord. Commun*. 1994; 29: 379-397.
- Murdoch B.E., Whelan B.M. Language disorders subsequent to left cerebellar lesions: a case of bilateral cerebellar involvement in language? // *Folia. Phoniatr. Lodor*. 2007; 59(4): 184-189.
- Murphy D.N., Boggio P., Fregni F. Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for the treatment of the major depression: insights from past and recent clinical studies // *Curr. Opin. Psychiatry* 2009; 22(3): 306-311.
- Murrey M. Degeneration of some intralaminar thalamic nuclei after cortical resections in the cat // *J. Comp. Neurol*. 1966; 124: 341-367.
- Nagai Y., Critchley H.D., Featherstone E. Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation // *Neuroimage*. 2004; 21(4): 1232-1241.
- Nagao S. Pontine nuclei-mediated cerebello-cerebral interactions and its functional role // *Cerebellum*. 2004; 3: 11-15.
- Nagao S., Kitamura T., Nakamura N. Differences of primate flocculus and ventral paraflocculus in the mossy and climbing input organization // *J. Comp. Neurol*. 1997; 382: 480-498.

- Nakashima K., Wang Y., Shimoda M., Sakuma K., Takanashi K. Prolonged silent periods produced by magnetic cortical stimulation in patients with cerebellar ataxia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1995; 49: 143-146.
- Nakayama H., Shioda S., Nakajo S. Immunocytochemical localization of nicotinic acetylcholine receptor in the rat cerebellar cortex // *Neurosci. Res.* 1997; 29: 233-239.
- Nasrallah H.A., Jacoby C.G., McCalley-Whitters M. Cerebellar atrophy in schizophrenia and mania // *Lancet.* 1998; 1(8229): 1102.
- Nayak S.V., Ronde P., Spier A.D. Calcium changes induced by presynaptic 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptors on isolated terminals from various regions of the rat brain // *Neurosci.* 1999; 91: 107-117.
- Neau J.P., Arroyo-Anollo E., Bonnaud V., Ingrand P., Gil R. Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts // *Acta. Neurol. Scand.* 2000; 102: 363-370.
- Neil P., Mills N.P., DelBello M.P., Caleb M., Adler C.M., Strakowski S.M. MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* 2005; 162: 1530-1533.
- Newman P.P., Reya H. Functional relationships between the hippocampus and the cerebellum: an electrophysiological study of the cat // *J. Physiol.* 1979; 287: 405-426.
- Nichelli P., Alway D., Grafman J. Perceptual timing in cerebellar degeneration // *Neuropsychologia.* 1996; 34(9): 863-871.
- Niebeling H.G. Einführung in die elektroenzephalographie // *J. Amb. Barth.* Leipzig, 1968; 2: 419.
- Niedermeyer E. Dipole theory and EEG // *J. Clin. EEG.* 1996; 27(3): 121.
- Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention // *Prog. Neurobiol.* 2002; 67(1): 53-83.
- Nikitin S.S., Kurenkov A.L. / Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М. 2003; 374 с.
- Nimchinsky E.A., Sabatini B.L., Svoboda K. Structure and function of dendritic spines // *Annu. Rev. Physiol.* 2002; 64: 313-353.
- Nitsche M., Arp T., Stavrou G., Erdmann C., Heide W. The cerebellum in the cerebro-cerebellar network for the control of eye and hand movements - an fMRI study // *Progress in Brain Research.* 2005; 148: 151-164.
- Nitsche M., Kleinschmidt A., Wessel K., Frahm J. Somatotopic motor representation in the human anterior cerebellum: a high-resolution functional MRI study // *Brain.* 1996; 119(3): 1023-1029.
- Nitsche M.A., Jaussi W., Liebetanz D., Lang N., Tergau F., Paulus W. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine // *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29(8): 1573-1578.
- Nitsche M.A., Niehaus L., Hoffman K.T., Hengst S., Liebetanz D., Paulus W., Meyer B.U. fMRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex // *Clin. Neurophysiol.* 2004; 115(10): 2419-2423.
- Nitsche M.A., Nitsche M.S., Klein C.C., Tergau F., Rothwell J.C., Paulus W. Level of action of cathodal DC polarization induced inhibition of the human motor cortex // *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114(4): 600-604.
- Nitsche M.A., Paulus W. Excitability changes induced in human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation // *J. Physiol.* 2000; 527(3): 633-639.
- Norman D.A., Shallice T., Davidson R.J., Schwartz G.E., Shapiro D. Attention to action: willed and automatic control of behavior // *Consciousness and self regulation.* 1986; 4: 1-18.
- Nowak D.A., Hermsdörfer J., Timann D., Topka H. Predictive and reactive finger force control during catching in cerebellar degeneration // *Cerebellum.* 2004; 3(4): 227-235.
- Nudo R.J., Jenkins W.M., Merzenich M.M. Repetitive microstimulation alters the cortical representation of movements in adult rats // *Somatosens. Motor Res.* 1990; 7(4): 463-483.
- Nunzi M.G., Birnstiel S., Bhattacharyya B.J. Unipolar brush cells from a glutamatergic projection system within the mouse cerebellar cortex // *J. Comp. Neurol.* 2001; 434: 329-341.

- O'Dell T.J., Hawkins R.D., Kandel E.R., Arancio O. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1991; 88: 11285-11289.
- O'Donnell B.F., Squires N.K., Martz M.J. Evoked potentials changes and neuropsychological performance in Parkinson's disease // Biol. Psychol. 1987; 24: 23.
- O'Donoghue D.L., Kartje-Tilloston G., Neafsey E.J., Castro A.J. A study of forelimb movements evoked by intracortical microstimulation after hemispherectomy in newborn young and adult rats // Brain Res. 1986; 385: 311-320.
- Oechsner M., Zangemeister W.H. Prolonged postexcitatory inhibition after transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with cerebellar ataxia // J. Neurol. Sci. 1999; 168: 107-111.
- Ogino Y., Nemoto H., Imi K., Saito S., Kakigi R., Goto F. Inner experience of pain: imagination of pain while viewing images showing painful events forms subjective pain representation in human brain // Cerebral Cortex. 2007; 17(5): 1139-1146.
- Ohishi H., Ogawa-Meguro R., Shigemoto R. Immunohistochemical localization of metabotropic glutamate receptors, mGluR2 and mGluR3, in rat cerebellar cortex // Neuron. 1994; 13: 55-66.
- Ohkuma S., Katsura M. Nitric oxide and peroxynitrite as factors to stimulate neurotransmitter release in the CNS // Progr. Neurobiol. 2001; 64: 97-108.
- Ohotin V.E. et al. / Охотин В.Е., Калиниченко С.Г., Дудина Ю.В. NO-ергическая трансмиссия и NO как объемный нейротрансмиттер. Влияние NO на механизмы синаптической пластичности и эпилептогенез // Успехи физиол. Наук. 2002; 33(2): 41-45.
- Ohotin V.E., Kalinichenko S.G. / Охотин В.Е., Калиниченко С.Г. Аутопсия и проблема самоиннервации корковых нейронов: исторические и концептуальные аспекты // Морфология. 2001; 120(6): 85-89.
- Ohyama T., Nores W.L., Murphy M., Mauk M.D. What the cerebellum computes // Trends Neurosci. 2003; 26: 222-227.
- Oishi M., Mochizuki Y., Du C., Takasu T. Contingent negative variation and movement-related cortical potentials in parkinsonism // Electroenc. Clin. Neurophysiol. 1995; 95(5): 346-349.
- Oishi M., Mochizuki Y., Takasu T. Movement-related cortical potential and contingent negative variation in olivopontocerebellar atrophy // Clin. Electroenc. 1997; 28(4): 245-248.
- Okahara K., Nisimaru N. Climbing fiber responses evoked in lobule VII of the posterior cerebellum from a vagal nerve in rabbits // Neurosci. Res. 1991; 12: 232-239.
- Okugawa G., Nobuhara K., Minami T., Tamagaki C., Takase K., Sugimoto T. Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia // Neuropsychobiology. 2004; 50: 119-123.
- Okugawa G., Nobuhara K., Sugimoto T., Kinoshita T. Diffusion tensor imaging study of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia // Cerebellum. 2005; 4: 123-127.
- Okugawa G., Sedvall G.C., Agartz I. Smaller cerebellar vermis but not hemisphere volumes in patients with chronic schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2003; 160: 1614-1617.
- Okugawa G., Sedvall G.C., Nordstrom M., Andreasen N., Pierson R., Magnota V., Agartz I. Selective reduction of the posterior superior vermis in men with chronic schizophrenia // Schizophr. Res. 2002; 55(1-2): 61-67.
- Olenev S.N. / Оленев С.Н. Конструкция мозга. Л. 1987. 208 с.
- Olney R.K., Aminoff M.J. Slăbiciunea musculară, mișcările anormale și dezzechilibrul. In.: Harrison T.R. principiile medicinei interne. București. 2003; 118-131.
- Omura E., Ogura C., Kishimoto A. The abnormalities of event-related potentials in depression. EPIC9: Int. Conf. Event-Related Potentials. Brain. 1989; 86.
- Onat F., Cavdar S. Cerebellar connections: hypothalamus // Cerebellum. 2003; 2(4): 263-269.
- Oomura Y., Ooyama Yamamoto T. Natural mechanisms of feeding. In.: Structure and function of the limbic system. Amsterdam. 1967.

- Orbeli L.A. / Орбели Л.А. Новые представления о функциях мозжечка // Успехи собр. биол. 1940; 13: 207-219.
- Orioli P.J., Strick P.L. Cerebellar connections with the motor cortex and the arcuate premotor area: an analysis employing retrograde transneuronal transport of WGA-HRP // J. Comp. Neurol. 1989; 288(4): 612-626.
- Orlov I.A., Zentani S. Postoperative mutism in children with the posterior fossa tumors // Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N.N. Burdenko. 2001; 1: 6-9.
- Orozco G., Estrada R., Perry T.L., Arana J., Fernandez R., Quevedo A., Gonzalez. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological and biochemical findings // J. Neurol. Sci. 1989; 93(1): 37-50.
- Ortiz-Siordia L.E., Alvarez-Amador L., Gonzalez-Pina R. Anatomic and topographic models of the cerebellar areas that activates during the linguistic function // Rev. Neurol. 2008; 12: 16-31.
- Owen A.M., James M., Leigh P.N., Summers B.A., Marsden C.D., Quinn N.P. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease // Brain. 1992; 115(6): 1727-1751.
- Ozgur B.M., Berberian J., Aryan H.E., Meltzer H.S., Levy M.L. The pathophysiological mechanism of cerebellar mutism // Surg. Neurol. 2006; 66: 18-25.
- Ozimek A., Richter S., Hein-Kropp C., Schoch B., Gorissen B., Kaiser O. Cerebellar mutism - report of four cases // J. Neurol. 2004; 251: 963-972.
- Pakaprot N., Kim S., Thompson R.F. The role of the cerebellar interpositus nucleus in short and long term memory for trance eyeblink conditioning // Behav. Neurosci. 2009; 123(1): 54-61.
- Palay S.L., Chan-Palay V. Cerebellar cortex: cytology and organization. Springer, 1974; 344 p.
- Palkovits M., Magyar P., Szentagothai J. Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in cat. IV. Mossy fiber - Purkinje cell numerical transfer // Ibid. 1972; 45: 15-29.
- Palkovits M., Magyar P., Szentagothai J. Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in cat. I. Number and arrangement in space of the Purkinje cells // Brain Res. 1971a; 32: 1-13.
- Palkovits M., Mezei E., Hamori J., Szentagothai J. Quantitative histological analysis of the cerebellar nuclei in the cat. I. Numerical data on cells and on synapses // Exp. Brain. Res. 1977; 28: 189-209.
- Palliyath S., Hallett M., Thomas S.L., Lebedowska M.K. Gait in patients with cerebellar ataxia // Mov. Disord. 1998; 13: 958-964.
- Palmer C. Interpositus and fastigial unit activity during sleep and waking in the cat // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1979; 46(4): 357-370.
- Panagapoulos N.T., Matsokis N.A., Valcana T. Cerebellar and dopamine receptors: effects of reeler and weaver murine mutations // J. Neurosci. Res. 1993; 35: 499-506.
- Pang J.T., Giunti P., Chamberlain S., An S.F., Vitaliani R., Scaravilli T. Neuronal intranuclear inclusions in SCA2: a genetic, morphological and immunohistochemical study of two cases // Brain. 2002; 125: 656-663.
- Papoyan E.V., Ohanessian E.A. Electrophysiological study of the cerebello-cerebral projections in the cat // Neuronal mechanisms of integrative action of the cerebellum. Yerevan. 1979; 156-165.
- Paradiso S., Andreasen N.C., O'Leary D.S., Arnold S., Robinson R.G. Cerebellar size and cognition: correlations with IQ, verbal memory, motor dexterity // Neuropsychiat. Neuropsychol. Behav. Neurol. 1997; 10: 1-8.
- Parsons L.M. Exploring the functional neuroanatomy of music performance, perception and comprehension // Ann. NY Acad. Sci. 2001; 930: 211-229.
- Parsons L.M., Denton D., Egan G., McKinley M. Neuroimaging evidence implicating cerebellum in support of sensory/cognitive processes associated with thirst // Proc. Natl. Acad. USA. 2000; 97(5): 2332-2336.
- Parsons L.M., Fox P.T. Sensory and cognitive functions // Int. Rev. Neurobiol. 1997; 41: 255-271.
- Parvizi J., Joseph J., Press D.Z., Schmahmann J.D. Pathological laughter and crying in patients with multiple system atrophy-cerebellar type // Mov. Disord. 2007; 22: 798-803.

- Parvizi J., Schuffner R. Exaggerated crying and tremor with a cerebellar cyst // *J. Neuropsych. Clin. Neurosci.* 2007; 19: 187-190.
- Pascual-Leone A., Bartres-Fay D., Keenan J. TMS: studying the brain-behaviour relationship by induction of "virtual lesions" // *Biol. Science.* 1999; 354: 1229-1238.
- Pascual-Leone A., Walsh W., Rothwell J. TMS in cognitive neuroscience-virtual lesion, chronometry and functional connectivity // *Current opinion in neurobiology.* 2000; 10: 232-237.
- Pastor M.A., Artieda J., Arbiyu J. Activation of human cerebral and cerebellar cortex by auditory stimulation at 40 Hz // *J. Neuroscience.* 2002; 22: 501-510.
- Paul S.M., Heath R.G., Ellison S.L. Histochemical demonstration of a direct pathways from the fastigial nuclei to the septal region // *Exp. Neurol.* 1973; 40: 798-805.
- Paudus K.S., Magnano I., Conti M., Galistu P., D'Onofrio M., Satta W. Pure post-stroke cerebellar cognitive affective syndrome: a case report // *Neurol. Sci.* 2004; 25(4): 220-224.
- Penfield W., Jasper H. *Epilepsy and functional anatomy of the human brain.* Boston. 1954.
- Penhune V.B., Zatorre R.J., Evans A.C. Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction // *J. Cogn. Neurosci.* 1998; 10(6): 752-765.
- Peters M., Monjan A.A. Behavior after cerebellar lesions in cats and monkeys // *Physiol. Behav.* 1971; 6: 205-206.
- Petersen S.E., Fox P.T., Posner M.L., Mintun M., Raichle M.E. Positron emission tomographic studies of the processing of single words // *J. Cogn. Neurosci.* 1989; 1: 153-170.
- Petrosini L., Molinari M., Dell'Anna M.E. Cerebellar contribution to spatial event processing: morris water maze and T-maze // *Eur. J. Neurosci.* 1996; 8: 1882-1896.
- Pichitpornchai C., Rawson J.A., Rees S. Morphology of parallel fibres in the cerebellar cortex of the rat: an experimental light and electron microscopic study with biocytin // *J. Comp. Neurol.* 1994; 342: 206-220.
- Pierce K., Courchesne E. Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism // *Biol. Psychiatry.* 2001; 49(8): 655-664.
- Pillai J.J., Allison J.D., Sethuraman S., Araque J.M., Thiruvaiyaru D., Ison C.B., Loring D.W., Lavin T. Functional MR imaging study of language-related differences in bilingual cerebellar activation // *Am. J. Neuroradiol.* 2004; 25: 523-532.
- Pinchiuk D.I. / Пинчук Д.Ю. Транскраниальные микрополяризации головного мозга: клиника, физиология. "Человек", Санкт Петербург. 2007; 495 с.
- Pineda J.A., Swick D., Foote S.L. The role of noradrenergic and cholinergic systems in the generation of P300-like potentials. EPIC9: Int. Conf. Event-Related Potentials. Brain. Noorwik. Tilburg. 1989; 39.
- Pira F. Le, Zappala G., Saponara R., Domina E., Restivo D.A., Reggio E. Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to genetic and clinical variables // *J. Neurol. Sci.* 2002; 201: 53-57.
- Platel H., Price C., Baron J.C., Wise R., Lambert J., Frackowiak R.S. The structural components of music perception. A functional anatomical study // *Brain.* 1997; 120(2): 229-243.
- Pleshko A., Lacusta V., Tsurkan K. / Плешко А., Лакуста В., Цуркан К. О нейрофизиологических аспектах патогенеза эпилепсии // *The Bulletin of the European Postgraduate Centre of Acupuncture and Homoeopathy.* 2000; 4: 152-154.
- Polich J. Cognitive evoked potentials // *Current directions in psychological science.* 1993; 2(6): 175-179.
- Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies // *Psychophysiol.* 1996; 33:1.
- Polich J., Squire L.R. P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesion // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1993; 86(6): 408.
- Pollack I.F., Polinko P., Albright A.L., Towbin R., Fitz C. Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology // *Neurosurgery.* 1995; 37: 885-893.
- Popescu C.D. Polisomnografia. In: *Electroencefalografia clasică și modernă la adult și copil.* Ed. D. Constantin. București. Ed. Medicală. 2008; 169-199.



- Pouzat C., Marty A. Autaptic inhibitory currents recorded from interneurons in rat cerebellar slices // *J. Physiol.* 1998; 509: 777-783.
- Prats-Vinas J.M. Does the cerebellum play a part in cognitive processes? // *Rev. Neurol.* 2000; 31(4): 357-359.
- Premkumar P., Fannon D., Kuipers E., Peters E., Anikumar A. Structural magnetic resonance imaging predictors of responsiveness to cognitive behaviour therapy in psychosis // *Schizophr. Res.* 2009; 115(2-3): 146-155.
- Pringle A.K., Gardner C.R. Reduction of cerebellar GABA-A responses by interleukin-1 (IL-1) through an indomethacin insensitive mechanisms // *Neuropharmacol.* 1996; 35(2): 147-152.
- Priori A., Barardelli A., Rona S., Accornero N., Manfredi M. Polarization of human motor cortex thought the scalp // *NeuroReport.* 1998; 9: 2257-2260.
- Puget S., Boddaert N., Viguier D., Kieffer V., Bulteau C., Garnett M., Callu D. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors // *Cancer.* 2009; 115(6): 1338-1347.
- Purcell R., Maruff P., Kyrios M. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of fronto-striatal function // *Biol. Psychiatry.* 1998; 43: 348.
- Quartarone A., Morgante F., Bagnato S., Rizzo V. Long lasting effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery // *Neuroreport.* 2004; 15(8): 1287-1291.
- Radvany J., Camargo C.H.P., Costa Z.M., Fonseca N.C., Nascimento F.D. Machado-Joseph disease of Azorean ancestry in Brazil: The Catarina kindred: neurological, neuroimaging, psychiatric and neuropsychological findings in the largest known family, the 'Catarina' kindred // *Arquivos de Neuro Psiquiatria.* 1993; 5: 21-30.
- Raichle M., Fiez J., Videen T., MacLeod A., Fox P., Petersen S. Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning // *Cereb. Cortex.* 1994; 4: 8-26.
- Rajbhandari S., Powell T., Davies-Jones G., Ward J. Central pontine myelinolysis and ataxia: an unusual manifestation of hypoglycemia // *Diabet. Med.* 1998; 15: 259-261.
- Ramnan N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7(7): 511-522.
- Ramnan N., Behrens T.E., Johansen-Berg H., Richter M.C., Pinski M.A., Andersson J. L., Rudebeck P., Ciccarelli O., Richter W., Thompson A.J., Gross C.G., Robson M.D., Kastner S., Matthews P.M. The evolution of prefrontal inputs to the cortico-pontine system: diffusion imaging evidence from Macaque monkeys and humans // *Cereb. Cortex.* 2006; 16: 811-818.
- Ramon y Cajal S. Estructura de los centros nerviosos de las aves // *Rev. Trim. Histol. Norm.* 1888; 1: 1-10.
- Ramon y Cajal S. Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. T. II. Madrid, 1904 ; 337-357.
- Rao S.M., Mayer A.R., Harrington D.L. The evolution of brain activation during temporal processing // *Nat. Neurosci.* 2001; 4(3): 317-323.
- Ravizza S.M., McCormick C.A., Schlerf J.E., Justus T., Ivry R.B., Fiez J.A. Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory // *Brain.* 2006; 129: 306-320.
- Ray N., Dupuis J.H., Briggs S.D., Mc Gavrán C., Acker J.D. Differential effects of age and sex on the cerebellar hemispheres and vermis: a prospective MR study // *Am. J. Neuroradiol.* 1998; 19: 65-71.
- Raymond G.V., Bauman M.L., Kemper T.L. Hippocampus in autism - a Golgi analysis // *Acta Neuropathol.* 1996; 91(1): 117-119.
- Recate H.L., Grubb R.L., Aram D.M., Hahn J.E., Ratcheson R.A. Muteness of cerebellar origin // *Arch. Neurol.* 1985; 43: 697-698.
- Reim G. et al. / Рейм Г., Оганесян Э.А., Шмидт Д., Гаишке В. Электрофункциональное исследование церебелло-гиппокампальных взаимоотношений у кроликов. В кн: Нейронные механизмы интегративной деятельности мозжечка. Ереван. 1979: 156-159.

- Reim G., Arutianean S.A. / Рейм Г., Арутюнян С.А. Эффекты раздражения мозжечка на активность нейронов гиппокампа у кошек в хроническом эксперименте // ДАН Арм. ССР. 1977; 65: 55-58.
- Reiman E.M., Lane R.D., Ahern G.L., Schwartz G.E., Davidson R.J. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion // *Am. J. Psychiatry*. 1997; 154(7): 918-925.
- Reimers T.S., Ehrensfels S., Mortensen E. L. Cognitive deficits in longterm survivors of childhood brain tumors: identification of predictive factors // *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; 40: 26-34.
- Restivo D.A., Giuffrida S., Rapisarda G., Antonuzzo A., Saponara R., Reggio A., Trovato S.A., Raffaele R., Domina E., Trovato A., Condorelli D.F., Pennisi G. Central motor conduction to lower limb after transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) // *Clin. Neurophysiol.* 2000; 111(4): 630-635.
- Restuccia D., Lazzaro V., Di Monaco M., Lo Evoli A., Valeriani M., Tonali P. Somatosensory evoked potentials in the diagnosis of cervical spondylotic myelopathy // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1992; 32: 389-395.
- Restuccia D., Valeriani M., Barba C., Pera L.D., Capecci M., Filippini V., Molinari M. Functional changes of the primary somatosensory cortex in patients with unilateral cerebellar lesions // *Brain*. 2001; 124: 757-768.
- Reutov V.P. / Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // *Изв. Акад. мед. наук*. 2000; 4: 35-41.
- Reutov V.P. et al. / Реутов В.П., Самосудова Н.В., Филиппова Н.А., Крушинский А.Л., Кузнецов В.С. Кортиксин и нитрит в сочетании с кортиксином уменьшают отек и разрушение нейронов мозжечка при геморрагическом инсульте // *Доклады Академии Наук*. 2009; 426(3): 410-413.
- Revenok E.V. / Ревенюк Е.В. Когнитивные нарушения коркового и подкоркового типов при сосудистых заболеваниях головного мозга (нейропсихологическое и электрофизиологическое исследование). Дисс. к. м. н. М., 1999.
- Rhyu J.J., Cho T.H., Lee N.J., Uhm C.S., Kim H., Suh Y.S. Magnetic resonance image-based cerebellar volumetry in healthy Korean adults // *Neurosci. Lett.* 1999; 270: 149-152.
- Richter S., Dimitrova A., Hein-Kropp C., Wilhelm H., Gizewski E., Timmann D. Cerebellar agenesis II: motor and language functions // *Neurocase*. 2005; 11: 103-113.
- Richter S., Dimitrova A., Maschke M. Degree of cerebellar ataxia correlates with three-dimensional MRI - based cerebellar volume in pure cerebellar degeneration // *Eur. Neurol.* 2005; 54: 23-27.
- Richter S., Kaiser O., Hein-Kropp C., Dimitrova A., Gizewski E., Beck A. Preserved verb generation in patients with cerebellar atrophy // *Neuropsychologia*. 2004; 42: 1235-1246.
- Richter S., Schoch B., Kaiser O., Groetschel H., Dimitrova A., Hein-Kropp C. Behavioral affective changes in children and adolescents with chronic cerebellar lesions // *Neurosci. Lett.* 2005; 381: 102-107.
- Richter S., Schoch B., Kaiser O., Groetschel H., Hein-Kropp C., Maschke M. Children and adolescents with chronic cerebellar lesions show no clinically relevant signs of aphasia or neglect // *J. Neurophysiol.* 2005; 94: 4108-4120.
- Richter S., Schoch B., Ozimek A., Gorissen B., Hein-Kropp C., Kaiser O. Incidence of dysarthria in children with cerebellar tumors: a prospective study // *Brain Lang.* 2005; 92: 153-167.
- Riecker A., Kassubek J., Groschel K., Grodd W., Ackermann H. The cerebral control of speech tempo: opposite relationship between speaking rate and BOLD signal changes at striatal and cerebellar structures // *Neuroimage*. 2006; 29(1): 46-53.
- Riecker A., Wildgruber D., Dogil G., Grodd W., Ackermann H. Hemispheric lateralization effects of rhythmic implementation during syllable repetitions: An fMRI study // *NeuroImage*. 2002; 16: 169-176.
- Riedel G. Function of metabotropic glutamate receptors in learning and memory // *Trends Neurosci.* 1996; 19: 219-224.

- Riva D. The cerebellar contribution to language and sequential functions: evidence from a child with cerebellitis // *Cortex*. 1998; 34: 279-287.
- Riva D., Giorgi C., Nichelli F., Bulgheroni S., Massimino M., Cefalo G. Intrathecal methotrexate affects cognitive function in children with medulloblastoma // *Neurology*. 2002; 59: 48-53.
- Riva D., Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development. Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours // *Brain*. 2000; 123(5): 1051-1061.
- Riviere J., Lecuyer R. Spatial cognition in young children with spinal muscular atrophy // *Dev. Neuropsychol*. 2002; 21: 273-283.
- Rizzolatti G., Craighero L. The mirror-neuron system // *Annu. Rev. Neurosci*. 2004; 27: 169-192.
- Robins J.B., Mason G.C., Watters J., Martinez D. Case report: cerebellar hemi-hypoplasia // *Prenat. Diagn*. 1998; 18(2): 173-177.
- Rodda J.E., Dannhauser T.M., Cutinha D.J., Shergill S.S., Walker Z. Subjective cognitive impairment: increased prefrontal cortex activation compared to controls during an encoding task // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2009. Mar. 3. [Epub ahead of print]
- Roffwarg H.P., Muzio J.N., Dement W.C. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle // *Science*. 1996; 152: 604-619.
- Rogalewski A., Breitenstein C., Nitsche M.A., Paulus W., Knecht S. Transcranial direct current stimulation disrupt tactile perception // *Eur. J. Neurosci*. 2004; 20(1): 313-316.
- Rogers R.L., Baumann S.B., Papanicolaou A.C. Localization of P3 sources using magnetoencephalography and magnetic resonance imaging // *EEG Clin. Neurophysiol*. 1991; 79: 308.
- Rolfs A., Koeppen A.H., Bauer I., Bauer P., Buhlmann S., Topka H. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17) // *Ann. Neurol*. 2003; 54: 367-375.
- Ronning C., Sundet K., Due-Tønnessen B., Lundar T., Helseth E. Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood // *Pediatr. Neurosurg*. 2005; 41: 15-21.
- Rosenberg R.N. Tulburările ataxice. In: Harrison T.R. *Principiile medicinei interne*. 2003; 2600-2605.
- Rosenberg R.N., Nyhan W.L., Bay C., Shore P. Autosomal dominant striatonigral degeneration // *Neurolog*. 1976; 26: 703-714.
- Rossi D.J., Hamann M. Spillover-mediated transmission at inhibitory synapses promoted by high affinity  $\alpha_6$  and subunit GABA<sub>A</sub> receptors and glomerular geometry // *Neuron*. 1998; 20: 783-795.
- Rossi D.J., Hamann M., Attwell D. Multiple modes of GABAergic inhibition of rat cerebellar granule cells // *J. Physiol*. 2003; 548: 97-110.
- Royall D.R., Lauterbach E.C., Cummings J.L., Reeve A., Rummans T.A., Kaufer D.L., LaFrance Jr.W.C., Coffey C.E. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association // *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci*. 2002; 14: 377-405.
- Rubio C., Custodio V., Juarez F., Paz C. Stimulation of the superior cerebellar peduncle during the development of amygdaloid kindling in rats // *Brain Res*. 2004; 1010(1-2): 151-155.
- Rudiger S., Bolsche F. Neurophysiologische methoden in biologischen psychiatrie // *Med. Aktuell*. 1991; 17: 68.
- Ruigrok T.J.H., Voogd J. Organization of projections from the inferior olive to the cerebellar nuclei in the rat // *J. Comp. Neurol*. 2000; 426: 209-228.
- Rusinov V.S. / Русинов В.С. Доминанта как фактор слеодообразования в центральной нервной системе. В кн.: Механизмы памяти. Л. 1987; 197-234.
- Rusinov V.S. / Русинов В.С. Доминанта. Электрофизиологическое исследование. М. 1969. 232 с.
- Rusinov V.S. / Русинов В.С. Функциональные значение электрических процессов головного мозга. М. 1977. 373 с.
- Russo F., Zaccara G., Ragazzoni A. Abnormal visual event-related potentials in obsessive-compulsive disorder without panic disorder or depression comorbidity // *J. Psychiatr. Res*. 2000; 34: 75.

- Ryding E., Decety J., Sjöholm H., Stenberg G., Ingvar D.H. Motor imagery activates the cerebellum regionally. A SPECT rCBRF study with 99m Tc-HMPAO // *Cog. Brain. Res.* 1993; 1: 94-99.
- Saab C.Y., Willis W.D. The cerebellum: organization, functions and its role in nociception // *Brain Res. Rev.* 2003; 42: 85-95.
- Sacchetti B., Baldi E., Strata P., Lorenzini C.A., Bucherelli C. Cerebellar role in fear-conditioning consolidation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99(12): 8406-8411.
- Sacchetti B., Scelfo B., Strata P. Cerebellum and emotional behavior // *Neuroscience.* 2009; 2: 263-269.
- Sacchetti B., Scelfo B., Tempia F., Strata P. Long-term synaptic changes induced in the cerebellar cortex by fear conditioning // *Neuron.* 2004; 42: 973-982.
- Saitoh T. Event-related potentials (ERPs) in depressive patients. Clinical application of the P300 component // *J. Iwatw Med. ASS.* 1989; 4: 315.
- Sakai K., Takino R., Hikosaka O., Miyauchi S., Sasaki Y., Putz B. Separate cerebellar areas for motor control in process citation // *NeuroReport.* 1998; 9: 2359-2363.
- Sakai Y., Kumano H., Nishikawa M., Sakano Y., Kaiya H., Imabayashi E., Ohmishi T., Matsuda H., Yasuda A., Sato A., Diksic M., Kuboki T. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder // *Neuroreport.* 2005; 16(9): 927-931.
- Salloway S., Malloy J.L. The neuropsychiatry of limbic and subcortical disorders // *American Psychiatric Press.* 1997; 3(3-18): 133-143.
- Salman M.S. The cerebellum: it's about time! But timing is not everything - new insights into the role of the cerebellum in timing motor and cognitive tasks // *J. Child Neurol.* 2002; 17(1): 1-9.
- Santamaria F., Jaeger D., De Schutter E., Bower J.M. Modulatory effects of parallel fiber and molecular layer interneuron synaptic activity on Purkinje cell responses to ascending segment input: a modeling study // *J. Comput. Neurosci.* 2002; 13: 217-235.
- Sasaki H., Fukazawa T., Yanagihara T., Hamada T., Shima K., Matsumoto A. Clinical features and natural history of spinocerebellar ataxia type 1 // *Acta. Neurol. Scand.* 1996; 93(1): 64-71.
- Sasaki K., Matsuda Y., Oka H., Mizuno N. Thalamo-cortical projections for recruiting responses and spindlinglike responses in the parietal cortex // *Exp. Brain. Res.* 1975; 22: 87-96.
- Sassi R.B., Soares J.C. Ressonância magnética estrutural nos transtornos afetivos // *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001; 23(1): 11-14.
- Sastry B.R., Morishita W., Yip S., Shew T.G. GABA-ergic transmission in deep cerebellar nuclei // *Progr. Neurobiol.* 1997; 53: 259-271.
- Sawaishi Y., Takada G. Acute cerebellitis // *Cerebellum.* 2002; 1(3): 223-228.
- Scelfo B., Sacchetti B., Strata P. Learning-related long-term potentiation of inhibitory synapses in the cerebellar cortex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; Jan. 15; 105(2): 769-774.
- Schelhaas H.J., Van de Warrenburg B.P., Hageman G., Ippel E.E., Van Hout M., Kremer B. Cognitive impairment in SCA19 // *Acta. Neurol. Belg.* 2003; 103(4): 199-205.
- Schillen T.B., König P. Stimulus-dependent assembly formation of oscillatory responses. II. Desynchronization // *Neural Comput.* 1991; 3: 167-178.
- Schlereth T., Baumgartner U., Magerl W., Stoeter P., Treede R.D. Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyllian cortex // *Neuroimage.* 2003; 20: 441-454.
- Schmahmann J.D. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function // *Arch. Neurol.* 1991; 48: 1178-1187.
- Schmahmann J.D. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought and the cerebellar cognitive affective syndrome // *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 2004; 16: 367-378.
- Schmahmann J.D. Dysmetria of thought. Clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect // *Trends. Cognit. Sciences.* 1998; 2: 362-370.
- Schmahmann J.D. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing // *Human. Brain. Mapping.* 1996; 4: 174-198.
- Schmahmann J.D. The role of the cerebellum in affect and psychosis // *J. Neurolinguistics.* 2000; 13: 189-214.

- Schmahmann J.D., Anderson C.M., Newton N., Ellis R. The function of the cerebellum in cognition, affect and consciousness: empirical support for the embodied mind // *Conscious Emotion*. 2001; 2: 273-309.
- Schmahmann J.D., Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum // *Brain*, 2006; 129: 290-292.
- Schmahmann J.D., Doyon J., Toga A.W. MRI atlas of the human cerebellum. N.Y.: Acad. press, 2000.
- Schmahmann J.D., Pandya D.N. Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey // *J. Comp. Neurol.* 1989; 289(1): 53-73.
- Schmahmann J.D., Pandya D.N. Prefrontal cortex projections to the basilar pons in rhesus monkey: implications for the cerebellar contribution to higher function // *Neurosci. Lett.* 1995; 199(3): 175-178.
- Schmahmann J.D., Pandya D.N. The cerebrocerebellar system. The cerebellum and cognition. // *Int. Rev. Neurobiol.* 1997; 41: 31-60.
- Schmahmann J.D., Sherman J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome // *Brain*, 1998; 121: 561-579.
- Schmahmann J.D., Weillburg J.B., Sherman J.C. The neuropsychiatry of the cerebellum – insights from the clinic // *Cerebellum*. 2007; 6: 254-267.
- Schneider M. Effects of inhomogenetics on surface signal coming from a cerebral current-dipole source // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1974; 21: 52-54.
- Schnitzler A., Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception // *J. Clin. Neurophysiol.* 2000; 17: 592-603.
- Schoch B., Dimitrova A., Gizewski E.R., Timmann D. Functional localization in the human cerebellum based on voxelwise statistical analysis: a study of 90 patients // *Neuroimage*. 2006; 30(1): 36-51.
- Schoch B., Gorissen B., Richter S., Ozimek A., Kaiser O., Dimitrova A., Regel J.P., Wieland R., Hovel M., Gizewski E., Timmann D. Do children with focal cerebellar lesions show deficits in shifting attention? // *J. Neurophysiol.* 2004; 92(3): 1856-1866.
- Schols L., Amoiridis G., Langkafel M., Schols S., Przuntek H. Motor evoked potentials in the spinocerebellar ataxia type 1 and type 3 // *Muscle Nerve*. 1997; 20: 226-228.
- Schreurs B.G., Tomic D., Gusev P.A., Alkon D.L. Dendritic excitability microzones and occluded long-term depression after classical conditioning of the rabbit's nictitating membrane response // *J. Neurophysiol.* 1997; 77: 86-92.
- Schuman E.M., Madison D.V. Nitric oxide and synaptic function // *Annu. Rev. Neurosci.* 1994; 17: 153-183.
- Schutter D.J.L.G., Van Honk J., d'Alfonso A.A.L., Peper J. S., Panksepp J. High frequency repetitive transcranial magnetic over the medial cerebellum induces a shift in the prefrontal electroencephalography gamma spectrum: a pilot study in humans // *Neurosci. Lett.* 2003; 336: 73-76.
- Schutter D.J.L.G., Kamnitsers M.P.M., Euter D., Van Honk J. A case of illusory own-body perceptions after transcranial magnetic stimulation of the cerebellum // *Cerebellum*. 2006; 5: 238-240.
- Schutter D.J.L.G., Van Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression // *J. Psychiatry Neurosci.* 2005; 30: 91-97.
- Schutter D.J.L.G., Van Honk J. The cerebellum on the rise of human emotion // *Cerebellum*. 2005; 4: 290-294.
- Schwabinger M., Haesel S., Hess K., Fohr B., Nowroth P., Hacke W. Cerebellar ataxia after repeated hypoglycemia // *Eur. J. Neurol.* 2002; 9: 544-545.
- Schweighofer N., Doya K., Kuroda S. Cerebellar aminergic neuromodulation: towards a functional understanding // *Brain. Res. Rev.* 2004; 44: 103-116.
- Schwenkreis P., Tegethoff M., Witscherv K., Bornke C., Przuntek H. Motor cortex activation by transcranial magnetic stimulation in ataxia patients depends on the genetic defect // *Brain*. 2002; 125: 301-309.

- Scott R.B., Stoodley C.J., Anslow P., Paul C., Stein J.F. Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2001; 43: 685-691.
- Sequeiros J., Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease // *Adv. Neurol.* 1993; 61: 139-153.
- Shakhnovich A. The brain and regulation of eye movement. New York. 1977; 177.
- Shambes G.M., Gibson J.M., Welker W. Fractured somatotopy in granule cell tactile areas of rat cerebellar hemispheres revealed by micromapping // *Brain. Behav. Evol.* 1978; 15: 94-140.
- Shandra A.A., Godlevskii L.S. Effect of low-frequency electric stimulation of the dentate nucleus of the cerebellum on foci of epileptic activity // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* 1989; 3: 24-28.
- Shatunov A., Fridman E.A., Pagan F.I., Leib J., Singleton A., Hallett M. Small de novo duplication in the repeat region of the TATA-box-binding protein gene manifest with a phenotype similar to variant Creutzfeldt-Jakob disease // *Clin. Genet.* 2004; 66(6): 496-501.
- Sheleakin A.M. et al. / Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Богданов О.В. Микрополяризационная терапия в детской неврологии. М., Медкнига. 2008; 118 с.
- Sheleakin A.M., Ponomarenko G.N. / Шелякин А.М., Пономаренко Г.Н. Микрополяризация мозга. СПб. Балтика. 2006. 223 с.
- Shepherd G.M. The dendritic spine: a multifunctional integrative unit // *J. Neurophysiol.* 1996; 75: 2197-2210.
- Shibasaki H., Barrett G., Halliday E., Halliday A.M. Components of the movement-related cortical potential and their scalp topography // *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1980; 49(3/4): 213-226.
- Shimohata T., Matsuzawa Y., Tanaka K., Onodera O., Tanaka K., Nishizawa M. Evaluation of two patients with frontal lobe dysfunction using brain SPECT with three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) // *Rinsho Shinkeigaku.* 2005; 45(1): 22-26.
- Shin J.C., Ivry R.B. Spatial and temporal sequence learning in patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions // *J. Cogn. Neurosci.* 2003; 15: 1232-1243.
- Shtirbu E.I. et al. / Штирбу Е.И., Павлюк П.П., Робу А.И., Корлякяну А.Н., Спиваченко Л.Л., Страркова В.Н., Вармарь Г.И. Влияние мозжечка на развитие стресса // В кн: Мозжечок и структуры ствола мозга. Ереван. 1995; 201-207.
- Shtirbu E.I., Maksimciuk G.G. / Штирбу Е.И., Максимчук Г.Г. Электрические реакции клеток Пуркинье флоккуло-нодулярной доли мозжечка кошки в ответ на сомато-сенсорные раздражения // В кн: Структурная и функциональная организация мозжечка. Киев. 1974. 111-116.
- Siegfried J., Esslen E., Gretener U., Ketz E., Perret E. Functional anatomy of the dentate nucleus in the light of stereotaxic operations // *Confin Neurol.* 1970; 22: 1-10.
- Siffert J., Poussait T., Goumnerova L., Scott R., La Valley B., Tarbell N., Pomeroy S. Neurological dysfunction associated with postoperative cerebellar mutism // *J. Neurooncol.* 2000; 48(1): 75-81.
- Siggins G.R., Hoffer B.S., Oliver A.P., Bloom F.E. Activation of a central noradrenergic projection to cerebellum // *Nature.* 1971; 233: 482-483.
- Silber J., Radcliffe J., Peckham V. Whole brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score // *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1390-1396.
- Sillery E., Bitar R.G., Robson M.D., Behrens T.E., Stein J., Aziz T.Z., Johansen-Berg H. Connectivity of the human periventricular-periaqueductal gray region // *J. Neurosurg.* 2005; 103(6): 1030-1034.
- Silveri M.C., Betta A.M., Di Filippini V., Leggio M. G., Molinari M. Verbal short-term store-rehearsal system and the cerebellum: evidence from a patient with a right cerebellar lesion // *Brain.* 1998; 121: 2175-2187.
- Silveri M.C., Leggio M.G., Molinari M. The cerebellum contributes to linguistic production: a case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion // *Neurology.* 1994; 44: 2047-2050.
- Silveri M.C., Misciagna S. Language, memory and the cerebellum // *J. Neuroling.* 2000; 13(2-3): 129-143.

- Silveri M.C., Misciagna S., Leggio M.G., Molinari M. Cerebellar spatial dysgraphia: further evidence // *J. Neurol.* 1999; 246: 321-323.
- Silveri M.C., Misciagna S., Leggio M.G., Molinari M. Spatial dysgraphia and cerebellar lesion: a case report // *Neurology.* 1997; 48: 1529-1532.
- Silveri M.C., Misciagna S., Terrezza G. Right side neglect in right cerebellar lesion // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001; 71: 114-117.
- Smith A.M., Fried P.A., Hogan M.J., Cameron I. Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: an fMRI study in young adults // *Neurotoxicol. Teratol.* 2006; 28: 286-295.
- Snider R.S. A tectocerebellar pathway // *Anat. Rec.* 1945; 91: 299.
- Snider R.S., Maiti A. Cerebellar contributions to the Papez circuit // *J. Neurosci. Res.* 1976; 2(2): 133-136.
- Snider R.S., Stowell A. Receiving areas of the tactile, auditory and visual systems in the cerebellum // *J. Neurophysiol.* 1944; 7: 331-357.
- Soares J.C., Mann J.J. The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies // *Biol. Psychiatry.* 1997; 41(1): 86-106.
- Soloviova L.A. / Соловьева Л.А. Реакция коры мозжечка при раздражении вентролатерального ядра таламуса // *Физиол. Журн. АН УССР.* 1975; 21: 343-347.
- Spencer K.A., Rogers M.A. Speech motor programming in hypokinetic and ataxic dysarthria // *Brain Lang.* 2005; 94: 347-366.
- Spencer K.A., Slocumb D.L. The neural basis of ataxic dysarthria // *Cerebellum.* 2007; 6(1): 58-65.
- Spencer R.M., Zelaznik H.N., Diedrichsen J., Ivry R.B. Disrupted timing of discontinuous but not continuous movements by cerebellar lesions // *Science.* 2003; 300: 1437-1439.
- Spinella G.M., Sheridan P.H. Research initiatives on Machado-Joseph disease: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop Summary // *Neurology.* 1992; 42: 2048-2051.
- Springer S.P., Deutsch G. Left brain, right brain. San Francisco. 1981.
- Stein B.M., Fraser R.A., Tenner M.S. Normal pressure hydrocephalus: complication of posterior fossa surgery in children // *Pediatrics.* 1972; 49: 50-58.
- Steinbok P., Cochrane D.D., Perrin R., Price A. Mutism after posterior fossa tumour resection in children: incomplete recovery on long-term follow-up // *Pediatr. Neurosurg.* 2003; 39(4): 179-183.
- Steinlin M. The cerebellum in cognitive processes: supporting studies in children // *Cerebellum.* 2007; 6(3): 237-241.
- Steinlin M., Imfeld S., Zulauf P., Boltshauser E., Loevblad K.O., Luethy A.R. Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood // *Brain.* 2003; 126: 1998-2008.
- Steinlin M., Styger M., Boltshauser E. Cognitive impairments in patients with congenital nonprogressive cerebellar ataxia // *Neurology.* 1999; 53: 966-973.
- Stevanin G., Drr A., David G., Didierjean O., Cancel G., Rivaud S. Clinical molecular features of spinocerebellar ataxia type 6 // *Neurology.* 1997; 49(5): 1243-1246.
- Stevanin G., Hahn V., Lohmann E., Boustany R.M., Gouttard M., Soumphonphakdy C. Mutation in the catalytic domain of protein kinase C gamma extension of the phenotype associated with spinocerebellar ataxia type 14 // *Arch. Neurol.* 2004; 61(8): 1242-1248.
- Stevens A., Price J. Evolutionary psychiatry a new beginning. London. 1996.
- Stilling B. Untersuchungen über den Bau des kleinen Gehirns des Menschen. Kassel, 1864.
- Stoodley C.J., Schmahmann J.D. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies // *Neuroimage.* 2009; 44(2): 489-501.
- Stoodley C.J., Schmahmann J.D. The cerebellum and language: evidence from patients with cerebellar degeneration // *Brain Lang.* 2009; 110(3): 149-153.
- Storey E., Forrest S.M., Shaw J.H., Mitchell P., Gardner R.J. Spinocerebellar ataxia type 2: clinical features of a pedigree displaying prominent frontal-executive dysfunction // *Arch. Neurol.* 1999; 56(1): 43-50.

- Sugihara I., Wu H.S., Shinoda Y. Morphology of axon collaterals of single climbing fibers in the deep cerebellar nuclei of the rat // *Neurosci. Lett.* 1996; 217: 33-36.
- Suknidze U.T., Bekaiia G.L. / Сукнидзе У.Т., Бекая Г.Л. Влияние частичного удаления мозжечка на зрительные и слуховые стрессогенные реакции // *Сообщ. АН ГССР.* 1970; 57: 449-451.
- Suknidze U.T., Bekaiia G.L. / Сукнидзе У.Т., Бекая Г.Л. Влияние раздражения фастигиального ядра на условно-рефлекторную деятельность и отсроченные реакции // *Сообщ. АН ГССР.* 1974; 73:173-176.
- Supple W.F Jr., Sebastiani L., Kapp B.S. Purkinje cell responses in the anterior cerebellar vermis during Pavlovian fear conditioning in the rabbit // *Neuroreport.* 1993; 4: 975-978.
- Supple W.F. Hypothalamic modulation of Purkinje cell activity in the anterior cerebellar vermis // *Neuroreport.* 1993; 4: 979-982.
- Sutton S., Baren M., Zublin J. Evoked potentials correlates of stimulus uncertainty // *Science.* 1965; 150: 1187.
- Szeszko P.R., Gunning-Dixon F., Ashtari M., Snyder P.J., Lieberman J.A., Bilder R.M. Reversed cerebellar asymmetry in men with first-episode schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2003; 53: 450-459.
- Szeszko P.R., Gunning-Dixon F., Goldman R.S., Bates J., Ashtari M., Snyder P.J. Lack of normal association between cerebellar volume and neuropsychological functions in first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2003; 160: 1884-1887.
- Šandra A.A., Godlevsky L.S. / Шандра А.А., Годлевский Л.С. Дисрегуляция антиэпилептической системы. В кн.: Дисрегуляционная патология нервной системы. М. 2009; 246-274.
- Tabaddor K., Wolfson L., Sharpless N. Ventricular fluid homovanillic acid and s-hydroxyindoleacetic acid concentrations in patients with movement disorders // *Neurology.* 1978; 28: 1249-1253.
- Taghavi A., Kugler F.A. Das visuelle P300 (PEP300) im physiologischen Alterungsprozess // *Z. EEG-EMG.* 1988; 19:100.
- Takagi H., Somogyi P., Smith A.D. Aspiny neurons and their local axons in the neostriatum of the rat: a correlated light and electron microscopic study of Golgi-impregnated material // *J. Neurocytol.* 1984; 13: 239-265.
- Takei A., Hamada T., Yabe I., Sasaki H. Treatment of cerebellar ataxia with 5-HT1A agonist // *Cerebellum.* 2005; 4(3): 211-215.
- Takemura M., Kitanaka N., Kitanaka J. Signal transduction by histamine in the cerebellum and its modulation by N-methyltransferase // *Cerebellum.* 2003; 2: 39-43.
- Takiyama Y., Oyanagi S., Kawashima S., Sakamoto H., Saito K., Yoshida M. A clinical and pathologic study of a large Japanese family with Machado-Joseph disease tightly linked to the DNA markers on chromosome 14q // *Neurology.* 1994; 44(7): 1302-1308.
- Tamas G., Buhl E.H., Somogyi P. Massive autaptic self-innervation of GABAergic neurons in cat visual cortex // *J. Neurosci.* 1997; 17: 6352-6364.
- Tanaka S., Watanabe K. Transcranial direct current stimulation – a new tool for human cognitive neuroscience // *Brain Nerve.* 2009; 61(1): 53-64.
- Tanaka Y., Fujimura N., Tsuji T., Maruishi M., Muranaka H., Kasai T. Functional interactions between the cerebellum and the premotor cortex for error correction during the slow rate force production task: an fMRI study // *Exp. Brain Res.* 2009; 1(13): 85.
- Tanaka Y., Harada M., Arai M., Hirata K. Cognitive dysfunction in cortical cerebellar atrophy correlates with impairment of the inhibitory system // *Neuropsychobiol.* 2003; 47(4): 206-211.
- Tanzi E. Facts and inductions in current histology of the nervous system // *Riv. sperim. freniatr. med. leg. ment. alien.* 1893; 19: 419-472.
- Tarhan A.U. et al., / Тархан А.У., Дорофеева С.А., Кондинский А.Г. Роль мозговой дефицитарности, особенностей функциональной межполушарной асимметрии головного мозга и алекситимии при невротических расстройствах // *Вестник психотерапии.* 2003; 9(14): 116-130.
- Tashibana H., Toda K., Aragane K., Sugira M. Chronometrical analysis of event-related potentials and reaction time in patients with multiple lacunar infarcts // *Cogn. Brain Res.* 1993; 1:193.



- Tashiro H., Suzuki S.O., Hitotsumatsu T., Iwaki T. An autopsy case of spinocerebellar ataxia type 6 with mental symptoms of schizophrenia and dementia // *Clin. Neuropathol.* 1999; 18(4): 198-204.
- Tavano A., Grasso R., Gagliardi C., Triulyi F., Bresolin N., Fabbro F., Borgatti R. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations // *Brain.* 2007; 130: 2646-2660.
- Teicher M.H., Andersen S.L., Polcari A., Anderson C.M., Navalta C.P., Kim D.M. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003; 27: 33-44.
- Tessitore A., Hariri A.R., Fera F., Smith W.G., Das S. Functional changes in the activity of brain regions underlying emotion processing in the elderly // *Psych. Res.* 2005; 139(1): 9-18.
- Thach W.T. On the mechanism of cerebellar contributions to cognition // *Cerebellum.* 2007; 6: 163-167.
- Thach W.T. On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from pet activation and lesion studies in humans // *Behav. Brain. Sci.* 1996; 19: 411-431.
- Thach W.T., Goodkin H.G., Keating J.G. The cerebellum and the adaptive coordination of movement // *Ann. Rev. Neurosci.* 1992; 15: 403-442.
- Thayer R.E. Activation-deactivation adjective check list: current overview and structural analysis // *Psychological Reports.* 1986; 58: 607-614.
- Thier P., Haarmeier T., Ignashchenkova A. The functional architecture of attention // *Curr. Biol.* 2002; 12: 158-162.
- Thompson R.F., Mc Cormick D.A., Lavond D.G., Clark G.A., Kettner R.E., Mauk M.D., The engram found? Initial localization of the memory trace for a basic form of associative learning // *Prog. Psychobiol. Psychol.* 1983; 10: 167-196.
- Timmann D., Daum I. Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report after two decades of research // *Cerebellum.* 2007; 6(3): 159-162.
- Timmann D., Dimitrova A., Hein-Kropp C., Wilhelm H., Dorfler A. Cerebellar agenesis: clinical, neuropsychological and MR findings // *Neurocase.* 2003; 9: 402-413.
- Timmann D., Drepper J., Calabrese S., Burgerhoff K., Maschke M., Kolb E.P., Daum I., Diener H.C. Use of sequence information in associative learning in control subjects cerebellar patients // *Cerebellum.* 2004; 3: 75-82.
- Timmann D., Drepper J., Maschke M., Kolb E.P., Boring D., Thilmann A.F. Motor deficits cannot explain impaired cognitive associative learning in cerebellar patients // *Neuropsychologia.* 2002; 40: 788-800.
- Toga A.W., Thompson P.M. Mapping brain asymmetry // *Nature Reviews. Neuroscience.* 2003; 4: 37-48.
- Tokunaga H., Sunamik, Wagai N., Murai H., Nagai Y., Tanizawa T., Nakatani Y., Iwatale Y. Ganglioglioma originating in the cerebellum with a large cyst – a case report and review of the literature // *Clin. Neuropathol.* 2008; 27(6): 369-372.
- Topka H., Konczak J., Dichgans J. Coordination of multi-joint arm movements in cerebellar ataxia: analysis of hand and angular kinematics // *Exp. Brain. Res.* 1998; 119(4): 483-492.
- Torriero S., Oliveri M., Koch G., Gallatirone C., Petrosini L. Interference of left and right cerebellar rTMS with procedural learning // *J. Cogn. Neurosci.* 2004; 16(9): 1605-1611.
- Torvik A., Torp S., Lindboe C.F. Atrophy of the cerebellar vermis in ageing. A morphofometric and histologic study // *J. Neurol. Sci.* 1986; 76: 283-294.
- Towey J.P., Tenke C.E., Bruder G.E. Brain event-related potential correlates of overfocused attention in obsessive-compulsive disorder // *Psychophysiol.* 1994; 31(6): 535.
- Townsend J., Courchesne E., Covington J., Westerfield M., Harris N.S., Lyden P., Lowry T.P., Press G.A. Spatial attention deficits in patients with acquired or developmental cerebellar abnormality // *J. Neurosci.* 1999; 19(13): 5632-5643.
- Traub R.D., Spruston N., Soltesz I. Gamma-frequency oscillations: a neuronal population phenomenon, regulated by synaptic and intrinsic cellular processes, and inducing synaptic plasticity // *Neurosci.* 1998; 55: 563-575.

- Treiman D.H., Delgado-Escueta A.V. Aggression during fear and flight in complex partial seizures: a CCTV-EEG analysis // *Epilepsia*. 1981; 22: 246.
- Trottier G., Srivastava L., Walker C.D. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research // *J. Psychiatry Neurosci.* 1999; 24(2): 103-115.
- Trouillas P., Fixe K. Serotonin, the cerebellum, and ataxia. N.Y.: Raven, 1993.
- Tsigan V.N. / Цыган В.Н. Память, внимание, сон и кортексин (коррекция нарушения интегративных функции мозга). В сб.: Кортексин. Пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб: Наука. 2006; 185-187.
- Turkut M. Cerebellar mutism // *J. Neurosurg.* 2008; 105(6): 444-451.
- Техмистренко Т.А. / Цехмистренко Т.А. Количественные изменения грушевидных нейронов коры мозжечка человека от рождения до 20 лет // *Морфология*. 1998; 113(2): 57-61.
- Ugawa Y., Genba-Shimizu K., Rothwell J.C., Iwata M., Kanazawa I. Suppression of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in ataxia // *Ann. Neurol.* 1994; 36: 90-96.
- Ugawa Y., Terao Y., Hanajima R. Magnetic stimulation over the cerebellum in patients with ataxia // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1997; 104: 453-458.
- Van Calenbergh F., Van de Laar A., Plets C., Goffin J., Casaer P. Transient cerebellar mutism after posterior fossa surgery in children // *Neurosurgery*. 1995; 37: 894-898.
- Van der Loos H., Glaser E.M. Autapses in neocortex cerebri: synapses between a pyramidal cell's axon and its own dendrites // *Brain Res.* 1972; 48: 355-360.
- Van Dongen H.R., Catsman-Berrevoets C.E., Van Mourik M. The syndrome of 'cerebellar' mutism and subsequent dysarthria // *Neurology*. 1994; 44(20): 40.
- Van Donkelaar P., Lee R.G. Interactions between the eye and hand motor systems: disruptions due to cerebellar dysfunction // *J. Neurophysiol.* 1994; 72: 1674-1685.
- Vandemise D., Hornyak J.E. Linguistic and cognitive deficits associated with cerebellar mutism // *Pediatr. Rehabil.* 1997; 1(1): 41-44.
- Vander T., Medvedovsky M. Epilepsia partialis continua possibly caused by cerebellar lesion // *Cerebellum*. 2004; 3: 126-128.
- Vartanian G.A. / Вартамян Г.А. Взаимодействие возбуждения и торможения в нейроне. Л. 1990.
- Vartanian G.A. / Вартамян Г.А. Механизмы регуляции возбудимости нейрона. В кн.: Механизмы регуляции деятельности центрального нейрона. М. Л. 1966. 118-148.
- Vartanian G.A. / Вартамян Г.А. Проблемы управления памятью в эксперименте // *Физиология человека*. 1977; 5: 589-795.
- Vartanian G.A., et al. / Вартамян Г.А., Гальдянов Г.В., Акимова И.М. Организация и модуляция памяти. Л.: Медицина. 1981. 208 с.
- Vartanian G.A., Pirogov A.A. / Вартамян Г.А., Пирогов А.А. Механизмы памяти центральной нервной системы. Л. 1988. 181 с.
- Ventura P., Presicci A., Perniola T., Campa M.G., Margari L. Mental retardation and epilepsy in patients with isolated cerebellar hypoplasia // *J. Child. Neurol.* 2006; 21(9): 776-781.
- Verleger R., Neukater W., Kompf D. On the reasons for the delay of P3 latency in healthy elderly subjects // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1991; 79: 488.
- Vezzani A., Moneta D., Conti M. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97: 11534-11539.
- Vianello M., Tavolato B., Armani M., Giometto B. Cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies // *Cerebellum*. 2003; 2(1): 77-79.
- Victor M., Agmanolis D. Amnesia due to lesion confined to the hippocampus: a clinical-pathologic study // *J. Cogn. Neurosci.* 1990; 2: 246-257.
- Vines B.W., Nair D.G., Schlaug G. Contralateral and ipsilateral motor effects after transcranial direct current stimulation // *Neuroreport*. 2006; 17(6): 671-674.

- Vinogradova O. Registration of information and the limbic system. Short-term Changes in Neural Activity and Behaviour Ed. G. Horn, R.A. Hinde. Cambridge University Press, 1969; 96-140.
- Volkow N.D., Tomasi D., Wang G.J., Telang F., Fowler J.S., Wang R.L., Logan J. Hyperstimulation of striatal D2 receptors with sleep deprivation implications for cognitive impairment // *Neuroimage*. 2009; 45(4): 1232-1240.
- Volny-Luraghi A., Maex R., Vos B., De Schutter E. Peripheral stimuli excite coronal beams of Golgi cells in rat cerebellar cortex // *Neurosci*. 2002; 113: 363-373.
- Voogd J. The human cerebellum // *J. Chem. Neuroanat*. 2003; 26: 243-252.
- Voznesenskaia T.G., Smechtkin M.S. / Вознесенская Т.Г., Смячкин М.С. Сравнительный психофизиологический анализ тревожных расстройств перманентного и пароксизмального характера // *Журн. невро. псих.* 1997; 11: 8.
- Wadia N.H., Lechtenberg R. A common variety of hereditary ataxia in India. Handbook of cerebellar diseases. Marcel Dekker. Inc. New York. 1993; 373-388.
- Waespe W., Cohen B., Raphan T. Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula // *Science*. 1985; 228: 199-202.
- Walker D.A., Perilongo G., Punt J.A.G., Taylor R.E. Brain and spinal tumors of childhood. London, 2004. Ed.
- Watanabe D., Inokawa H., Hashimoto K. Ablation of cerebellar Golgi cells disrupts synaptic integration involving GABA inhibition and NMDA receptor activation in motor co-ordination // *Cell*. 1998; 95: 17-27.
- Wegiel J., Wisniewski H.M., Dykiewiatkowski J., Badmajew E., Tarnawski M., Reisberg B., Mlodyk B., De Leon M.J., Miller D.C. Cerebellar atrophy in Alzheimer's disease-clinicopathological correlations // *Brain Res*. 1999; 818(1): 41-50.
- Weidenreich F. Zur Anatomie der zentralen Kleinhirnerne der Säuger // *Ztschr. Morphol. Anthropol*. 1899; 1: 259-312.
- Welsh J.P., Ludwig R.J., Opler M., Ruggiero D.A. Secretins role in the cerebellum: a larger biological context and implications for developmental disorders // *Cerebellum*. 2006; 5(1): 2-6.
- Wessel K., Tegenthoff M., Vorgeer M., Otto V., Mutschke M.F., Malin J.P. Enhancement of inhibitory mechanisms in the motor cortex of patients with cerebellar degeneration: a study with transcranial magnetic stimulation // *EEG Clin. Neurophysiol*. 1996; 101: 272-280.
- Westheimer G., Blair S. Functional organization of primate oculomotor system revealed by cerebellectomy // *Exp. Brain Res*. 1974; 21: 463-472.
- White M., Lalonde R., Botez-Marquard T. Neuropsychological and neuropsychiatric characteristics of patients with Friedreich's ataxia // *Acta. Neurol. Scand*. 2000; 102: 222-226.
- Wiklund L., Toggenburger G., Cuenod M. Aspartate: possible neurotransmitter in cerebellar climbing fibers // *Science*. 1982; 216: 78-80.
- Widgruber D., Ackermann H., Grodd W. Differential contributions of motor cortex, basal ganglia, and cerebellum to speech motor control: effects of syllable repetition rate evaluated by fMRI // *Neuroimage*. 2001; 13: 101-109.
- Williams J.H., Whiten A., Suddendorf T., Perrett D.I. Imitation, mirror neurons and autism // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2001; 25: 287-295.
- Wilson H.R., Cowan J.D. Excitatory and inhibitory interaction in localized populations of model neurons // *Biophys. J*. 1972; 12: 1-24.
- Wilson T., Slason E., Hernandez O., Asherin R., Reite M., Teale P., Rojas D. Aberrant high-frequency desynchronization of cerebellar cortices in early-onset psychosis // *Psychiatry Res*. 2009; 174(1): 47-56.
- Wollmann T., Barroso J., Monton F.A.N. Neuropsychological test performance of patients with Friedreich's ataxia // *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 2002; 24: 677-686.
- Wollmann T., Niteo-barco A., Monton-Alvarez E., Barroso-Ribal J. Friedreich's ataxia: analysis of magnetic resonance imaging parameters and their correlates with cognitive and motor slowing // *Rev. Neurol*. 2004; 38(3): 217-222.

- Wolpert D.M., Miall R.C. Forward models for physiological motor control // *Neural. Netw.* 1996; 9: 1265-1279.
- Womack M.D., Khodakhah K. Active contribution of dendrites to the tonic and trimodal patterns of activity in cerebellar Purkinje neurons // *Ibid.* 2002; 22: 10603-10612.
- Womack M.D., Khodakhah K. Dendritic control of spontaneous bursting in cerebellar Purkinje cells // *Ibid.* 2004; 24: 3511-3521.
- Xiang H., Lin C., Ma X. Involvement of the cerebellum in semantic discrimination: An fMRI study // *Hum. Brain. Mapp.* 2003; 18: 208-214.
- Xu D., Liu T., Ashe J., Bushara K.O. Role of the olivocerebellar system in timing // *J. Neurosci.* 2006; 26(22): 5990-5995.
- Yakota T., Sasaki H., Iwabuchi K., Shiojiri T., Yoshino A., Otagiri A. Electrophysiological features of central motor conduction in spinocerebellar atrophy type 1, 2 and Machado-Joseph disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1998; 65: 530-534.
- Yamaguchi S., Tsuchiya H., Kobayashi S. Visuospatial attention shift and motor responses in cerebellar disorders // *J. Cogn. Neurosci.* 1998; 10(1): 95-107.
- Yan L.R., Wu D.X., Wang X., Zhou Z.T., Liu Y.D., Yao S.Q., Hu D.W. Intratask and intertask asymmetry analysis of motor function // *NeuroReport.* 2006; 17: 1143-1147.
- Yanigahara D., Kondo I. Nitric oxide plays a key role in adaptive control of locomotion in cat // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93: 13292-13297.
- Yarom Y. The olivo-cerebellar system as a generator of temporal patterns // *Cerebellum.* 2004; 3: 64.
- Yarom Y., Cohen D. The olivocerebellar system as a generator of temporal patterns // *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 978: 122-134.
- Yates W.R., Jacoby C.G., Andreasen N.C. Cerebellar atrophy in schizophrenia and affective disorder // *Am. J. Psychiatry.* 1987; 144(4): 465-467.
- Yonemasu Y. Cerebellar mutism and speech disturbances as a complication of posterior fossa surgery in children. 13<sup>th</sup> Annu. Meeting Japanese Soc. Ped. Neurosurg. Tsukuba. 1985.
- Zaharov V.V., Eahno N.N. / Захаров В.В., Яхню Н.Н. Нарушение памяти. М. 2003.
- Zald D.H. The human amygdale and the emotional evaluation of sensory stimuli // *Brain Res.* 2003; 41: 88-123.
- Zappoli R., Versari A., Arnetoli G., Paganini M., Muscas G.C., Arneodo M.G., Gangemi P.F., Bartelli M. Topographic CNV activity mapping, presenile mild primary cognitive decline and Alzheimer-type dementia // *Neurophysiol. Clin.* 1991; 21(5-6): 473-483.
- Zawacki T., Grace J., Friedman J., Sudarsky L. Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease // *Mov. Disord.* 2002; 17(5): 1004-1010.
- Zenkov L.R., Ronkin M.A. / Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. М., 2004; 488 с.
- Zoli M., Jansson A., Sykova E. Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology // *Trends Pharmacol. Sci.* 1999; 20: 142-150.
- Zubenko G.S., Moosy J., Martinez A.J., Rao G.R., Kopp U., Hanin I. A brain regional analysis of morphologic and cholinergic abnormalities in Alzheimer's disease // *Arch. Neurol.* 1989; 46(6): 634-638.
- Zueva I.V. / Зуева И.В. Нарушение когнитивных процессов при изолированных инфарктах мозжечка. Дисс. канд. психол. наук. М., 2003; 104 с.
- Zuhlke C., Hellenbraich Y., Dalski A., Konova N. Different types of repeat expansion in the TATA-binding protein gene are associated with a new form of inherited ataxia // *Eur. J. Hum. Genet.* 2001; 9: 160-164.