

Cerebellaire neurocognitie: Recente inzichten en toepassingen voor de diagnostiek

In dit artikel wordt de betrokkenheid van het cerebellum in taal en cognitie beschreven. Traditioneel wordt de rol van het cerebellum gedefinieerd als de coördinator van motorische functies. Deze visie heeft stand gehouden tot enkele decennia geleden. Door middel van beeldvormingsonderzoek en klinische observaties van patiënten met cerebellaire letsels is duidelijk gebleken dat de rol van het cerebellum meer omvat dan enkel een motorisch coördinerende rol. De betrokkenheid van het cerebellum in een breed spectrum van cognitieve, linguïstische en affectieve functies wordt toegelicht aan de hand van een literatuurstudie en enkele persoonlijke casussen. Cerebellaire letsels kunnen subtiele, maar klinisch significante en welomlijnde cognitieve en linguïstische symptomen veroorzaken. Daarnaast oefent het cerebellum een belangrijke invloed uit op het gedrag en de affectieve regulatie. Ten slotte tonen we aan dat cerebellaire schade kan leiden tot een eenduidig klinisch beeld van cognitieve, linguïstische en emotionele symptomen en dit zowel bij kinderen als bij volwassenen. We bespreken twee van deze syndromen die in de literatuur meer en meer aandacht krijgen.

■ Historisch perspectief

In het huidige wetenschappelijke onderzoek wordt de rol van het cerebellum herdefinieerd. De oorsprong van onze kennis over het cerebellum situeert zich in het begin van de 19^{de}

eeuw en kende een geleidelijke groei. In deze periode voerden beroemde neurofysiologen zoals Luigi Rolando, Marie-Jean-Pierre Flourens en John Call Dalton Jr. experimenten uit op dieren waarbij bepaalde delen van het cerebellum werden beschadigd om de

¹ Vakgroep Taal- en Letterkunde, Vrije Universiteit Brussel

² Dienst Neurologie, Universitair Ziekenhuis Erasme ULB en Vakgroep Neurowetenschappen, Universiteit Antwerpen

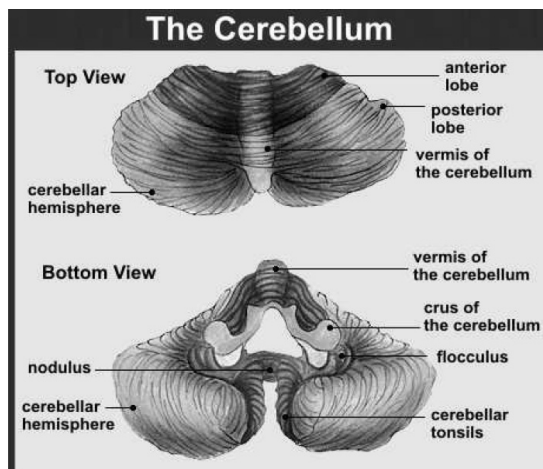
³ Departement Neurologie, Middelheim, Ziekenhuis Netwerk Antwerpen en Laboratorium Neurochemie en Gedrag, Born-Bunge Instituut, Universiteit Antwerpen

effecten ervan op het gedrag te bestuderen. Rolando stelde als eerste vast dat cerebellaire ablatie geen bewustzijnsverlies veroorzaakt, maar wel een aantal motorische symptomen zoals coördinatiestoornissen en een wankelende gang (Fine, Ionita & Lohr, 2002). Gelijkaardige observaties gebeurden door Flourens en Dalton, waardoor aan het cerebellum de rol werd toebedeeld van coördinator van

vrijwillige bewegingen (Dalton, 1861; Fine et al., 2002). Tegen het einde van de 19^{de} eeuw constateerde Joseph Babinski dat patiënten met cerebellaire letsels complexe handelingen niet konden uitvoeren en vervielen in de uitvoering van de elementaire bewegingen waaruit de handeling is opgebouwd. Hij noemde deze stoornis dysmetrie (Babinski, 1899).



Figuur 1: Sagittale doorsnede (zijaanzicht) van de hersenen met een omcirkeld cerebellum



Figuur 2: Axiale doorsnede (bovenaanzicht) van het cerebellum

Steeds vaker werd het cerebellum bestudeerd door klinische observaties van patiënten met cerebellaire letsels. Tijdens en na de Eerste Wereldoorlog bestudeerde Gordon Holmes gewonde soldaten en tekende hij zijn bevindingen op in de beroemde 'Croonian Lectures' van 1917, 1922 en 1939. Hierin beschrijft Holmes cerebellaire symptomen zoals hypotonie (verminderde spierspanning), asthenie (krachteloosheid) en ataxie (stoornis in de uitvoering van vrijwillige bewegingen). Daarnaast meldde Holmes ook voor het eerst de afwijkende, gescandeerde spraak van cerebellaire patiënten, gekenmerkt door een onduidelijke articulatie (Holmes, 1917, 1939).

Naast de studie van verworven cerebellaire letsels werd in het begin van de 20^{ste} eeuw ook meer aandacht besteed aan ontwikkelingsgebonden en erfelijke cerebellaire aandoeningen, zoals congenitale ataxieën en cerebellaire malformaties. In 1907 bestudeerde Holmes een familie met een degeneratie van het cerebellum. Hij beschreef deze familieleden als mensen van een klein gestalte met een zeer zwakke coördinatie en een onvaste, wankelende dronkemansgang (Holmes, 1907). In de loop van de 20^{ste} eeuw richtte het onderzoek naar de functies van het cerebellum zich enkel op motoriek en coördinatie waarbij de uitvoering van doelgerichte bewegingen, de positionering van het lichaam in de ruimte en de musculaire

organisatie de belangrijkste onderzoeksdomeinen vormden.

Uiteraard blijft het gissen naar de reden waarom de cerebellaire betrokkenheid in taal en cognitie lange tijd ongeëxploreerd bleef. Een aantal redenen kunnen worden vermoed. Cerebellaire letsels veroorzaken doorgaans uitgesproken motorische stoornissen en coördinatieproblemen, terwijl de cognitieve en linguïstische symptomen veelal subtiel van aard zijn. Daarnaast zijn deze symptomen kwalitatief verschillend van cognitieve en linguïstische stoornissen ten gevolge van supratentoriële schade (d.w.z. schade van de grote hersenen of het cerebrum). Dit maakt dat klassieke psychometrische tests niet altijd voldoende sensitief zijn voor de detectie van cerebellair geïnduceerde cognitieve symptomen. Een tweede mogelijke reden is dat de cognitieve en de motorische ontwikkeling steeds apart werden bestudeerd en beschreven. In de jaren '70 wezen ontwikkelingspsychologen zoals James Prescott en Jean Piaget erop dat de motorische ontwikkeling van een kind, zoals motorische sensaties en bewustwording van het eigen lichaam, essentieel zijn voor de cognitieve en emotionele ontwikkeling (Prescott, 1971; Schmahmann, 1997). Dit betekent dat beide ontwikkelingsprocessen inherent met elkaar verbonden zijn en dus niet los van elkaar kunnen worden bestudeerd. Door deze visie werden meer klinische experi-

menten en studies gestuurd in een richting waarin een verband werd gelegd tussen de motorische ontwikkeling (het cerebellum) en de cognitieve evolutie (de cortex).

Historisch gezien heeft de kennis van de cerebellaire functies een lange weg afgelegd. Toch blijven er tot op heden vele vragen onbeantwoord. Het doel van deze bijdrage is een overzicht te bieden van een aantal recente inzichten in de rol van het cerebellum in taal, cognitie en affect. Aan de hand van een literatuuroverzicht en enkele persoonlijke casussen belichten we enkele specifieke functies van het cerebellum. Daarnaast lichten we de belangrijkste cerebellaire syndromen toe.

■ Recente inzichten

Cerebellum en taal

Aangezien het cerebellum verantwoordelijk is voor de motorische coördinatie van bewegingen, veroorzaken cerebellaire letsels vaak stoornissen in de motorische productie van spraak. Al in het begin van de 20^{ste} eeuw beschreef Holmes de afwijkende spraak bij cerebellaire patiënten. Hij karakteriseerde deze spraak als traag, onduidelijk, gescandeerd, moeizaam en monotoon (Holmes, 1917, 1939). In de huidige literatuur worden op motorisch spraakgebied twee stoornis-

sen geassocieerd met cerebellaire schade (Paquier & Mariën, 2005). Een dysartrie of atactische dysartrie is een stoornis waarbij de coördinatie van de spraak gestoord is, wat resulteert in trage, onduidelijke en moeizame spraak. Een tweede motorische spraakstoornis die mogelijk is geassocieerd met cerebellaire schade, is de spreekapraxie (Mariën et al., 2006). Deze weerspiegelt een planningsstoornis van de spraak, gekenmerkt door een onduidelijke spraak en moeilijkheden met timing en sequentiëring (voor een overzicht zie Mariën, Engelborghs, Fabbro & De Deyn, 2001; Paquier & Mariën, 2005).

Op het einde van de jaren '80 ontstond er een vernieuwde interesse voor de studie van het cerebellum in niet-motorische aspecten van de spraak. In navolging van de neuroanatomie toonde beeldvormend onderzoek reciproque functionele verbindingen tussen het cerebellum en de frontale regio's van de taaldominante hemisfeer (zoals de regio van Broca). Een directe aanleiding vormde het baanbrekende werk van Petersen en collega's (1988, 1989) waarin aan gezonde proefpersonen werd gevraagd een semantisch gerelateerd werkwoord te genereren bij een visueel aangeboden substantief. Beeldvormend onderzoek op basis van PET-procedures toonde een activatie in de rechter cerebellaire hemisfeer, die na verder onderzoek gelinkt bleek te zijn aan het cognitieve

aspect van de taak, namelijk de verbaal-semanticke associatie (Petersen, Fox, Posner, Mintun & Raichle, 1989). Deze studie toonde voor het eerst de betrokkenheid aan van het cerebellum in niet-motorische taalprocessen. De resultaten uit de studie van Petersen werden vele malen bevestigd en gereproduceerd (o.a. Raichle, Fiez, Videen, MacLeod & Pardo, 1994; Martin, Haxby, Lalonde, Wiggs & Ungerleider, 1995; Grabowski, Frank, Brown, Damasio & Boles-Ponto, 1996).

Geïnspireerd door deze studie werd de rol van het cerebellum in niet-motorische aspecten van taal nader onderzocht. In 1992 beschreven Fiez, Peterson, Cheney en Raichle een patiënt met semantische moeilijkheden na een vasculair letsel in de rechter cerebellaire hemisfeer. Ondanks goede conversationele vaardigheden en normale scores op standaard taaltests toonde gedetailleerd onderzoek van het taalvermogen dat de patiënt een stoornis vertoonde in semantische taken en in taken van verbale vlotheid (Fiez et al., 1992). Deze casusbeschrijving was de eerste waarin werd gebruikgemaakt van speciaal ontworpen linguïstische taken en betekende de aanzet voor vele klinici om onderzoek te verrichten naar de invloed van cerebellaire letsels op taalverwerking. In 1994 beschreven Silveri, Leggio en Molinari voor het eerst een patiënt met een expressief agrammatisme ten gevolge van een geïsoleerd rechter

cerebellair ischemisch letsel. Ook deze bevinding werd door een aantal casusbeschrijvingen bevestigd (Zettin, Cappa, D'Amico, Rago & Perino, 1997; Gasparini et al., 1999). Mariën en collega's (1996, 2000) beschreven een patiënt die, als gevolg van een rechter cerebellair infarct, een afasie vertoonde met voornamelijk een verstoorde taaldynamiek.

Hoewel de kennis over de betrokkenheid van het cerebellum in niet-motorische taalprocessen nog in de kinderschoenen staat, bestaat er geen twijfel meer over het inzicht dat het cerebellum een cruciale, modulerende rol vervult in taalverwerkingsprocessen. Toekomstig onderzoek moet zich verder multidisciplinair ontwikkelen om de precieze aard van de symptomen en de werkingsmechanismen die ten grondslag liggen aan de impact van het cerebellum op taal, te ontrafelen. Hierdoor kan de hulpverlening worden afgestemd op de specifieke noden van de patiënt en kunnen de beste kansen op herstel worden geboden.

Cerebellum en cognitie

Bij het begin van de 19^{de} eeuw bleek uit klinische observaties van patiënten dat cognitieve afwijkingen konden ontstaan als gevolg van cerebellaire schade. In 1831 beschreef Combettes een ontwikkelingsachterstand bij patiënten

met cerebellaire agenesie (d.w.z. congenitale afwezigheid van het cerebellum). In verscheidene andere 19^{de}-eeuwse rapporten van patiënten met cerebellaire agenesie of cerebellaire atrofie (aftakeling van het cerebellum) werd mentale retardatie anekdotisch beschreven (Otto, 1873; Neff, 1894). Ondanks de duidelijke associatie tussen het cerebellaire letsel en de cognitieve ontwikkelingsstoornissen werden dergelijke verbanden niet nader onderzocht. In de jaren '70 herleefde de interesse in de functionele rol van het cerebellum omdat, zoals eerder vermeld, ontwikkelingspsychologen zoals Piaget en Prescott een nauw verband tussen de motorische en de cognitieve ontwikkeling vooropstelden. Steeds meer onderzoekers waren de overtuiging toegedaan dat belangrijke onderzoeksdomeinen met betrekking tot de functies van het cerebellum over het hoofd werden gezien. Dit zorgde ervoor dat gepubliceerde casussen werden herbekeken. Watson (1978) was één van de eerste auteurs die een overzichtsstudie publiceerde over niet-motorische cerebellaire functies. Hij suggereerde dat het cerebellum wel eens een belangrijke rol zou kunnen spelen in sensorische verwerking, leren, emotie, motivatie en cognitie. Hij pleitte dan ook voor het exploreren van de rol van het cerebellum in deze verschillende functies.

In de huidige literatuur is de cerebellaire invloed op cognitie op een over-

tuigende manier aangetoond. Toch blijven nog veel vragen onbeantwoord (Schmahmann, 1997). In de klinische praktijk is het psychometrische instrumentarium dermate gevoelig geworden dat subtiele, maar klinisch significante stoornissen in de cognitieve verwerking kunnen worden opgespoord.

Executieve functies

Functioneel beeldvormend onderzoek heeft activatie aangetoond van cerebellaire structuren tijdens de uitvoering van een gamma van traditionele frontale tests (Desmond, Gabrieli, Wagner, Ginier & Glover, 1997; Schlosser et al., 1998). Deze functies, ook wel de uitvoerende of executieve functies genoemd, bestaan onder andere uit het planningsvermogen, de mentale flexibiliteit, de verbale vlotheid en de probleemoplossende vaardigheden. In een recente studie van Gottwald, Wilde, Mihajlovic & Mehdorn (2004) werden de neuropsychologische data van 21 patiënten met cerebellaire schade vergeleken met een gematchte controlegroep. Uit de resultaten blijkt dat cerebellaire patiënten moeilijkheden ondervonden met executieve taken, waaronder de verdeelde aandacht, de mentale flexibiliteit en de verbale vlotheid. Gelijkaardige resultaten werden gerapporteerd door Lalonde en Botez-Marquard (2000) en Neau, Orroyo-Anllo, Bonnaud, Ingrand en Gil (2000).

Geheugen en leren

Een andere belangrijke cognitieve functie die door het cerebellum wordt beïnvloed is het geheugen. Bij patiënten met cerebellaire degeneratie (af-takeling van het cerebellum) werd aangetoond dat zowel het lange- als kortetermijngeheugen niet optimaal functioneert (Appollonio, Grafman, Schwartz, Massaquoi & Hallett, 1993). Aangetoond werd dat cerebellaire schade die aspecten van het geheugen verstoort die steunen op de executieve functies. Het blijkt dat stoornissen van het langetermijngeheugen ondergeschikt zijn aan defecten in het executief functioneren ten gevolge van cerebellaire schade. Geheugentaken die een beroep doen op priming-effecten lijken niet verstoord te worden door een cerebellair letsel. Een priming-effect duidt op het sneller herkennen van of sneller reageren op een bepaalde stimulus als men deze of een gerelateerde stimulus eerder heeft waargenomen. Bij een lexicale priming-taak bijvoorbeeld zal het woord 'vogel' sneller worden herkend als het wordt voorafgegaan door het woord 'dier' dan door het woord 'huis'. De reden hiervoor is dat het waarnemen van het woord 'dier' al gerelateerde concepten in het geheugen activeert, waardoor de herkenning van het woord 'vogel' sneller verloopt. Op die manier ondersteunen priming-effecten de theorie dat gerelateerde concepten in ons geheugen met elkaar verbonden

zijn, waardoor activatie van het ene concept ook leidt tot activatie van het andere concept. Impliciete leertaken (verborgen leertaken waarbij het subject niet bewust nieuwe informatie aanleert) en herkenningstaken blijven intact (Appollonio et al., 1993; Janowsky, Shimamura, Kritchevsky & Squire, 1989).

Het kortetermijngeheugen, waarvoor in de recente literatuur steeds meer de term werkgeheugen wordt gebruikt, is een structuur die tijdelijk informatie kan vasthouden en manipuleren, terwijl bepaalde cognitieve taken worden uitgevoerd. Onderzoeken van Paulesu, Frith en Frackowiak (1993) en Silveri, Di Betta, Filippini, Leggio en Molinari (1998) tonen de betrokkenheid aan van de rechter cerebellaire hemisfeer in het verbale kortetermijngeheugen.

Daarnaast speelt het cerebellum ook een rol in verschillende leerprocessen. Onderzoek heeft al lang aangetoond dat het cerebellum instaat voor het leren van zowel expliciete als impliciete motorische sequenties (McCormick, Lavond, Clark, Kettner & Rising, 1981; Spence, 1966). Recent werd duidelijk dat het cerebellum eveneens werkzaam is in het domein van niet-motorische leertaken (Daum, Snitz & Ackermann, 2001; Drepper, Timmann, Kolk & Diener, 1999). Zo beschrijven Fiez en collega's (1992) een patiënt met rechter cerebellaire schade en een

stoornis in het aanleren van impliciete, niet-motorische leertaken, zoals leren uit ervaring. Daarnaast hebben klinische en beeldvormende studies, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten met cerebellaire schade, de rol van het cerebellum aangetoond in procedurele leertaken (het leren door herhalingen van de stimulus-responssequentie, bijvoorbeeld op basis van ervaring) en associatieve leertaken (leren doordat er een nieuw verband ontstaat tussen een stimulus en een reactie) (Grafton, Hazeltine & Ivry, 1995; Molinari, Leggio, Solida, Ciorra & Misciagna, 1997).

Aandachtsprocessen

Courchesne en collega's hebben de rol van het cerebellum aangetoond in selectieve aandachtsprocessen (zoals het oriënteren, verdelen en shiften van de aandacht) via uitgebreid klinisch en beeldvormend onderzoek (Akshoomoff & Courchesne, 1994; Courchesne, 1985; Courchesne et al., 1994). Ze stelden significante tekorten vast in selectieve aandachtstaken bij patiënten met verworven cerebellaire letsels. De patiënten ondervonden specifieke moeilijkheden in het snel en accuraat shiften van de aandacht tussen visueel en auditief aangeboden stimuli. Op basis van deze resultaten leidden de onderzoekers af dat het cerebellum een cruciale rol speelt in het coördineren van de selectieve aandacht. Ook Gottwald et al. (2004) vonden signifi-

cante tekorten in kwalitatieve aspecten van verdeelde aandachtstaken bij patiënten met verworven cerebellaire letsels.

Visuospatiale perceptie

Verscheidene studies hebben aangetoond dat ook de visuospatiale en ruimtelijke functies door het cerebellum worden gemoduleerd. Een studie van Botez, Gravel, Attig en Vézina (1985) toonde defecten aan in de visuospatiale vaardigheden van een patiënt met een cerebellaire intoxicatie als gevolg van een anti-epilepticum en kon deze defecten toeschrijven aan een verstoorde cerebellopariëtale verbinding. Ook andere studies hebben overtuigend de rol van het cerebellum in visuospatiale vaardigheden duidelijk gemaakt. Daarnaast heeft functioneel beeldvormend onderzoek een betrokkenheid van het cerebellum aangetoond in een gamma van visuospatiale taken zoals lijnsplitsingstaken en mentale rotatietaken (Fink et al., 2000; Taragis et al., 1998).

Temporele verwerking

Het cerebellum speelt een belangrijke rol in temporele verwerking en timingprocessen (Salman, 2002). Heel wat onderzoekers gaan ervan uit dat het cerebellum functioneert als een soort interne klok die motorische en cognitieve functies moduleert (Ivry & Keele, 1989; Paquier & Mariën, 2005).

Patiënten met cerebellaire schade ondervinden bijvoorbeeld moeilijkheden met het inschatten van de duur of snelheid van aangeboden visuele of auditieve stimuli (Ivry, 1997). Daarnaast werd ook vastgesteld dat de sequentiële uitvoering van bepaalde cognitieve of linguïstische processen kan worden teruggevoerd tot de temporele verwerkingsfunctie van het cerebellum. Zo schreven Silveri en collega's (1994) het expressief agrammatisme van hun patiënt toe aan verstoorde cerebellaire timingprocessen. Volgens de auteurs verliep de online-toepassing van syntactische regels vertraagd. Deze syntactische regels staan in voor het op elkaar afstemmen van de grammaticale morfemen. Op die manier raakt de synchroniteit met de fonologische processen verstoord, waardoor de zinsconstructie wordt ontwricht (Silveri et al., 1994).

Visuomotorische imagery

Klinische en experimentele onderzoeken hebben aangetoond dat het cerebellum een belangrijke rol speelt in visuomotorische imagery. Dit betekent dat het cerebellum actief bijdraagt in het denkbeeldig voorstellen van een handeling, zonder daarbij de motorische bewegingen uit te voeren (Decety, Sjöholm, Ryding, Stenberg & Ingvar, 1990; Ross, Tkach, Ruggieri, Lieber & Lapresto, 2003). Zo vroegen Decety en collega's (1990) aan een aantal proefpersonen zich de motori-

sche handelingen van een tennisspel voor te stellen. Functioneel beeldvormend onderzoek toonde een cerebellaire activatie. Gelijkaardige resultaten werden bekomen door een studie van Ross en collega's (2003), waarin aan proefpersonen werd gevraagd zich de motorische handelingen van een golfspel voor te stellen.

Cerebellum en regulatie van gedrag en affect

Uit de casusbeschrijvingen van het begin van de 19^{de} eeuw blijkt dat onderzoekers afwijkende gedragingen observeerden bij patiënten met cerebellaire letsels. Zo vermeldden Combettes (1831) en Otto (1873) zonder verdere specificatie dat hun patiënten afwijkende en atypische gedragingen vertoonden. Baanbrekend onderzoek in dit domein is verricht door Schmahmann (Schmahmann & Sherman, 1998). Hij bestudeerde negentien volwassen patiënten met verworven cerebellaire letsels gedurende een periode van zeven jaar om de invloed van het cerebellum op het gedrag en het affect in kaart te brengen. Voornamelijk gebaseerd op *bedside* onderzoeken namen de auteurs klinisch relevante gedragsmatige en emotionele abnormaliteiten waar. De meest voorkomende symptomen waren ofwel een afvlakking, ofwel een desinhibitie (ontremming) van het affect uit-

gedrukt in onaangepast gedrag, overfamiliariteit, flamboyant gedrag en impulsiviteit. Sommige patiënten vertoonden zelfs regressieve, infantiele gedragingen. Ook bij kinderen is gebleken dat cerebellaire schade, met voornamelijk schade aan de vermis, gedragsveranderingen en emotionele stoornissen kan veroorzaken (Riva & Giorgi, 2000). Beide syndromen worden in een volgend onderdeel toege-licht.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat het cerebellum tevens een rol speelt in psychiatrische ziektebeelden (Schutter, 2006). Zowel bij schizofrenie, autisme als depressie zijn structurele afwijkingen gevonden in cerebellaire structuren (Schutter, 2006).

■ Verworven cerebellaire cognitief-affectieve syndromen

In het voorgaande werden een aantal linguïstische en cognitieve symptomen beschreven die het gevolg kunnen zijn van cerebellaire schade. Klinisch onderzoek van patiënten met verworven cerebellaire letsels heeft aangetoond dat een consistent en eenduidig spectrum van cognitieve, linguïstische en emotionele symptomen kan ontstaan, en dit zowel bij kinderen als volwassenen. In het volgende deel worden twee syndromen toegelicht die in

de huidige literatuur steeds meer aandacht krijgen.

Cognitief-affectief syndroom

Schmahmann en Sherman (1998) definieerden het cerebellair cognitief-affectief syndroom (CCAS) na een uitgebreide en longitudinale studie van negentien volwassen patiënten met verworven cerebellaire schade. De auteurs definieerden het syndroom als volgt: (1) stoornissen in het executief functioneren, zoals planning, mentale flexibiliteit, werkgeheugen en verbale vlotheid, (2) gestoorde spatiale vaardigheden, zoals stoornissen in de visuospatiale integratie en het visueel geheugen, (3) taalstoornissen, zoals dysprosodie (intonatiestoornis), agrammatisme en benoemingsproblemen, en (4) emotionele en affectieve abnormaliteiten. Dit spectrum wordt gevonden bij volwassen patiënten met verworven cerebellaire letsels van vasculaire, traumatische of neoplastische origine. Daarnaast zijn de symptomen kwalitatief verschillend van symptomen ten gevolge van corticale schade. In het CCAS is de alertheid en het bewustzijnsniveau normaal, samen met een normaal episodisch geheugen (dit bevat onze persoonlijke herinneringen) en een normaal semantisch geheugen (geheugen voor betekenissen, begrippen en feiten). Verder meenden de auteurs dat typische corti-

cale symptomen zoals apraxie (stoornis van het planmatig handelen) en agnosie (het onvermogen om personen, voorwerpen, geluiden, enz. te herkennen, terwijl de zintuiglijke waarneming intact is) afwezig zijn.

Via een persoonlijke casus trachten we het symptomatologische beeld en verloop van CCAS te illustreren. Een 58-jarige man werd opgenomen in het ziekenhuis na plotse aanvallen van misselijkheid, braken en duizeligheid. De spraak was licht dysartrisch en werd gekenmerkt door woordvindingsmoeilijkheden. Een CT-scan toonde een rechter cerebellair pontien infarct. Er was geen aantoonbare supratentoriële schade. Neurologisch onderzoek toonde een normaal bewustzijnsniveau en een rechter ataxie. Twee weken later werd een uitgebreid neuropsychologisch onderzoeksprotocol uitgevoerd. De man vertoonde een forse, veralgemeende cognitieve deterioratie (TIQ=66) met uitgesproken stoornissen in het visueel geheugen en de visuospatiale concentratie. Specifieke frontale tests, peilend naar de verdeelde aandacht, de mentale flexibiliteit, het planningsvermogen en de verbale vlotheid, toonden elk significante moeilijkheden in het executief functioneren. Op basis van een neurolinguïstisch onderzoek werd, naast een milde dysartrie, een atypische afasie gevonden, gekenmerkt door een logorrhea (praatzucht), anomie (woordvindingsprobleem) en echolalie (het dwangmatig

herhalen van woorden en zinnen). De spontane spraak van de patiënt was doordrenkt met perseveraties (herhalingen) en stereotypische uitingen. Hij vertoonde affectieve en gedragsmatige afwijkingen onder de vorm van een desinhibitie, confabulaties (verzinnen van feiten of gebeurtenissen om gaten in het geheugen op te vullen) en overfamiliariteit. Drie weken later werden de cognitieve functies geherevalueerd. Het algemeen cognitief functioneren was verbeterd, op enkele klinisch relevante en welomlijnde stoornissen in het executief functioneren na. Zo persisteerden de problemen in de verdeelde aandacht, de visuospatiale organisatie en de verbale vlotheid. De spontane spraak werd nog altijd gekenmerkt door perseveraties en logorrhea. De patiënt vertoonde ernstige confabulaties, wijzend op een verstoorde realiteitszin. Ondanks het aandringen van de familie weigerde de man enige vorm van therapie en ontkende hij de aanwezigheid van problemen op cognitief en gedragsmatig vlak. Deze houding kaderde in een algemene attitude van onverschilligheid en teruggetrokkenheid. Als gevolg van deze houding kwam de patiënt alle afspraken tot verdere opvolging niet na.

Deze casus toont aan dat een relatief uniform spectrum van cognitieve stoornissen en geassocieerde affectieve abnormaliteiten kan worden geobserveerd bij patiënten met cerebellaire letsels. Vroege detectie en diagnose zijn

van cruciaal belang om een optimale begeleiding te starten.

Posterior fossa-syndroom

In 1958 beschreef Daly voor het eerst een voorbijgaand verlies van het vermogen te spreken (mutisme) bij een kind dat van een neoplastisch letsel in de posterior fossa (achterste schedelgroeve) werd geopereerd. Later beschreven Hirsch, Renier, Czernichow, Benveniste en Pierre-Kahn (1979) enkele kinderen met een verbaal mutisme en geassocieerde gedragsmatige symptomen na resectie van een tumor in de cerebellaire vermis. Sindsdien zijn in de literatuur meer dan 200 casussen beschreven van kinderen met voorbijgaand mutisme en geassocieerde neurologische, cognitieve en psychologische symptomen na verworven schade van het cerebellum. Dit intrigerende syndroom is inmiddels gekend als het posterior fossa-syndroom (PFS). Het mutisme kan enkele dagen tot maanden duren en evolueert meestal naar een dysartrie (Van Dongen, Catsman-Berrevoets & Van Mourik, 1994). Recent is, in combinatie met de spraakafwijkingen, een brede waaier van gedragsmatige en affectieve symptomen beschreven, zoals depressiviteit, geïrriteerdheid, verlies aan initiatief, (sociale) teruggetrokkenheid, jammeren, wenen, apathie, emotionele labiliteit en eetstoornissen (Baillieux

et al., 2006; Turkel et al., 2004). Verder worden sporadisch een aantal symptomen beschreven zoals een ooglidapraxie (het onvermogen om de ogen vrijwillig te openen) en urinaire retentie (het onvermogen de blaas volledig te ledigen) (Baillieux et al., 2006; Humphreys, 1989; Pollack, Polinko, Albright, Towbin & Fitz, 1995). Vóór het mutisme en de geassocieerde symptomen optreden is er na de ingreep een korte latentieperiode of interval van normaal functioneren, dat kan variëren van enkele uren tot een paar dagen. In de meerderheid van de beschreven casussen treedt het PFS op na een tumorresectie, maar er zijn patiënten bij wie het PFS optreedt na traumatische letsels (Ersahin, Mutluer, Saydam & Barcin, 1997; Fujisawa et al., 2005), vasculaire schade (Baillieux, Weyns, Paquier, De Deyn & Mariën, in druk; Dietze & Mickle, 1990) of als gevolg van een infectieuze pathologie (Riva, 1998).

Aan de hand van de volgende casus tonen we aan dat het PFS ook kan optreden na niet-chirurgische focale cerebellaire schade (Baillieux et al., in druk).

Een twaalfjarig meisje wordt urgent naar de spoedgevallenafdeling gebracht nadat ze plots het bewustzijn heeft verloren op school. Een CT-scan toont een bloeding in de fossa posterior, met uitbreiding naar de rechter cerebellaire hemisfeer. Als het meisje

terug bij bewustzijn komt, zijn haar spraak, gedrag en emotionele coping volledig normaal. De volgende morgen echter, is ze niet meer in staat te spreken. Ze is zeer gefrustreerd, geïrriteerd en teruggetrokken. Deze toestand duurt drie dagen, waarna de spraak evolueert naar een dysartrische, gescandeerde spraak. Een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek zes weken na de bloeding toont een algemene deterioratie in het cognitieve niveau, met specifieke uitvallen in de visuospatiale perceptie en met moeilijkheden in de visuomotorische concentratie. Een follow-uponderzoek zes maanden na de bloeding toont een volledige normalisatie van het cognitief profiel. Deze casus toont aan dat het PFS niet altijd een postoperatieve conditie is, maar ook na niet-chirurgische schade aan de middellijnstructuren van het cerebellum kan optreden. Ondanks het feit dat in de recente literatuur meer aandacht wordt besteed aan dit intrigerende syndroom, bestaat er nog geen eenduidigheid over het semiologisch profiel of de precieze oorzaak van het PFS.

■ Cerebellum en aangeboren aandoeningen

De ontwikkeling en maturatie van het cerebellum geschiedt over een lange periode, beginnend van de vroege embryonale fase tot ver in de eerste

levensjaren. Deze lange maturatieperiode zorgt ervoor dat het cerebellum heel kwetsbaar is voor ontwikkelingsgebonden afwijkingen. In het volgende deel geven we een overzicht van congenitale malformaties die uitsluitend cerebellaire structuren aantasten en die, naast een uitgebreid spectrum van motorische symptomen, ook van invloed zijn op cognitief, linguïstisch, gedragsmatig en/of emotioneel vlak. Uiteraard zijn er veel meer congenitale cerebellaire aandoeningen dan hier worden besproken (bijvoorbeeld Chiari-malformaties en rhombencefalosynapsis). Voor een volledig overzicht verwijzen we naar de publicaties van ten Donkelaar, Lammens, Wesseling, Thijsen en Renier (2003) en Bolthausen (2004).

Cerebellaire agenesis / hypoplasie

In 1831 beschreef Combettes een patiënt met een volledig ontbreken (agenesis) van het cerebellum, een zeer zeldzame aandoening van het centraal zenuwstelsel (CZS). Meestal komt deze anomalie voor in associatie met andere afwijkingen van het CZS, zoals microcefalie (verminderde schedelomtrek) of congenitale hydrocefalie (abnormale hoeveelheid cerebrospinaal vocht in de schedel). Tot op heden zijn slechts een zestiental patiënten beschreven met een primaire cerebel-

laire agenesie (Combettes, 1831; Ferrier, 1876; Sternberg, 1912; Anton & Zingerle, 1914; Priestley, 1920; Freeman, 1929; Baker & Graves, 1931; Tennstadt, 1965; Hamilton & Grafe, 1994; Sener, 1995; Van Hoof & Wilmlink, 1996; Velioglu, Kuzeyli & Ozmenoglu, 1998; Van Coster, De Praeter, Van Haesebrouck & Leroy, 1998; Leestma & Torres, 2000; Timmann, Dimitrova, Hein-Kropp, Wilhelm & Dörfler, 2003; Titomanlio, Romano & Del Giudice, 2005). Uit de casusbeschrijvingen blijkt dat deze patiënten vaak een vertraagde motorische ontwikkeling doormaken. Velioglu et al. (1998) beschrijven een 22-jarige man met een volledige agenesie van het cerebellum, bij wie zowel de motorische als de spraakontwikkeling een vertraagde start en een heel langzame vooruitgang kenden. Toch bestaat er in de literatuur geen eensgezindheid over de repercussies van de agenesie op de motorische en cognitieve ontwikkeling. In het verleden werd beweerd dat de intactheid van het cerebellum geen noodzakelijke voorwaarde vormt voor een normale motorische ontwikkeling en dat patiënten met een cerebellaire agenesie symptoomvrij zijn (Sener & Jinkins, 1993). Om een duidelijk semiologisch beeld te krijgen, onderzocht Glickstein (1994) elke gepubliceerde casus van cerebellaire agenesie en kwam tot de conclusie dat er altijd op een consistente manier sprake is van abnormaliteiten in de motorische ontwikkeling.

Vaak gerapporteerde stoornissen zijn een vertraagde motorische ontwikkeling, evenwichtsstoornissen, ataxie en dysmetrie. Sinds de toename van de belangstelling voor de betrokkenheid van het cerebellum in cognitie en affect is men ook de cognitieve en emotionele ontwikkeling van deze patiënten gaan bestuderen. In de meeste casusbeschrijvingen wordt een milde mentale retardatie of cognitieve ontwikkelingsachterstand vermeld. Toch ontbreekt het in de literatuur aan systematische gegevens om eenduidige conclusies te kunnen trekken. De beschreven casussen vertonen namelijk grote variaties in de ernst van de cognitieve symptomen. Een longitudinale opvolging van deze patiënten is van belang om de ontwikkeling in kaart te brengen en zo nodig therapeutische ondersteuning te bieden.

Cerebellaire hypoplasie duidt op een onvolledigheid of onderontwikkeling van het cerebellum en kan zowel als geïsoleerd fenomeen of geassocieerd met andere malformaties voorkomen (ten Donkelaar et al., 2003). Ook bij deze patiënten treden de motorische symptomen al in de kindertijd op de voorgrond en worden cognitieve en taalstoornissen vroeg in het ontwikkelingsverloop gesignaleerd (Bolthausen, 2004). Wassmer, Davis, Whitehouse en Green (2003) beschreven de klinische aspecten van cerebellaire hypoplasie bij kinderen en observeerden een breed spectrum van linguïstische,

cognitieve en gedragsmatige abnormaliteiten, waaronder een vertraagde cognitieve en taalontwikkeling, leerproblemen en gedragsmoeilijkheden met autistiforme kenmerken. Toch is het mogelijk dat kinderen met cerebellaire hypoplasie volledig symptoomvrij blijven (Wassmer et al., 2003).

Dandy-Walkersyndroom

In de literatuur bestaat er geen consistentie over de precieze definitie en classificatie van het Dandy-Walkersyndroom (Boddaert et al., 2003; Klein, Pierre-Kahn, Bobbaert, Proisot & Brunelle, 2003). De meest voorkomende definitie omvat de volgende triade van neurologische kenmerken: (1) cystische dilatatie of uitzetting van het vierde ventrikel, (2) vermishypoplasie of -aplasie (een onderontwikkeling of afwezigheid van de cerebellaire vermis), en (3) hydrocefalie. De precieze oorzaak van deze malformatie is niet duidelijk. Meer dan waarschijnlijk ontstaat de afwijking in de late embryonale fase en kent ze een genetische component (ten Donkelaar et al., 2003). In 1914 beschreven Dandy en Blackfan deze malformatie voor het eerst en in 1942 werden drie patiënten uitgebreid beschreven door Walker en Taggart. Het klinische beeld van dit syndroom is zeer uiteenlopend, waarbij de eerste symptomen meestal tot uiting komen in de vroege kinder-

tijd. Het meest uitgesproken en systematisch kenmerk is een vertraagde neuromotorische ontwikkeling met een afwijkende spiertonus. Wat betreft de cognitieve ontwikkeling bestaat er in de literatuur geen eenduidigheid. Er zijn casusbeschrijvingen van patiënten met een volledig normale cognitieve ontwikkeling, maar ook casusbeschrijvingen van patiënten met ernstige mentale retardatie (Boddaert et al., 2003; ten Donkelaar et al., 2003). Boddaert et al. (2003) bestudeerden de intellectuele outcome van kinderen met het Dandy-Walkersyndroom en trachtten mogelijke risicofactoren te bepalen. Via magnetische beeldvorming (MRI) van de hersenen kon worden aangetoond dat een normale ontwikkeling van de vermis, samen met de afwezigheid van supratentoriële abnormaliteiten (zoals bijvoorbeeld corpus collosum agenesis of malformaties van de cerebrale gyri) de meest gunstige prognose biedt wat betreft het intellectueel functioneren (Boddaert et al., 2003). Verder worden in de literatuur geen emotionele of gedragsmatige symptomen gekoppeld aan het Dandy-Walkersyndroom.

Joubertsyndroom

Het Joubertsyndroom is een zeldzame autosomaal recessieve stoornis, gekenmerkt door een vermishypoplasie, hypotonie, een ontwikkelingsachter-

stand en minstens één van de volgende twee kenmerken: een abnormaal ademhalingspatroon of abnormale oogbewegingen (ten Donkelaar et al., 2003). Deze kinderen hebben eveneens een typisch morfologisch voorkomen (een prominent voorhoofd, een afwijkende neusstand en een open mond) (Merrit, 2003). Tot op heden is het verantwoordelijke gen niet bekend. Het syndroom werd voor het eerst beschreven in 1969 door de onderzoeksgroep van Marie Joubert. Sindsdien zijn een 200-tal casussen gerapporteerd in de literatuur (Merrit, 2003).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat deze kinderen in de loop van hun ontwikkeling een ataxie, een ernstige mentale retardatie en gedragsstoornissen vertonen. Uit follow-uponderzoeken van Andermann, Andermann, Landua en Bolthausen (1999) en Fennel, Gitten, Dede en Maria (1999) naar de cognitieve en linguïstische ontwikkeling blijkt een breed spectrum van cognitieve en linguïstische disfuncties mogelijk. Zo beschrijven Fennel et al. (1999) een mentale retardatie met specifieke moeilijkheden in het verbaal geheugen en bij de uitvoering van visuomotorische taken. Andermann et al. (1999) melden een ernstige dysartrie en Braddock, Farmer, Deidrick, Iverson en Maria (2006) beschrijven verbale en linguale (van de tong) apraxieën. Vaak verloopt bij deze kinderen de

motorische en taalontwikkeling vertraagd (Niesen, 2002). Op gedragsmatig vlak kunnen zich hyperactiviteit, agressiviteit en hechtingsproblemen voordoen (Merrit, 2003; Fennel et al., 1999). Verder vermelden Ozonoff, Williams, Gale en Miller (1999) atis-tiforme gedragingen bij kinderen met het Joubertsyndroom zoals bijvoorbeeld hypersensitiviteit en repetitieve, stereotiepe gedragingen. Daarnaast pleiten de auteurs ervoor dat de therapeutische focus bij deze kinderen wordt gelegd op het verwerven van de zogenaamde sociale ontwikkelingsmijlpalen (zoals zich richten tot iemand en interesse tonen in de omgeving en kunnen genieten van menselijk contact).

Het syndroom van Joubert vergt een multidisciplinaire therapeutische aanpak, waarbij de kinderen ondersteuning krijgen op motorisch, cognitief, emotioneel en gedragsmatig vlak. Verschillende onderzoekers benadrukken het belang van vroege en voldoende stimulatie uit de omgeving, waardoor er significante vooruitgang mogelijk is in de cognitieve en taalontwikkeling (Torres, Buceta & Cajide, 2001; Merrit, 2003).

Friedreichs ataxie

Cerebellaire ataxie kan in verschillende vormen voorkomen (Steinlin,

1998). De congenitale ataxie wordt veroorzaakt door een cerebellaire malformatie en komt voor in combinatie met andere symptomen (Joubert-syndroom, Dandy-Walkersyndroom of cerebellaire hypoplasie). Daarnaast veroorzaken verworven cerebellaire letsels vaak een atactische stoornis. Ten slotte kan een ataxie ook optreden als een aparte, erfelijke entiteit zoals de Friedreichs ataxie (FA). FA is de meest voorkomende erfelijke ataxie en werd voor het eerst beschreven door Nicholaus Friedreich in de periode tussen 1863 en 1877. De diagnostische criteria, opgesteld door Harding in 1981 en 1988 zijn: (1) start van de symptomen vóór de leeftijd van 25 jaar, (2) een progressieve en aanhoudende ataxie van de ledematen en de gang, en (3) afwezige knie- en enkelreflexen. Daarnaast kunnen bijkomende symptomen optreden zoals dysartrie. In tegenstelling tot eerder beschreven syndromen treden de eerste symptomen van deze aandoening meestal pas op in de late puberteit of vroege adolescentie. Volgens de gangbare opvattingen kennen deze kinderen een normale ontwikkeling op het gebied van taal en cognitie. Door de recente ontwikkelingen over de cerebellaire betrokkenheid in cognitie is er een vernieuwde aandacht ontstaan voor mogelijke cognitieve moeilijkheden bij patiënten met FA. Fehrenbach,

Walleh en Claus (1984) onderwierpen vijftien patiënten aan een neuropsychologisch onderzoek. Ze kwamen tot de conclusie dat FA niet gepaard gaat met globaal cognitieve defecten, maar dat deze patiënten wel stoornissen vertonen in de visueel-constructieve vaardigheden. Een uitgebreider onderzoek naar het neuropsychologische functioneren van deze patiënten kwam er in 1997 met een studie van Botez-Marquard en Botez. In dit onderzoek werden vijftien patiënten met FA getest op zowel algemeen non-verbaal cognitief functioneren als op specifieke frontale en pariëtale functies. In vergelijking met een gematchte controlegroep toonde analyse van de resultaten lagere scores op ruimtelijke taken zoals de ruimtelijke problem solving, de visuospatiale organisatie en de constructieve vaardigheden. Daarnaast werden ook moeilijkheden aangetoond met betrekking tot de executieve functies zoals het planningsvermogen en het abstract redeneervermogen en werd via reactietijd-taken eveneens een vertraagde verwerkingssnelheid geobjectiveerd (van Botez-Marquard & Botez, 1997). Het onderzoek van White, Lalonde en Botez-Marquard (2000) gaf geen bevestiging van deze bevindingen. In die studie vonden de onderzoekers geen stoornissen op executief en visuospatiaal gebied.

■ Implicaties voor de klinische praktijk

Ondanks de grote vooruitgang in het onderzoek naar het cerebellum en de betrokkenheid in cognitie en taal, bevindt onze kennis zich nog altijd in een beginfase. Toch hebben de resultaten vergaard tijdens de afgelopen jaren veel onderzoekers geïnspireerd en aangezet tot meer systematisch onderzoek van patiënten met cerebellaire schade. Dit nieuwe onderzoeksdomein kan best multidisciplinair worden benaderd. Daarnaast is het in de huidige literatuur nog altijd gissen naar de precieze werkingsmechanismen die ten grondslag liggen aan de invloed van het cerebellum op cognitie, taal en affect. Op welke manier beïnvloedt het cerebellum ons cognitief, linguïstisch en emotioneel functioneren? Wat verklaart het sterk uiteenlopende symptomatologisch profiel bij patiënten met cerebellaire letsels? In welke mate komt de verdere cognitieve en linguïstische ontwikkeling in het gedrag bij kinderen die op jonge leeftijd cerebellaire letsels oplopen? Meer systematisch, multidisciplinair en longitudinaal onderzoek kan mogelijk antwoorden bieden op deze vragen.

Van cruciaal belang is dat in de dagelijkse klinische praktijk rekening wordt gehouden met de resultaten die onderzoek naar het cerebellum in de afgelopen twintig jaar heeft opgeleverd.

Cerebellaire schade kan vooreerst een significante invloed hebben op de functies van onze cognitie en taal, ondanks de afwezigheid van supratentoriële schade. Het blijft aangewezen dat via gevoelige psychometrische tests cognitieve of linguïstische stoornissen worden geïdentificeerd, zodat een adequate therapeutische ondersteuning kan worden geboden. Daarnaast moeten we via observatie de emotionele toestand en het gedrag van de patiënt nauwkeurig in kaart brengen. Hierbij zijn de familieleden van de patiënt een belangrijke bron van informatie. Zij bevinden zich in de beste positie om eventuele veranderingen te beschrijven. Verder is communicatie over het ziektebeeld van groot belang voor de patiënt en zijn omgeving. Zoals Schmahmann pleit voor "the need to know" (1997) is het voor de patiënt en zijn familieleden altijd van belang dat ze de diagnose kennen en de implicaties ervan op verschillende cognitieve en affectieve domeinen begrijpen. Op die manier kan er een soort partnerschap ontstaan tussen de behandelende artsen en de patiënt, waardoor deze laatste actief kan deelnemen aan het herstelproces (Schmahmann, 1997). Immers, als patiënt en familie begrijpen dat bepaalde gedragingen of persoonlijkheidsveranderingen een gevolg zijn van het hersenletsel, dan kan geruststelling en uitleg worden geboden die tot enkele jaren geleden niet mogelijk waren. Door een beter begrip van het

ziektebeeld kunnen we actiever werken aan herstel.

De laatste twintig jaar heeft het onderzoek naar het cerebellum en zijn functies voor verrassende en vernieuwende inzichten gezorgd. Deze mysterieuze en intrigerende structuur in onze hersenen creëerde een nieuw onderzoeksdomein, dat tot op vandaag nog vele uitdagingen kent, zowel wetenschappelijk, inzichtelijk als therapeutisch.

■ Dankbetuiging

Deze studie werd gesubsidieerd door beurs G.0209.05 van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (FWO-Vlaanderen), door de Onderzoeksraad van de Vrije Universiteit Brussel (OZR-VUB), door de Nationale Vereniging tot Steun aan Gehandicapte Personen (NVSG-ANAH), door Sig vzw en door Deloitte België.

■ Referenties

- Akshoomoff, N.A., & Courchesne, E. (1994). ERP evidence for a shifting attention deficit in patients with damage to the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *6*, 388-399.
- Andermann, F., Andermann, E., Landua, K., & Bolthausen, E. (1999). History of the Joubert syndrome and a 30-year follow up of the original proband. *Journal of Child Neurology*, *14*, 565-569.
- Anton, G., & Zingerle, H. (1914). Genaue Beschreibung eines Falles von beiderseitigem Kleinhirnmangel. *Archives Psychiatrie Berlin*, *58*, 8-75.
- Appollonio, I.M., Grafman, J., Schwartz, V., Massaquoi, S., & Hallett, M. (1993). Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology*, *43*, 1536-1544.
- Babinski, J. (1899). De l'asynergie cérébelleuse. *Revue Neurologique*, *7*, 784.
- Baillieux, H., De Smet, H.J., Lesage, G., Paquier, P.F., De Deyn, P.P., & Mariën, P. (2006). Neurobehavioral alterations in an adolescent following posterior fossa tumor resection. *The Cerebellum*, *5*, 289-295.
- Baillieux, H., Weyns, F., Paquier, P.F., De Deyn, P.P., & Mariën, P. (in druk). Posterior fossa syndrome after a vermian stroke: a new case and review of the literature. *Pediatric Neurosurgery*.
- Baker, R.C. & Graves, G.O. (1931). Cerebellar agenesis. *Archives of Neurology and Psychiatry*, *25*, 548-555.
- Boddaert, N., Klein, O., Ferguson, N., Sonigo, P., Parisot, D., Hertz-Pannier, L., Baraton, J., Emond, S., Simon, I., Chigot, V., Schmit, P., Pierre-Kahn, A., & Brunelle, F. (2003). Intellectual prognosis of the Dandy-Walker malformation in children: the importance of vermian lobulation. *Neuroradiology*, *45*, 320-324.
- Bolthausen, E. (2004). Cerebellum: Small brain but large confusion. *American Journal of Medical Genetics*, *126*, 376-385.
- Botez, M.I., Gravel, J., Attig, E., & Vézina, J.L. (1985). Reversible chronic ataxia after phenytoin intoxication: possible role of the cerebellum in cognitive thought. *Neurology*, *35*, 1152-1157.
- Botez-Marquard, T., & Botez, M.I. (1997). Olivopontocerebellar atrophy and Friedreich's ataxia: neuropsychological consequences of bilateral versus unilateral cerebellar lesions. In J.D. Schmahmann (Red.). *Cerebellum and Cognition*. San Diego: Academic Press.

- Botez-Marquard, T., Léveillé, J., & Botez, M.I. (1994). Neuropsychological functioning in unilateral cerebellar damage. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 21, 353-357.
- Braddock, B.A., Farmer, J.E., Deidrick, K.M., Iverson, J.M., & Maria, B.L. (2006). Oromotor and communication findings in Joubert Syndrome: Further evidence of multisystem apraxia. *Journal of Child Neurology*, 21, 160-163.
- Casini, L., & Ivry, R.B. (1999). Effects of divided attention on temporal processing in patients with lesions of the cerebellum or frontal lobe. *Neuropsychology*, 13, 10-21.
- Combettes (1831). Absence complete du cervelet, des pédoncules postérieures et de la protubérance cérébrale chez une jeune fille morte dans sa onzième année. *Bulletin de la Société Anatomique Paris*, 5, 148-157.
- Courchesne, E. (1985). The missing ingredients in autism. Paper presented at the conference on brain and behavioral development. Elridge MD, Biosocial Dimension.
- Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N.A., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Lincoln, A.J., James, H.E., Haas, R.H., Schreibman, L., & Lau, L. (1994). Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behavioral Neuroscience*, 108, 848-865.
- Dalton, J.C. Jr. (1861). On the cerebellum as the center of the coordinator of voluntary movement. *American Journal of Medicine and Science*, 61, 83-88.
- Daly, D.D., & Love, J.G. (1958). Akinetic mutism. *Neurology*, 8, 238-242.
- Dandy, W.E., & Blackfan, K.D. (1914). Internal hydrocephalus: an experimental, clinical and pathological study. *American Journal of Disorders in Children*, 8, 406-482.
- Daum, I., Snitz, B.E., & Ackermann, H. (2001). Neuropsychological deficits in cerebellar syndromes. *International Review of Psychiatry*, 13, 268-275.
- Decety, J., Sjöholm, H., Ryding, E., Stenberg, G., & Ingvar, D.H. (1990). The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow. *Brain Research*, 535, 313-317.
- Desmond, J.E., Gabrieli, J.D., Wagner, A.D., Ginier, B.L., & Glover, G.H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *Journal of Neuroscience*, 17, 9675-9685.
- Dietze, D.D., & Mickle, J.P. (1990). Cerebellar mutism after posterior fossa surgery. *Pediatric Neurosurgery*, 16, 25-31.
- Drepper, J., Timmann, D., Kolb, F.P., & Diener, H.C. (1999). Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain*, 122, 87-97.
- Ersahin, Y., Mutluer, S., Saydam, S., & Barcin, E. (1997). Cerebellar mutism: report of two unusual cases and review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 99, 130-134.
- Fehrenbach, R.A., Wallech, C.W., & Claus, D. (1984). Neuropsychological findings in Friedreich's ataxia. *Archives of Neurology*, 41, 306-308.
- Fennell, E.B., Gitten, J.C., Dede, D.E., & Maria, B.L. (1999). Cognition, behavior and development in Joubert Syndrome. *Journal of Child Neurology*, 14, 592-596.
- Ferrier, D. (1876). *The functions of the brain (Chapter IV)*. London: Smith, Elder.
- Fiez, J.A., Peterson, S.E., Cheney, M.K., & Raichle, M.E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. *Brain*, 115, 155-178.
- Fine, E.J., Ionita, C.C., & Lohr, L. (2002). The history of the development of the cerebellar examination. *Seminars in Neurology*, 22, 375-384.
- Fink, G.R., Marshall, J.C., Shah, N.J., Weiss, P.H., Halligan, P.W., & Grosse-Ruyken, M. (2000). Line bisection judgments in implicate

right parietal cortex and cerebellum as assessed by fMRI. *Neurology*, 54, 1324-1331.

Freeman, W. (1929). Cerebellar agenesis: Preliminary report of an extreme case. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 22, 858-859.

Fujisawa, H., Yonaha, H., Okumoto, K., Uehara, H., I., T., Nagata, Y., Suehiro, E., & Suzuki, M. (2005). Mutism after evacuation of acute subdural hematoma of the posterior fossa. *Child's Nervous System*, 21, 234-236.

Gasparini, M., Di Piero, V., Ciccarelli, O., Cacioppo, M.M., Pantano, P., & Lenzi, G.L. (1999). Linguistic impairment after right cerebellar stroke: a case report. *European Journal of Neurology*, 6, 353-356.

Glickstein, M. (1994). Cerebellar agenesis. *Brain*, 117, 1209-1212.

Gottwald, B., Wilde, B., Mihajlovic, Z., & Mehdorn, H.M. (2004). Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75, 1524-1531.

Grabowski, T.J., Frank, R.J., Brown, C.K., Damasio, H., & Boles-Ponto, L.L. (1996). Reliability of PET activation across statistical methods, subject groups, and sample sizes. *Human Brain Mapping*, 23-46.

Grafton, S.T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 497-510.

Hamilton, R.L., & Grafe, M.R. (1994). Complete absence of the cerebellum: report of two cases. *Acta Neuropathologica*, 88, 258-261.

Harding, A.E. (1981). Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain*, 104, 589-620.

Harding, A.E. (1988). The inherited ataxias. *Advances in Neurology*, 48, 37-45.

Hirsch, J.F., Renier, D., Czernichow, P., Benveniste, L., & Pierre-Kahn, A. (1979). Medulloblastoma in childhood: survival and functional results. *Acta Neurochirurgica*, 48, 1-15.

Holmes, G. (1907). A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain*, 30, 466-480.

Holmes, G. (1917). The symptoms of acute cerebellar injuries due to gunshot injuries. *Brain*, 40, 401-534.

Holmes, G. (1922). The cerebellum. The Croonian lectures on the clinical symptoms of cerebellar diseases and their interpretation. *Brain*, 44, 522-591.

Holmes, G. (1939). The cerebellum of man. *Brain*, 62, 1-30.

Humphreys, R.P. (1989). Mutism after posterior fossa surgery. In: Marlin, A.E. (Red.). *Concepts in Pediatric Neurosurgery*, vol. 9, 57-64. Karger: Basel.

Ivry, R.B., & Diener, H.C. (1991). Impaired velocity perception in patients with lesions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 3, 355-366.

Ivry, R. (1997). Cerebellar timing systems. *International Review of Neurobiology*, 41, 555-573.

Ivry, R., & Keele, S.W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1, 136-152.

Janowski, J.S., Shimamura, A.P., Kritchevsky, M., & Squire, L.R. (1989). Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 103, 548-560.

Klein, O., Pierre-Kahn, A., Boddart, N., Parisot, D., & Brunelle, F. (2003). Dandy-Walker malformation: prenatal diagnosis and prognosis. *Child's Nervous System*, 19, 484-489.

Lalonde, R., & Botez-Marquard, T. (2000). Neuropsychological deficits of patients with chronic or acute cerebellar lesions. *Journal of Neurolinguistics*, 13, 117-128.

- Leestma, J.E., & Torres, J.V. (2000). Unappreciated agenesis of the cerebellum in an adult. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 21, 155-161.
- Mariën, P., Engelborghs, S., Fabbro F., & De Deyn, P.P. (2001). The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. *Brain and Language*, 7, 580-600.
- Mariën, P., Engelborghs, S., Pickut, B.A., & De Deyn, P.P. (2000). Aphasia following cerebellar damage: Fact or fallacy? *Journal of Neurolinguistics*, 13, 145-171.
- Mariën, P., Saerens, J., Nanhoe, R., Moens, E., & Nagels, G. (1996). Cerebellar induced aphasia: case report of cerebellar induced prefrontal aphasic language phenomena supported by SPECT findings. *Journal of Neurological Sciences*, 144, 34-43.
- Mariën, P., Verhoeven, J., Engelborghs, S., Rooker, S., Pickut, B., & De Deyn, P.P. (2006). A role for the cerebellum in motor speech planning: evidence for foreign accent syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108, 518-522.
- Martin, A., Haxby, J.V., Lalonde, F.M., Wiggs, C.L., & Ungerleider, L.G. (1995). Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science*, 270, 102-105.
- McCormick, D.A., Lavond, D.G., Clark, G.A., Kettner, R.E., & Rising, C.E. (1981). The engram found? Role of the cerebellum in classical conditioning of nictitating and eyelid response. *Bull. Psychonom. Soc.*, 18, 103-105.
- Merritt, L. (2003). Recognition of the clinical signs and symptoms of the Joubert Syndrome. *Advances in Neonatal Care*, 3, 178-188.
- Molinari, M., Leggio, M., Solida, A., Ciorra, R., & Misciagna, S. (1997). Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesion. *Brain*, 120, 1753-1763.
- Neau, J.P., Arroyo-Anllo, E., Bonnaud, V., Ingrand, P., & Gil, R. (2000). Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurologica Scandinavia*, 102, 363-370.
- Neff, I.H. (1894). A report of thirteen cases of ataxia in adults with hereditary history. *American Journal of Insanity*, 51, 365-373.
- Niesen, C.E. (2002). Malformations of the posterior fossa: current perspectives. *Seminars in Pediatric Neurology*, 9, 320-334.
- Otto, A. (1873). Ein Fall von Verkümmerng des Kleinhirns. *Arch. Psychiat. Nervenkranken*, 4, 730-746.
- Ozonoff, S., Williams, B.J., Gale, S., & Miller, J.N. (1999). Autism and autistic behavior in Joubert syndrome. *Journal of Child Neurology*, 14, 636-641.
- Paquier, P.F., & Mariën, P. (2005). A synthesis of the role of the cerebellum in cognition. *Aphasiology*, 19, 3-19.
- Paulesu, E., Frith, C.D., & Frackowiak, R.S.J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362, 342-345.
- Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M.A. & Raichle, M.E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, 331, 585-589.
- Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M.A., & Raichle, M.E. (1989). Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1, 153-170.
- Pollack, I.F., Polinko, P., Albright, A.L., Towbin, R., & Fitz, C. (1995). Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology. *Neurosurgery*, 37, 885-893.
- Prescott, J.W. (1971). Early somatosensory deprivation as ontogenetic process in the abnormal development of the brain and behavior. In *Medical Primatology 1970*. E.I. Goldsmith & J. Moor-Jonkowski (Red.). Basel: Karger.
- Priestley, D.P. (1920). Complete absence of the cerebellum. *Lancet*, 2, 1302.

Raichle, M.E., Fiez, J.A., Videen, T.O., MacLeod, A.M., Pardo, J.V. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb. Cortex*, 4, 8-26.

Riva, D. (1998). The cerebellar contribution to language and sequential functions: evidence from a child with cerebellitis. *Cortex*, 34, 279-287.

Riva, D. & Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher cognitive functions during development: Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumors. *Brain*, 123, 1051-1061.

Ross, J.S., Tkach, J., Ruggieri, P.M., Lieber, M. & Lapresto, E. (2003). The mind's eye: functional MR imaging evaluation of golf motor imagery. *American Journal of Neuroradiology*, 24, 1036-1044.

Salman, M.S. (2002). 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. *Journal of Child Neurology*, 17, 1-9.

Schlosser, R., Hutchinson, M., Joseffer, S., Rusinek, H., Saarimaki, A., & Stevenson, J. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64, 492-498.

Schmahmann, J.D. (1997). *The Cerebellum and Cognition*. New York: Academic Press.

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

Schutter, D.J.L.G. (2006). Is er een grote rol voor de kleine hersenen in de psychiatrie? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 48, 313-317.

Sener, R.N. (1995). Cerebellar agenesis versus vanishing cerebellum in Chiari II malformation. *Computerized medical imaging and graphics*, 19, 491-494.

Sener, R.N. & Jinkins, J.R. (1993). Subtotal agenesis of the cerebellum in an adult. MRI demonstration. *Neuroradiology*, 35, 286-287.

Silveri, M.C., Leggio, M.G. & Molinari, M. (1994). The cerebellum contributes to linguistic production: a case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. *Brain*, 121, 2175-2187.

Silveri, M.C., Di Betta, A.M., Filippini, V., Leggio, M.G. & Molinari, M. (1998). Verbal short-term store-rehearsal system and the cerebellum. Evidence from a patient with a right cerebellar lesion. *Brain*, 122, 2175-2187.

Spence, K.W. (1966). Cognitive and drive factors in the extinction of the conditioned eye blink in human subjects. *Psychology Review*, 73, 445-458.

Steinlin, M. (1998). Non-progressive congenital ataxias. *Brain and Development*, 20, 199-208.

Taragis, G.A., Richter, W., Kim, S.G., Pellizzer, G., Andersen, P., & Ugurbil, K. (1998). Functional magnetic resonance imaging in mental rotation and memory scanning: a multidimensional scaling analysis of brain activation patterns. *Brain Research Reviews*, 26, 106-112.

ten Donkelaar, H.J., Lammens, M., Wesseling, P., Thijssen, H.O.M., & Renier, W.O. (2003). Development and developmental disorders of the human cerebellum. *Journal of Neurology*, 250, 1025-1036.

Tennstadt, A. (1965). Kleinhirnaplasie beim Erwachsene. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, 107, 301-304.

Timmann, D., Dimitrova, A., Hein-Kropp, C., Wilhelm, H., & Dörfler, A. (2003). Cerebellar agenesis: Clinical, neuropsychological and MR findings. *Neurocase*, 9, 402-413.

Titomanlio, L., Romano, A., & Del Giudice, E.D. (2005). Cerebellar agenesis. *Neurology*, 22, E21.

Torres, M.C., Buceta, M.J., & Cajide, M.C. (2001). Development of a child with Joubert syndrome. *Spanish Journal of Psychology*, 4, 72-78.

- Turkel, S.B., Chen, L.S., Nelson, M.D., Hyder, D., Gilles, F.H., Woodall, L., Braslow, K., & Tavaré, C.J. (2004). Case series: acute mood symptoms associated with posterior fossa lesions in children. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 16, 443-445.
- Van Coster, R.N., De Praeter, C.M., Vanhaesebrouck, P.J., & Leroy, J.G. (1998). MRI findings in a neonate with cerebellar agenesis. *Pediatric Neurology*, 19, 139-142.
- Van Dongen, H.R., Catsman-Berrevoets, C., & Van Mourik, M. (1994). The syndrome of cerebellar mutism and subsequent dysarthria. *Neurology*, 44, 2040-2046.
- Van Hoof, S.C., & Wilmink, J.T. (1996). Cerebellar agenesis. *Journal Belge de Radiologie*, 79, 282.
- Velioglu, S.K., Kuzeyli, K., & Ozmenoglu, M. (1998). Cerebellar agenesis: a case report with clinical and MRI findings and a review of the literature. *European Journal of Neurology*, 5, 503-506.
- Wassmer, E., Davies, P., Whitehouse, W.P., & Green, S.H. (2003). Clinical spectrum associated with cerebellar hypoplasia. *Pediatric Neurology*, 28, 347-351.
- Watson, P.J. (1978). Nonmotor functions of the cerebellum. *Psychological Bulletin*, 85, 944-967.
- White, M., Lalonde, R., & Botez-Marquard, T. (2000). Neuropsychological and neuropsychiatric characteristics of patient with Friedreich's ataxia. *Acta Neurologica Scandinavia*, 102, 222-226.
- Zettin, M., Cappa, S.F., D'Amico, A., Rago, R., & Perino, C. (1997). Agrammatic speech production after a right cerebellar haemorrhage. *Neurocase*, 3, 375-380.