

Il cervelletto: una macchina neurale con infinite funzioni e un solo meccanismo

The cerebellum: a neural machine with many functions and a single mechanism

B. GHELARDUCCI, A. GEMIGNANI

*Dipartimento di Fisiologia e Biochimica, Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università di Pisa*

PAROLE CHIAVE. – *Cervelletto - Neurofisiologia - Funzioni non motorie*
KEY WORDS. – *Cerebellum - Neurophysiology - Non motor functions*

Articolo speciale per invito
Invited special article

Summary

In the past 50 years, the interpretation of cerebellar function has developed through many different conceptual stages. The apparently well-established original role of the cerebellum in motor coordination and postural control has later been complemented by a novel task in the regulation and integration of sensory information for cutaneous and proprioceptive reflex organization.

More recently the cerebellar involvement in learning of classically conditioned withdrawal responses has been clearly demonstrated thus adding a new interesting functional perspective to this complex nervous structure.

At present, owing to new extremely powerful experimental tools like brain imaging techniques and MEG, convincing evidences have been collected in favour of a cerebellar participation in the control of linguistic, cognitive and affective behaviour. In other words, there is an increasing interest in the so called non-motor functions of the cerebellum that may be responsible for a subtle modulation of many neurocognitive processes and may provide the basis for the interpretation and, possibly, for the treatment of several neurological syndromes in man.

One interesting fact in the natural history of cerebellar function is that all these roles seem to coexist and may be explained by the same basic neural mechanisms that operate in the cerebellar neural circuits. Cerebellum is characterized by the highest neuronal density of all the nervous system. It receives

afferents from practically every sensory modality and it is connected with a great number of neural structures. Therefore it is particularly apt to activate sensorimotor integration processes which may assist the performance of various cognitive tasks originating from higher structures like the cerebral cortex, in a way similar to the motor coordination, originally described as the only role exerted by the cerebellum.

In the present review, some of the most interesting non-motor cerebellar functions related to cognition and affective behaviour will be analysed, trying to elucidate the general neural mechanisms present in the cerebellar cortex that may be involved in their production.

Introduzione

A partire dalla prima metà del secolo scorso, le conoscenze sulla funzione del cervelletto si sono sviluppate seguendo varie ipotesi interpretative generate dallo straordinario sviluppo concettuale e metodologico che ha caratterizzato le neuroscienze in questo periodo. Così, al ruolo originario proposto da Luciani e da Sherrington^{10 11 31} di struttura dedicata esclusivamente alla coordinazione dei movimenti e al controllo della postura, che ebbe importanti conferme sperimentali negli anni '60^{6 12}, si è aggiunto il ruolo di regolatore e di integratore delle informazioni sensoriali per il controllo di varie attività comportamentali^{9 14 26}. A questo si è poi affiancato il ruolo di struttura che presiede all'apprendimento delle risposte condizionate di natura aversiva^{15 41}. E, infine, grazie soprattutto alla disponibilità di sempre più potenti strumenti di indagine offerti dalle varie tecniche di imaging cerebrale e dalla magnetoencefalografia, si stanno accumulando prove sperimentali a favore di una partecipazione del cervelletto all'organizzazione e al controllo di funzioni nervose superiori inerenti alla sfera cognitiva e affettiva e di un suo intervento nell'espressione di abilità linguistiche, di memoria, di immaginazione motoria e altri comportamenti decisamente "non motori"^{16 17 43 44}.

In base a queste considerazioni viene spontaneo chiedersi come mai, tutte le funzioni "non motorie" che attualmente sono attribuite al cervelletto, non solo siano rimaste sconosciute fino ad ora, ma addirittura siano state fino a pochi decenni fa fermamente negate. Una possibile spiegazione deriva dal fatto che, sia per il movimento sia per l'insieme di funzioni "non motorie" con cui è attualmente implicato, il ruolo del cervelletto è sempre quello di modulatore e di coordinatore. Infatti, queste funzioni dipendono primariamente da altre strutture cerebrali per la loro attuazione e possono essere svolte, se pure in modo molto imperfetto, anche in assenza del cervelletto. Nel corso dello sviluppo della ricerca neurofisiologica e della psicologia sperimentale, i metodi d'indagine delle funzioni nervose superiori si sono perfezionati molto più lentamente di quelli utilizzati per l'analisi del movimento. Per questo motivo, solo di recente e grazie allo sviluppo

delle moderne metodologie di indagine funzionale del cervello (PET, fMRI, MEG) e di test neuropsicologici sempre più mirati alla fine valutazione delle funzioni cognitive e affettive, i neuroscienziati hanno potuto percepire ed esplorare le reali possibilità funzionali del cervelletto aprendo alla ricerca quello che oggi rappresenta uno dei settori più dinamici e stimolanti della neuro-psico-biologia.

Questa rassegna, dopo aver brevemente ricapitolato l'organizzazione morfofunzionale del cervelletto, tratterà gli aspetti del controllo cerebellare che riguardano il movimento e altri rivolti a funzioni nervose "non motorie" che rappresentano la componente più recente e forse più affascinante, anche se ancora non completamente chiarita, della fisiologia di quest'organo. I meccanismi neurali operanti nella corteccia cerebellare saranno discussi con l'intento di contribuire a risolvere il quesito che inevitabilmente si pone in questo caso, vale a dire se le varie funzioni attribuite al cervelletto dipendano da meccanismi neurali diversi per ciascuna, oppure se il cervelletto possieda un unico sistema di circuiti neuronali con cui è in grado di svolgerle tutte.

Generalità sulla organizzazione morfofunzionale del cervelletto

Il cervelletto dell'uomo e dei primati è diviso in vari lobi, ciascuno dei quali si è sviluppato progressivamente e ha assunto un ruolo diverso nella scala filogenetica, per controllare funzioni particolarmente importanti per il comportamento ed essenziali per la sopravvivenza delle varie specie animali. Ad esempio, nei pesci il cervelletto primordiale o archicerebello assicura una perfetta coordinazione tra i movimenti di origine vestibolare e quelli spinali per mantenere un corretto assetto spaziale nelle profondità marine. Negli uccelli, dove esiste la necessità di coordinare movimenti complessi come il volo, si sviluppa, oltre al precedente, un nuovo lobo del cervelletto: il verme o paleocerebello. Esso coordina ed elabora afferenze somatoestesiche, propriocettive, vestibolari, visive e uditive, risolvendo in tal modo complicate esigenze locomotorie. Infine, nei mammiferi, con la comparsa della corteccia cerebrale e con la possibilità di compiere movimenti volontari a strategia variabile in funzione di esigenze comportamentali sempre più complesse, si sviluppa la parte recente o neocerebello, costituita dagli emisferi cerebellari. Anche in questo caso è possibile stabilire interessanti correlazioni tra il grado di sviluppo strutturale degli emisferi e la complessità di certe funzioni sensitivo-motorie. Nell'uomo, ad esempio, una parte degli emisferi e del nucleo dentato, bersaglio della loro azione, sono notevolmente sviluppate, molto di più che nelle scimmie antropomorfe. Vedremo più avanti, come questo fatto sia stato associato alla necessità di assistere lo sviluppo del linguaggio, una funzione di straordinaria complessità sicuramente basata su elementi sensoriali, motori e cognitivi ³⁰. Questa sintetica ricapitolazione della storia evolutiva del cervelletto suggerisce alcune importanti considerazioni:

- ciascuna delle varie porzioni che compongono il cervelletto è sempre al servizio di una funzione specifica che però dipende primariamente da altre parti del SNC.
- Quanto più complessa è la funzione, tanto maggiore è il numero (volume di tessuto) dei circuiti cerebellari destinati al suo controllo il quale deve progressivamente tenere conto di elementi motori, sensoriali, cognitivi, affettivi neurovegetativi, e di altri ancora.
- Infine, richiama l'attenzione su una caratteristica molto particolare del cervelletto: a partire dalla sua forma più semplice e primordiale negli squali, fino a quella più complessa ed evoluta nell'uomo, è sempre presente una struttura corticale la cui organizzazione cellulare è rimasta in pratica invariata nel corso dell'evoluzione.

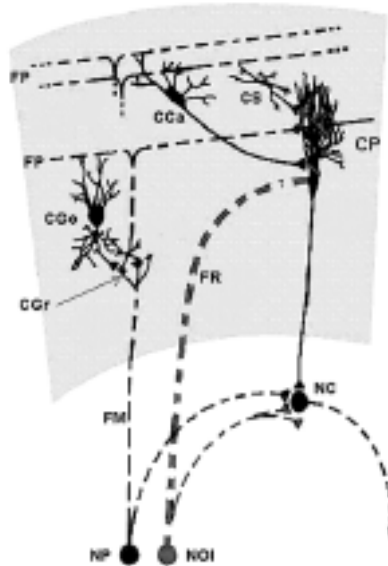


Fig. 1. Rappresentazione schematica dei circuiti neuronali della corteccia cerebellare. Le linee continue rappresentano connessioni inibitorie mentre quelle tratteggiate connessioni eccitatorie. Ulteriori spiegazioni nel testo.
 CP = cellula di Purkinje; CCa = cellula dei canestri; CGr = cellula dei granuli; CS = cellula stellata superficiale; CGo = cellula di Golgi; FM = fibre muschiose; FR = fibre rampicanti; FP = fibre parallele; NP = nuclei pontini precerebellari; NC = nuclei cerebellari; NOI = nucleo olivare inferiore.

È infatti sorprendente che una disposizione a strati di tipi diversi di neuroni sia già presente nel cervelletto molto prima che un analogo assetto neurale si ritrovi nella corteccia cerebrale dei mammiferi. Evidentemente, anche nella lo-

ro forma più semplice, i processi di integrazione sensitivo-motoria svolti da quest'organo necessitano di un substrato circuitale in cui siano possibili collegamenti e interazioni sinaptiche tra i neuroni dello stesso strato e di strati diversi. Anche da un punto di vista modellistico si dimostra che l'organizzazione a matrice dei circuiti neurali è la più adatta alla elaborazione dell'informazione ed è tipica di tutte le strutture corticali. Il fatto straordinario è che nella corteccia cerebellare l'analisi delle afferenze, la loro elaborazione e l'invio dei segnali di modulazione alle strutture che in quel momento il cervelletto sta controllando, siano svolti da un circuito formato solo da cinque neuroni (Fig. 1). Di questi la più grande è la cellula di Purkinje che in analogia con la via finale comune motoneuronale, è l'unica a trasmettere i segnali di controllo ai centri motori e non motori cui è rivolta l'azione cerebellare. A monte delle cellule di Purkinje troviamo una popolazione di cellule che, come gli interneuroni spinali, smistano e variano l'intensità del flusso d'informazioni afferenti al cervelletto e dirette alle cellule di Purkinje, attraverso un sottile gioco di azioni eccitatorie e inibitorie. Le più numerose sono le cellule dei granuli che ricevono una vasta gamma di afferenze multimodali dal sistema delle fibre muschiose, provenienti praticamente da tutte le regioni del sistema nervoso, e le smistano in modo molto ordinato a popolazioni specifiche di cellule di Purkinje attraverso il sistema delle fibre parallele. Le cellule del Golgi, attivate anch'esse dalle fibre parallele, modulano il flusso di informazioni mediante un'azione inibitoria a livello della sinapsi tra fibre muschiose e cellule dei granuli. I restanti due tipi di neuroni corticocerebellari, anch'essi attivati dal sistema delle fibre parallele, sono le cellule stellate superficiali e le cellule dei canestri che hanno azione inibitoria sulla cellula di Purkinje e ne modulano l'eccitabilità rispettivamente a livello dendritico e somatico. Un altro aspetto peculiare della corteccia cerebellare è costituito dalla presenza di un secondo grande sistema di afferenze, quello delle fibre rampicanti. Esse provengono dai neuroni del nucleo Olivare Inferiore che riceve, in modo somatotopicamente ordinato, informazioni multimodali da tutti i distretti del SNC. In generale si tratta di informazioni provenienti dagli stessi distretti da cui originano le informazioni veicolate dalle fibre muschiose. Le fibre rampicanti terminano direttamente sui dendriti delle cellule di Purkinje con una serie di sinapsi multiple che hanno una potente azione eccitatoria. Quindi una popolazione di cellule di Purkinje riceve informazioni attraverso due canali molto diversi: indirettamente, mediante la via delle fibre muschiose-cellule dei granuli-fibre parallele che attiva anche la popolazione d'interneuroni inibitori corticocerebellari; e, direttamente, tramite il canale delle fibre rampicanti che portano segnali dallo stesso contesto ma con un codice diverso. I segnali di controllo escono dalla corteccia cerebellare con gli assoni delle cellule di Purkinje e si dirigono, percorrendo circuiti di diversa complessità che iniziano dai nuclei cerebellari, verso le aree del sistema nervoso dove sono prodotte le funzioni controllate. Ad eccezione dell'archicerebello che non ha nuclei propri ed usa quelli vestibolari per trasmettere l'azione di controllo, i rimanenti lobi cerebel-

lari, procedendo dal verme agli emisferi, possiedono nuclei di proiezione specifici rappresentati, rispettivamente, dal nucleo del Tetto o del Fastigio, dal nucleo Interposito e dal nucleo Dentato. L'attività dei neuroni nucleari cerebellari che ricevono la modulazione delle cellule di Purkinje, è sostenuta tonicamente dall'azione eccitatoria di collaterali delle fibre dei due sistemi afferenti alla corteccia cerebellare. Il codice con cui le varie parti del cervelletto modulano l'attività delle strutture sotto il loro controllo è il risultato dell'interazione dinamica tra il peso dell'inibizione esercitata dalle cellule di Purkinje e il livello d'eccitazione prodotta sugli stessi neuroni nucleari dalle collaterali delle afferenze muschiose e rampicanti che alimentano i circuiti corticocerebellari. Sebbene fino ad oggi non sia stata data una interpretazione definitiva della funzione del cervelletto, dalle ricerche sulla sua organizzazione strutturale possiamo trarre le seguenti considerazioni di carattere generale:

- a. Il cervelletto possiede la più alta densità di neuroni in tutto il SNC.
- b. È presente un altissimo rapporto tra le fibre afferenti ed efferenti (40 f. afferenti/1 f. efferente).
- c. Il cervelletto possiede connessioni anatomiche con tutte le maggiori strutture del SNC.

La conclusione più immediata è che il cervelletto è sicuramente implicato in funzioni con un elevato livello d'integrazione.

Una delle teorie più accreditate sul funzionamento della corteccia cerebellare si basa proprio sulla duplicità dei canali di informazione e sulla diversità dei codici con cui questa viene trasferita ai neuroni di Purkinje. Essa prevede modificazioni plastiche dell'efficacia delle sinapsi eccitatorie tra fibre parallele e dendriti delle cellule di Purkinje, prodotta dalla interazione tra gli impulsi nervosi che arrivano alla cellula dai due sistemi afferenti cerebellari. La teoria, formulata originariamente da David Marr nel 1969³² e perfezionata, nella sua forma attuale, da Masao Ito e dalla sua scuola¹⁹, prevede una attenuazione che permane per un certo tempo (Long Term Depression, LTD) della efficacia di trasmissione nelle sinapsi tra le fibre parallele e le spine dei dendriti delle cellule di Purkinje^{20 21}. L'attenuazione o depressione sinaptica è il risultato di una serie di eventi biochimici innescati dall'aumento di concentrazione del Ca⁺⁺ che si verifica nel microambiente dendritico delle cellule di Purkinje per effetto della coincidenza temporale degli impulsi nervosi che arrivano in quella zona attraverso le fibre rampicanti con quelli veicolati dalle fibre parallele (Fig. 2).

Il modello del riflesso vestibolo oculare (VOR)

Il primo e fondamentale modello sperimentale in cui fu verificata l'ipotesi dell'esistenza nella corteccia cerebellare di un meccanismo di plasticità, associato all'interazione temporale della scarica delle fibre rampicanti e delle fibre parallele, è stato quello del riflesso vestibolo oculare (VOR).

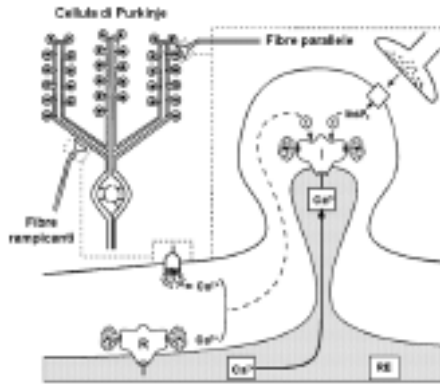


Fig. 2. Modello schematico dei meccanismi alla base della Depressione a Lungo Termine (LTD) che caratterizza la plasticità corticocerebellare.

A sinistra è mostrato l'albero dendritico della cellula di Purkinje dove ha luogo l'interazione sinaptica tra fibre parallele e fibre rampicanti. A destra si vede come l'ingresso di Ca^{++} prodotto dalla attivazione delle sinapsi delle fibre rampicanti sull'albero dendritico venga amplificato dalla fuoriuscita di Ca^{++} dal reticolo endoplasmatico (RE) ad opera della conseguente attivazione dei recettori rianodinici (R) sulle membrane del reticolo stesso. L'aumento del Ca^{++} nelle spine dendritiche potrebbe indurre modificazioni della sensibilità del recettore (I) per l'inositolo 3-fosfato (InsP3) all'InsP3 prodotto dalla attivazione della sinapsi con le fibre parallele, producendo una riduzione persistente nel tempo (LTD) della loro efficacia.

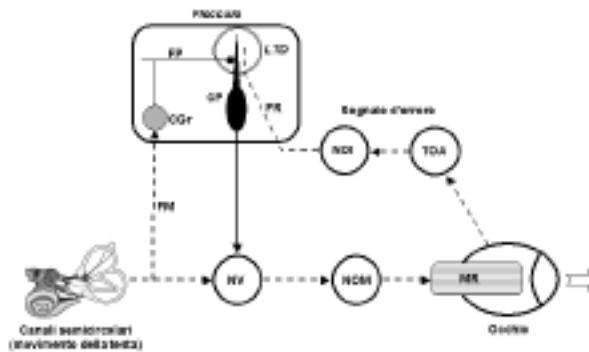


Fig. 3. Rappresentazione schematica dei circuiti neuronali coinvolti nel Riflesso Vestibolo-Oculare (VOR).

Le linee continue rappresentano connessioni inibitorie mentre quelle tratteggiate connessioni eccitatorie. Ulteriori spiegazioni nel testo.

CP = cellula di Purkinje; CGr = cellula dei granuli; FM = fibre musciose; FR = fibre rampicanti; FP = fibre parallele; NV = nuclei vestibolari; NOM = nuclei oculomotori; MR = muscolo retto mediale dell'occhio; TOA = tratto ottico accessorio; NOI = nucleo olivare inferiore; LTD = long term depression.

Il VOR è un circuito tri-neuronale molto semplice, alimentato da segnali prodotti dai recettori vestibolari dei canali semicircolari in seguito alle accelerazioni angolari legate ai movimenti della testa. L'azione del VOR consiste nella contrazione ordinata dei muscoli estrinseci del globo oculare volta a produrre movimenti compensatori nello stesso piano, della stessa ampiezza e velocità, e di direzione opposta rispetto a quelli della testa, in modo da stabilizzare la linea dello sguardo su un oggetto per consentirne la visione distinta nonostante i movimenti della testa ^{5 28 36}.

Il guadagno del VOR (cioè il rapporto tra lo spostamento dell'occhio e lo spostamento della testa) che in condizioni normali è vicino all'unità, può essere modificato reversibilmente variando sperimentalmente le condizioni operative. Ad esempio, imponendo la visione durante movimenti rotatori della testa sul piano orizzontale di un oggetto che ruota con la stessa velocità della testa, oppure a velocità doppia. Nel primo caso la visione distinta dell'oggetto è compatibile soltanto con una progressiva diminuzione, fino all'annullamento, del VOR. Nel secondo caso il VOR deve addirittura invertire la direzione per mantenere la linea di mira sull'oggetto.

Questi adattamenti del VOR si verificano dopo un periodo d'apprendimento e sono reversibili, in linea quindi con i requisiti previsti per i fenomeni di plasticità neurale.

Una serie di ricerche ha messo in evidenza l'importanza del flocculo cerebellare nei fenomeni di adattamento del VOR alle diverse esigenze comportamentali, indicando nei circuiti corticali di questa porzione più antica del cervello la sede della plasticità neurale alla base del controllo. Molto schematicamente, le componenti circuitali corticali essenziali per gli adattamenti plastici configurano un sistema di controllo anticipatorio, tempo-dipendente, a circuito aperto, guidato dal segnale d'errore e dotato di proprietà plastiche di memoria. Le informazioni sui movimenti della testa giungono al flocculo come copia dei segnali prodotti dai recettori vestibolari tramite le fibre muschiose. Come si vede in Figura 3, il segnale di errore, prodotto dallo scivolamento dell'immagine sulla retina quando il VOR esce dalle caratteristiche compensatorie è rappresentato dalla variazione dell'attività di scarica delle fibre rampicanti innescata dai segnali retinici che giungono al nucleo olivare inferiore dalla retina attraverso la via del tratto ottico accessorio. Esistono prove sperimentali che le variazioni della scarica delle fibre rampicanti è correlata con gli aumenti e le diminuzioni del guadagno del VOR ^{5 22 28 36 37 40}.

L'assetto estremamente preciso e specifico delle connessioni reciproche tra la corteccia cerebellare e le strutture su cui è diretto il controllo fa sì che le modificazioni molecolari alla base della LTD rimangano circoscritte al gruppo di cellule di Purkinje direttamente coinvolte nel controllo. È quindi possibile scomporre l'intera corteccia cerebellare in tante unità elementari o moduli morfofunzionali chiamati da Oscarsson ³⁸ cui si deve il concetto originale, microzone o microcomplessi corticonucleari (MCCN) cerebellari, ognuna delle

quali è organizzata nello stesso modo secondo le relazioni di input-output che caratterizzano tutta la struttura corticale. I MCCN sono quindi dei veri e propri elementi computazionali che, grazie alle loro proprietà plastiche, elaborano le informazioni che ricevono, producendo segnali di controllo per ottimizzare il funzionamento della struttura controllata ed adeguarlo ad esigenze operative nuove o a nuove scelte comportamentali.

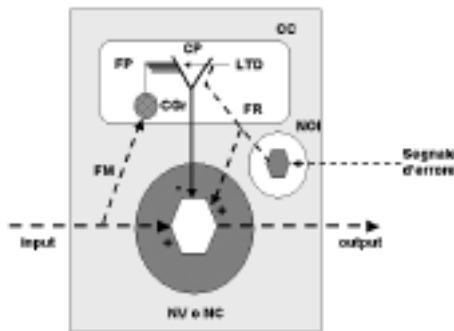


Fig. 4. Rappresentazione schematica di un microcomplesso corticonucleare (MCCN). L'insieme delle cellule corticocerebellari e dei loro bersagli nucleari riceve informazioni mediante le fibre rampicanti (segnale d'errore) e le fibre muscolari (input) e rappresenta l'unità funzionale elementare con cui il cervelletto è in grado di coordinare vari aspetti dell'attività nervosa mediante le fibre nucleari che rappresentano l'uscita del MCCN (output). Ulteriori spiegazioni nel testo.

CC= corteccia cerebellare; CP = cellula di Purkinje; CGr = cellula dei granuli; FM = fibre muscolari; FR = fibre rampicanti; NV o NC = nuclei vestibolari o cerebellari; NOI = nucleo olivare inferiore; LTD = long term depression.

Appare evidente che il sistema di controllo a circuito aperto dimostrato per il VOR e quello, con caratteristiche simili, utilizzato dagli emisferi cerebellari per controllare i movimenti volontari, necessitano di due proprietà fondamentali: a) un meccanismo di memoria per ricordare le correzioni effettuate e per potere, sulla base dell'esperienza pregressa, operare una anticipazione della correzione motoria; e b) un meccanismo di scansione temporale che permetta di regolare il tempo di inizio e la velocità di svolgimento di una risposta motoria (esatta fase del movimento oculare per compensare i movimenti della testa, esatta posizione in cui deve essere una mano al tempo giusto per afferrare un oggetto). Mentre le proprietà plastiche legate all'interazione tra fibre muscolari e rampicanti, e le modificazioni sinaptiche permanenti che ne derivano possono fornire il substrato per le proprietà di memoria, più difficile individuare il meccanismo neurale di scansione temporale.

Infatti, se è vero che pazienti con lesioni cerebellari mostrano una ridotta capacità di scansione temporale^{18 24 25 45}, i circuiti responsabili, ammesso che siano localizzati esclusivamente nel cervelletto, sono ancora ignoti. Un'ipotesi, derivata da simulazioni al computer della rete neurale cerebellare, prevede che sottogruppi di cellule di una popolazione specifica siano attivi in tempi diversi durante e dopo lo stimolo sensoriale che giunge dalla via delle fibre muschiose (segnali vestibolari durante il VOR, afferenze somatiche e propriocettive da un braccio che sta per afferrare un oggetto fermo o in movimento). Le cellule corticocerebellari più probabili candidate per questo scopo sarebbero i granuli che, grazie alla modulazione inibitoria che ricevono dalle cellule di Golgi, potrebbero costituire i gruppi attivi in tempi diversi dai quali verrebbe effettuata la scansione temporale del flusso di informazioni sulla via muschiosa. L'intervallo adatto tra stimolo e risposta cerebellare verrebbe memorizzato, grazie ai fenomeni plastici indotti dalla coincidenza con l'attivazione delle fibre rampicanti, nel momento giusto prima che si verifichi l'errore o la discrepanza tra movimento inteso e movimento effettuato (nel caso dei movimenti volontari), oppure la perdita di fase compensatoria (nel caso del VOR).

Come si dirà più avanti, la serie di aggiustamenti imputati al cervelletto può estendersi al giusto rapporto tra afferenze sensoriali e inizio di un processo cognitivo (memoria di lavoro, memoria verbale, imaging motorio, ecc), oppure all'esatta scansione delle sillabe nella vocalizzazione o al giusto allineamento e successione delle inflessioni nella prosodia durante la pronuncia di una frase, e, infine, ai più complessi processi cognitivi fino allo sviluppo del pensiero e agli stadi logici che lo sostengono.

Cervelletto e controllo del riflesso condizionato di ammiccamento

In linea con l'esistenza nella corteccia cerebellare delle proprietà plastiche e di scansione temporale a cui si è accennato sopra, è il tipo di controllo esercitato da porzioni specifiche del cervelletto nei fenomeni di apprendimento associativo alla base dei riflessi condizionati di tipo pavloviano. Il modello più studiato è il riflesso condizionato di ammiccamento (eye blink reflex) su cui la parte mediale della corteccia cerebellare esercita un controllo molto simile a quello descritto per il VOR. La chiusura riflessa della palpebra è prodotta da qualunque stimolo potenzialmente nocivo o comunque sgradito – stimolo incondizionato (SI) –, ad es., un soffio d'aria sulla cornea. Se si fa precedere lo SI da uno stimolo innocuo, per es. un breve tono, dopo un certo numero di volte lo stimolo innocuo, da solo, è capace di produrre la risposta. È divenuto uno stimolo condizionato (SC), cioè capace di condizionare il sistema a rispondere come rispondeva allo SI. È stato dimostrato che le afferenze sensoriali prodotte dallo SC arrivano al cervelletto attraverso la via muschiosa, mentre quelle prodotte dallo SI raggiungono la stessa microzona attraverso le fibre rampicanti^{33 34 46}. Se la associazione viene ripetuta, mantenendo uno specifico intervallo temporale com-

preso tra 200 e 1500 msec tra SC e SI, il circuito cerebellare prevede, che al termine dello SC ci sarà uno stimolo sgradevole e si produce la chiusura della palpebra anche in assenza dello SI. Se l'assenza dello SI perdura per un certo tempo la risposta condizionata si affievolisce e scompare, ma bastano poche prove di associazione SC + SI per riportarla al livello iniziale. La specificità del ruolo del cervelletto nella formazione della risposta condizionata è dimostrata dagli effetti di esperimenti di lesione o di inattivazione temporanea della corteccia cerebellare che aboliscono i fenomeni di apprendimento cerebellare legato al tempo e in questo caso la risposta condizionata di ammiccamento si verifica ad un intervallo fisso di default, a breve latenza (Fig. 5).

In conclusione, il ruolo del cervelletto nella produzione della risposta condizionata è basato su una forma di apprendimento associativo, guidato dall'errore (arrivo dello SI ogni volta che si presenta uno SC) e tempo dipendente (valore critico della latenza tra i due stimoli), molto simile al modello di controllo

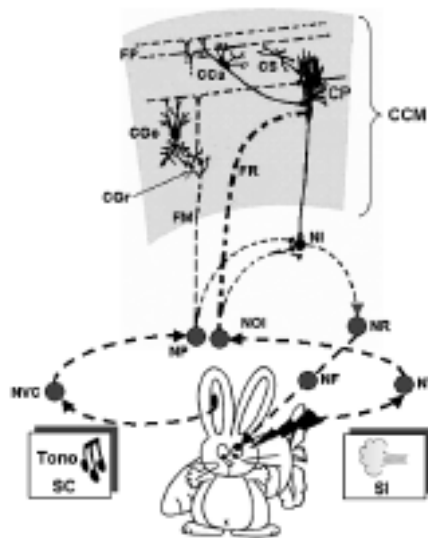


Fig. 5. Rappresentazione schematica dei circuiti neurali coinvolti nel Riflesso Condizionato di Ammiccamento (eye blink reflex).

Le linee continue rappresentano connessioni inibitorie mentre quelle tratteggiate connessioni eccitatorie. Ulteriori spiegazioni nel testo.

CCM = corteccia cerebellare mediale; CP = cellula di Purkinje; CCa = cellula dei canestri; CGr = cellula dei granuli; CS = cellula stellata superficiale; CGo = cellula di Golgi; FM = fibre muschiose; FR = fibre rampicanti; FP = fibre parallele; NP = nuclei pontini precerebellari; NI = nucleo cerebellare interposito; NOI = nucleo olivare inferiore; NVC = nucleo vestibolo-cocleare; NR = nucleo rosso; NF = nucleo del nervo facciale; NT = nucleo del trigemino; SC = stimolo condizionato; SI = stimolo incondizionato.

predittivo a circuito aperto operato dal cervelletto sul VOR e sui movimenti volontari.

Questo principio concettuale può ragionevolmente essere generalizzato per 3 ragioni:

1. la regolarità e uniformità dei circuiti cerebellari suggerisce una uniformità di funzionamento delle varie regioni corticocerebellari per i diversi scopi;
2. il risultato della computazione che porta alla risposta è indipendente dal tipo di input che arriva lungo le fibre muscolari, sia esso un tono o la posizione di un arto o i dati relativi ad un processo cognitivo, il cervelletto elaborerà questi inputs come segnali arbitrari che predicano o non predicano in modo affidabile un determinato evento. La sola condizione che viene richiesta agli inputs che giungono mediante le fibre rampicanti è quella di contenere il segnale per un aumento dell'output cerebellare in quel momento (uscita motoria verso il facciale per la chiusura delle palpebre, attivazione/inibizione dei neuroni vestibolari nel VOR, aumento dell'attenzione selettiva o attivazione di processi di integrazione sensitivo-motoria nelle funzioni cognitive, ecc.). Su questi presupposti, specie il primo, il fatto che le parti mediali del cervelletto siano dedicate ai compiti motori e quelle più laterali a compiti cognitivi si regge benissimo;
3. questo è un punto particolarmente forte ed è rappresentato dalla forte similarità tra il contributo del cervelletto all'adattamento del VOR e quello al condizionamento del riflesso di ammiccamento.

Dopo aver esaminato questi due aspetti paradigmatici del controllo cerebellare, entrambi relativi alla sfera motoria, con l'intento di illustrare i meccanismi generali su cui esso è impostato, prenderemo in rassegna alcuni significativi esempi del ruolo del cervelletto in funzioni nervose "non motorie" che propongono, come si è detto nell'introduzione, una attenta riconsiderazione dell'interpretazione funzionale di questo organo.

Il coinvolgimento del cervelletto nella discriminazione sensoriale

L'idea "rivoluzionaria" che il cervelletto controlli l'acquisizione d'informazioni sensoriali, scaturisce da osservazioni anatomiche sulla distribuzione delle afferenze dalla periferia sensoriale agli emisferi cerebellari di roditori. Il fatto che il cervelletto riceva, tramite la via delle fibre muscolari, numerose afferenze sensoriali multimodali organizzate somatotopicamente è una acquisizione antica e in linea con la necessità di un costante flusso di segnali estero- e propriocettivi che, insieme a segnali visivi e uditivi, assicura un corretto controllo dei movimenti. Tuttavia, nel 1987 Welcker^{47 48} descrisse una strana sproporzione nella distribuzione delle afferenze sensoriali al cervelletto. Infatti la massima parte delle afferenze proviene dalle regioni periorali dove si trovano le vibrisse che costituiscono le aree più sensibili in questi animali. Invece quelle pro-

venienti dagli arti, che apparentemente dovrebbero rappresentare un elemento essenziale per il controllo motorio, sono confinate in un'area molto piccola della corteccia cerebellare. Inoltre, invece di essere organizzate secondo una rappresentazione topografica della regione d'origine, le afferenze tattili al cervelletto hanno una disposizione "a mosaico" in cui aree corticocerebellari adiacenti ricevono proiezioni da parti non adiacenti del corpo secondo uno schema che è stato definito di "somatotopia frazionata", che peraltro sembra caratterizzare anche le proiezioni alla corteccia cerebellare da aree della corteccia somatosensoriale e dal collicolo superiore ²⁷.

Partendo da queste osservazioni, James Bower ^{2 3 4 14} e il suo gruppo del CalTech di Pasadena hanno formulato una suggestiva teoria che propone un inedito ruolo funzionale per il cervelletto. Infatti, sviluppando l'indagine sulla terminazione delle afferenze sensoriali nella corteccia cerebellare, si è scoperta una variante alla organizzazione classica dei circuiti cerebellari rappresentata da connessioni sinaptiche dirette con l'albero dendritico delle Cellule di Purkinje, da parte di collaterali ascendenti dell'assone delle cellule dei granuli prima che esso si divida a T per dare origine alle fibre parallele (Fig. 6).

Secondo Bower queste connessioni rappresenterebbero la sorgente principale e immediata di attivazione per il gruppo di cellule di Purkinje connesso verticalmente con il focolaio di attivazione delle cellule dei granuli da parte delle afferenze sensoriali periferiche. L'attivazione sinaptica successiva, da parte del

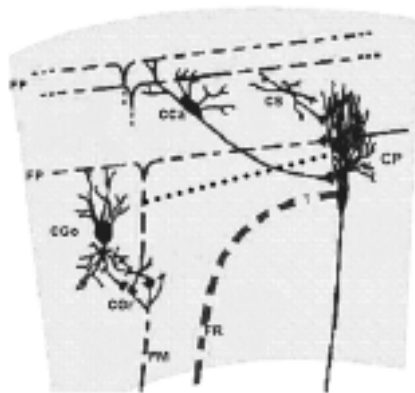


Fig. 6. Rappresentazione schematica dell'input sensoriale alla corteccia cerebellare. La linea punteggiata rappresenta le connessioni sinaptiche dirette con l'albero dendritico delle Cellule di Purkinje da parte di collaterali ascendenti dell'assone delle cellule dei granuli prima dell'origine delle fibre parallele. Ulteriori spiegazioni nel testo. Abbreviazioni: CP = cellula di Purkinje; CCa = cellula dei canestri; CGr = cellula dei granuli; CS = cellula stellata superficiale; CGo = cellula di Golgi; FM = fibre muschiose; FR = fibre rampicanti; FP = fibre parallele.

sistema delle fibre parallele e degli interneuroni corticocerebellari come le cellule stellate, avrebbe un'azione di modulazione spaziale sulla scarica dei neuroni di Purkinje regolandone l'eccitabilità a livello dell'albero dendritico. Questa organizzazione circuitale ha suggerito l'ipotesi che il cervelletto potrebbe controllare la qualità delle informazioni sensoriali tattili facendo posizionare nel modo più opportuno le superfici recettoriali sull'oggetto esplorato. Nello stesso tempo, grazie al duplice ruolo eccitatorio degli assoni delle cellule dei granuli nei confronti delle cellule di Purkinje descritto in precedenza, le informazioni provenienti da una qualsiasi superficie periferica attraverso le loro diramazioni ascendenti possono essere comparate con quelle provenienti da altre superfici attraverso le connessioni tra più cellule di Purkinje mediate dal sistema orizzontale delle fibre parallele e degli interneuroni corticocerebellari. Estendendo la situazione dal muso del ratto al cuscinetto plantare dei carnivori e ai polpastrelli delle dita dei primati e dell'uomo, si vede come lo stesso meccanismo possa essere usato in tutte le situazioni di esplorazione del mondo esterno affidate alla somatoestesia. In tutti i casi l'elaborazione cerebellare delle informazioni sensoriali è trasferita a centri motori come il nucleo del faciale del ratto o le aree corticomotoneuronali della corteccia motrice dei primati e dell'uomo per muovere con estrema finezza le superfici recettoriali nella migliore combinazione tra loro in modo da facilitare l'acquisizione dei dati sensoriali attraverso tutte le superfici coinvolte.

Una prova in favore di questo nuovo ruolo del cervelletto viene da una serie di ricerche nell'uomo in cui la risonanza magnetica funzionale (fMRI) è stata impiegata per ottenere dati sull'attività funzionale del cervelletto durante compiti motori che implicavano l'uso delle dita, scelti in modo da poter differenziare l'attività del nucleo dentato del cervelletto durante il controllo di semplici movimenti da quella presente durante il controllo delle dita usate come strumenti di acquisizione sensoriale¹⁴. La Figura 7 mostra i risultati ottenuti durante quattro compiti specifici che implicavano una discriminazione sensoriale attiva e passiva. Essi sono in linea con l'ipotesi discussa sopra, infatti il nucleo dentato mostra un aumento di attività in seguito a stimolazione tattile anche quando non ci sono evidenti movimenti delle dita (Fig. 7A); attività che aumenta ulteriormente quando si richiede al soggetto di fare una discriminazione sensoriale (Fig. 7B). La massima attivazione del dentato si osserva quando la modalità sperimentale implica la necessità di modulare attivamente l'acquisizione sensoriale attraverso movimenti delle superfici sensoriali necessari per una discriminazione più sottile (Fig. 7D). Infine, i movimenti attivi delle dita non associati ad alcun compito sensoriale non inducono una apprezzabile attività nel nucleo dentato (Fig. 7C).

Da questo punto di vista il cervelletto appare come un formidabile strumento a disposizione di tutte le strutture cerebrali perfezionandone le capacità d'elaborazione delle informazioni pur senza partecipare direttamente al processo di elaborazione. Generalizzando questo concetto, Bower arriva a suggerire "che il

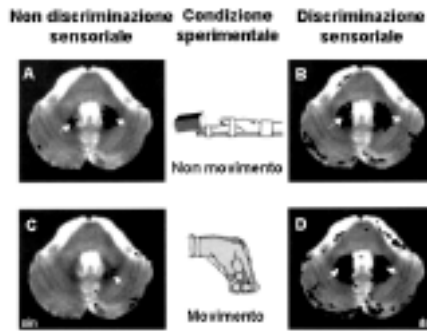


Fig. 7. Attivazione sensoriale del nucleo dentato cerebellare. Attivazioni funzionali fMRI (indicate dalle frecce bianche) del nucleo dentato associate a compiti di discriminazione e non discriminazione sensoriali. A) stimolazione sensoriale cutanea; B) discriminazione sensoriale cutanea; C) prensione di un oggetto e D) prensione e discriminazione sensoriale di un oggetto. Si veda il testo per ulteriori spiegazioni (modificata da Gao et al., 1996).

cervelletto non abbia nessuna responsabilità diretta per alcun comportamento, inclusa la coordinazione motoria e molte manifestazioni cognitive, ma che invece faciliti l'efficienza computazionale di un vasto numero di altri sistemi neurali supervisionando l'acquisizione dei dati da cui gli altri sistemi e le loro funzioni dipendono".

L'ipotesi di Bower si poggia su dati sperimentali accuratamente raccolti ed è senz'altro molto affascinante. In particolare per chi, come il riabilitatore vede in essa un'ulteriore affermazione dell'importanza di un preciso controllo delle afferenze sensoriali per una perfetta esecuzione dei movimenti. Nello stesso tempo propone una prospettiva diversa con cui dovrebbe essere valutato il ruolo del cervelletto non solo nel controllo del movimento ma anche nelle cosiddette funzioni "non motorie", sia cognitive sia affettive.

L'ipotesi di Bower potrebbe infatti spiegare anche i dati ottenuti dal gruppo di Courchesne che, nel loro insieme, depongono per una azione di facilitazione preparatoria o di "aiuto" da parte del cervelletto nei confronti delle strutture cerebrali che possono perciò affrontare meglio situazioni anticipate. Partendo da osservazioni nel ratto in cui la stimolazione elettrica del cervelletto ad un intervallo determinato, prima che all'animale venga presentato uno stimolo visivo, produce, in assenza completa di reazioni motorie, un aumento significativo della risposta evocata. Courchesne ha ipotizzato che il cervelletto possa agire favorendo una migliore focalizzazione della attenzione del cervello sugli stimoli sensoriali.

In una serie di esperimenti, utilizzando la fMRI, su soggetti umani che dovevano spostare a comando la propria attenzione da uno stimolo uditivo ad uno visivo e viceversa, si è visto che se l'intervallo tra il segnale di cambio e la pre-

sentazione delle informazioni era di poche decine di millisecondi queste venivano perse. Invece i soggetti riuscivano a trattenerle se l'intervallo era di almeno 500 millisecondi. Gli esperimenti, ripetuti su soggetti portatori di lesioni cerebellari, hanno mostrato che essi erano ancora in grado di spostare la loro attenzione selettiva da uno stimolo all'altro ma con una lentezza cinque volte maggiore rispetto ai soggetti normali. In tutti i casi non si era verificata alcuna reazione motoria. Secondo Courchesne l'azione del cervelletto va oltre lo spostamento dell'attenzione selettiva e può estendersi ad una varietà di funzioni cognitive che possono essere espletate normalmente proprio perché il cervelletto "aiuta" a preparare i sistemi pertinenti a svolgerle. In presenza di lesioni cerebellari, i soggetti molto spesso non presentano danni notevoli perché i sistemi sensoriali e cognitivi possono ancora svolgere i loro compiti. Solo utilizzando test molto selettivi si evidenzia il deficit perché ciascun sistema opera con minore efficienza e la sua flessibilità funzionale è ridotta. Lo stesso autore, sempre sulla base di studi di imaging cerebellare, suggerisce un coinvolgimento del cervelletto nell'autismo che potrebbe seguire la stessa linea di azione dimostrata per l'attenzione selettiva. Infatti, una delle ipotesi da tempo formulata sulla genesi di alcune forme di autismo nei bambini è legata ad una loro incapacità di gestire i dati sensoriali. Questi bambini spesso riferiscono che il mondo esterno è imprevedibile e troppo difficile da gestire, che si sentono sopraffatti e angosciati dal flusso di informazioni sensoriali per questo preferiscono chiudersi in un loro speciale mondo interiore staccando il contatto con l'esterno. Una disfunzione o una malformazione (ipoplasia o agenesia di lobi specifici) del cervelletto potrebbe quindi essere responsabile del controllo variabile o incoerente della acquisizione dei dati sensoriali ^{7 8}.

L'intervento del cervelletto nelle funzioni cognitive e del linguaggio

Negli anni '80, partendo dall'osservazione che nell'uomo la porzione emisferica neocerebellare presenta uno sviluppo enorme rispetto ai primati subumani, Leiner et al. ²⁹ formularono l'ipotesi che questo particolare sviluppo fosse legato al controllo di funzioni cognitive presenti solo nell'uomo, quali il linguaggio e l'attività mentale. L'ipotesi prende origine dall'esistenza di cospicue proiezioni di fibre che da numerose aree associative della corteccia frontale e prefrontale, inclusa l'area di Broca, si dirigono verso il nucleo rosso del mesencefalo. Mentre nella maggior parte dei mammiferi il nucleo rosso è parte del sistema cortico-rubro-spinale che proietta verso il midollo spinale e ha funzioni motorie nell'afferramento e nella manipolazione, nei primati e soprattutto nell'uomo questo sistema motorio è molto ridotto e si è invece sviluppata una cospicua componente cortico-rubro-olivare. Dal nucleo olivare inferiore originano le fibre rampicanti che si dirigono alle microzone corticali degli emisferi cerebellari e al nucleo dentato. Nell'uomo, inoltre, si assiste ad uno straordinario sviluppo della porzione laterale del nucleo dentato (porzione macrogirica o neo-

dentato) a cui proiettano le cellule di Purkinje della parte più laterale degli emisferi cerebellari. Le stesse aree della corteccia prefrontale, mandano una massiccia proiezione ai nuclei pontini da cui partono le fibre muschiose per gli emisferi laterali cerebellari. Studi recenti di Middleton e Strick³⁵ con l'uso di traccianti transinaptici di origine virale, hanno evidenziato una proiezione dalla parte ventrale macrogirica del nucleo dentato alla corteccia prefrontale, attraverso i nuclei mediano dorsale e ventrolaterale del talamo. Esiste quindi un circuito di controllo che collega la parte laterale degli emisferi cerebellari e del nucleo dentato con la porzione dorsale dell'area 46 e l'area 9 della corteccia prefrontale. Entrambe queste aree sono associative e sono implicate in funzioni cognitive legate al linguaggio, all'attenzione selettiva e alla memoria di lavoro. Il circuito di controllo cerebellare descritto sopra suggerisce un possibile ruolo del cervelletto nel processo di apprendimento del linguaggio in cui esso potrebbe intervenire sia negli aspetti cognitivi di scelta delle parole e della loro successione, sia negli aspetti più strettamente motori della loro articolazione. A favore di questa interpretazione sono i risultati di studi con tecniche di neuroimmagine, come la PET³⁹ che hanno mostrato attivazioni nella parte laterale dell'emisfero e del nucleo dentato durante compiti basati sulla generazione di associazioni cognitive tra parole, mentre l'attivazione si sposta nella parte più mediale dell'emisfero cerebellare e del nucleo dentato durante l'articolazione di parole. Inoltre, utilizzando più accurati sistemi d'indagine neuropsicologica in pazienti con lesioni neocerebellari, è stato possibile cogliere deficit cognitivi e del linguaggio che erano sfuggiti a precedenti studiosi della fisiopatologia cerebellare^{1 13 23 30}.

Questa breve rassegna sull'influenza del cervelletto sulle funzioni cognitive non può concludersi senza citare lo studio di Schmahmann e Sherman⁴² su un numero elevato di pazienti cerebellari in cui, mediante accurate tecniche neuropsicologiche sono stati indagati nel dettaglio gli eventuali deficit della sfera cognitiva e affettiva. Nella massima parte dei pazienti questi deficit sono presenti e si possono riassumere in: deterioramento delle capacità esecutive, depressione dell'umore, disorientamento spazio-temporale, disturbi del linguaggio, e alterazioni degli aspetti emotivi del comportamento caratterizzati da una diminuzione del tono affettivo. I sintomi sono presenti indipendentemente dalle alterazioni motorie dovute al danno cerebellare e la componente affettiva è più marcata per lesioni che interessano il verme mentre la sindrome completa è più frequente per lesioni del lobo posteriore del cervelletto. Il quadro descritto è assai consistente ed è stato definito da Schmahmann come *Sindrome Cognitivo Affettiva Cerebellare*. Il riconoscimento della eziologia cerebellare per questo tipo di patologia assume un'importanza concettuale notevole perché contrassegna definitivamente il coinvolgimento del cervelletto nella sfera cognitivo affettiva.

Considerazioni conclusive

A conclusione di questa rassegna sui molteplici aspetti della funzione cerebellare, appare opportuno riflettere sulla possibilità che un unico meccanismo neurale sia alla base della loro attuazione. Come si è detto in precedenza, l'organizzazione uniforme della corteccia cerebellare, rimasta immutata durante la filogenesi, indirizza verso l'ipotesi funzionale unitaria e indica nel microcomplesso corticonucleare il modulo elementare funzionale a cui fare riferimento (Fig. 4).

Questo modulo, formato da un piccolo gruppo di cellule corticali che fa capo alle cellule di Purkinje (la microzona), da un gruppo di cellule dei nuclei cerebellari o vestibolari e da un piccolo gruppo di neuroni del nucleo Olivare Inferiore, presenta connessioni interne organizzate in modo che il flusso principale di informazioni che giungono tramite le fibre muschiose ai neuroni nucleari cerebellari, sia modulato dal flusso collaterale inibitorio che proviene dalla microzona e che questa modulazione possa essere modificata dal segnale di errore mediato dai neuroni dell'oliva inferiore. L'adattamento guidato dall'errore della attività dei neuroni della microzona avviene al tempo giusto grazie al meccanismo di plasticità sinaptica della depressione a lungo termine. Da un punto di vista modellistico, il circuito neurale che forma il microcomplesso cortico-nucleare, possiede tutti i requisiti computazionali per elaborare segnali nervosi di qualunque tipo, in modo da estrarne eventuali discrepanze rispetto ad un modello preconstituito e in modo da produrre un segnale capace di annullare o minimizzare queste discrepanze o errori. È possibile allora pensare che questo modulo venga utilizzato per segnali nervosi che si riferiscono ad attività motorie, somatiche e viscerali, oppure a processi sensoriali, o, infine, alle più complesse attività cognitive in cui la componente sensoriale e quella motoria coesistono e formano il substrato inscindibile delle manifestazioni dell'attività mentale. Tutto questo per favorirne l'apprendimento, l'adattamento e l'ottimizzazione. In questo modo, purché siano presenti le connessioni anatomiche tra un insieme di microcomplessi corticocerebellari e le strutture cerebrali sede delle funzioni suddette, il cervelletto può, con modalità simili controllare funzioni nervose molto diverse e costituire una specie di macchina multifunzionale capace di apprendere e di assistere, mediante le sue capacità di controllo estremamente flessibili, ogni tipo di funzione, motoria, autonoma, sensoriale, cognitiva o mentale.

Riassunto

Negli ultimi 50 anni, le conoscenze sulla funzione del cervelletto si sono sviluppate seguendo varie ipotesi interpretative generate dallo sviluppo concettuale e metodologico che ha caratterizzato le neuroscienze. Al ruolo originario di struttura dedicata esclusivamente alla coordinazione dei movimenti e al con-

trollo della postura, si è aggiunto il ruolo di regolatore e di integratore delle informazioni sensoriali per il controllo di attività riflesse cutanee e propriocettive. Recentemente è stato inoltre osservato che il cervelletto gioca un ruolo nell'apprendimento delle risposte condizionate di natura aversiva.

Infine, grazie soprattutto alle varie tecniche di imaging cerebrale e alla MEG, si stanno accumulando prove sperimentali a favore di una partecipazione del cervelletto all'organizzazione e al controllo di funzioni nervose superiori inerenti alla sfera cognitiva e affettiva e di un suo intervento nell'espressione di abilità linguistiche, di memoria, di immaginazione motoria e altre funzioni definite "non motorie".

Il ruolo del cervelletto, sia per il movimento che per l'insieme di funzioni "non motorie", è sempre quello di modulatore e di coordinatore mediante un meccanismo di base che opera in tutti i circuiti cerebellari. Il cervelletto, infatti, presenta la più alta densità neuronale di tutto il sistema nervoso, riceve afferenze praticamente da ogni modalità sensoriale ed è connesso con un elevato numero di strutture nervose. Questa centralità anatomico-funzionale e la relativa semplicità del meccanismo di base lo rende particolarmente adatto all'integrazione sensorimotoria e quindi al controllo delle funzioni cognitive e affettive mediante un meccanismo del tutto sovrapponibile a quello originariamente descritto per la coordinazione motoria.

Questa rassegna, dopo aver brevemente ricapitolato l'organizzazione morfofunzionale del cervelletto, tratterà gli aspetti del controllo cerebellare che riguardano il movimento e altri rivolti a funzioni nervose "non motorie" che rappresentano la componente più recente e forse più affascinante della fisiologia di quest'organo. I meccanismi neurali operanti nella corteccia cerebellare saranno discussi alla luce dell'ipotesi che il cervelletto possiede un unico sistema di circuiti neurali con cui è in grado di controllare tutte le funzioni del sistema nervoso.

Bibliografia

- ¹ Bishop DV. *Cerebellar abnormalities in developmental dyslexia: cause, correlate or consequence?* Cortex 2002;38:491-8.
- ² Bower JM. *Control of sensory data acquisition.* Int Rev Neurobiol 1997;41:489-513.
- ³ Bower JM. *Is the cerebellum sensory for motor's sake, or motor for sensory's sake: the view from the whiskers of a rat?* Prog Brain Res 1997;114:463-96.
- ⁴ Bower JM. *The organization of cerebellar cortical circuitry revisited: implications for function.* Ann N Y Acad Sci 2002;978:135-55.
- ⁵ Boyden ES, Katoh A, Raymond JL. *Cerebellum-dependent learning: the role of multiple plasticity mechanisms.* Annu Rev Neurosci 2004;27:581-609.
- ⁶ Brooks VB. *Roles of cerebellum and basal ganglia in initiation and control of movements.* Can J Neurol Sci 1975;2:265-77.

- 7 Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. *Hypoplasia of cerebellar lobules VI and VII in infantile autism*. N Engl J Med 1988;318:1349-54.
- 8 Courchesne E, Townsend J, Akshoomoff NA, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Lincoln AJ et al. *Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients*. Behav Neurosci 1994;108:48-65.
- 9 Devor A. *The great gate: control of sensory information flow to the cerebellum*. Cerebellum 2002;1:27-34.
- 10 Dow RS. *The evolution and anatomy of the cerebellum*. Biol Rev 1942;17:179-220.
- 11 Dow RS, Moruzzi G. *The Physiology and Pathology of the Cerebellum*. Minneapolis: University of Minnesota Press 1958.
- 12 Eccles JC, Ito M, Szentagothai J. *The Cerebellum as a Neuronal Machine*. New York/Heidelberg: Springer-Verlag 1967.
- 13 Fiez JA, Raichle ME. *Linguistic processing*. In: Schmahmann JD, ed. *The Cerebellum and Cognition*. International Review of Neurobiology 1997;41:233-54.
- 14 Gao JH, Parson LM, Bower JM, Xiong J, Li J, Fox PT. *Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control*. Science 1996;272:545-7.
- 15 Ghelarducci B, Sebastiani L. *Classical heart rate conditioning and affective behavior: the role of the cerebellar vermis*. Arch Ital Biol 1997;135:369-84.
- 16 Ghelarducci B, Gemignani A. *Le funzioni "non motorie" del cervelletto: storia nuova o evoluzione di un vecchio concetto?* Riabil Apprend 1998;1:1-17.
- 17 Ghelarducci B, Gemignani A, Sebastiani L. *Meccanismi di controllo cerebellare: dal movimento alla dismetria del pensiero*. In: Il cervelletto dalle funzioni cognitive alla psicopatologia. Firenze: SEE Editrice 2000, pp. 15-33.
- 18 Harrington DL, Lee RR, Boyd LA, Rapcsak SZ, Knight RT. *Does the representation of time depend on the cerebellum? Effect of cerebellar stroke*. Brain 2004;127:561-74.
- 19 Ito M. *Experimental verification of Marr-Albus plasticity assumption for the cerebellum*. Acta Biol Acc Sci Hung 1982;33:189-99.
- 20 Ito M. *Long term depression*. Ann Neurosci 1989;12:85-102.
- 21 Ito M. *The cellular basis of cerebellar plasticity*. Curr Opin Neurobiol 1991;1:616-20.
- 22 Ito M. *Cerebellar learning in the vestibulo-ocular reflex*. Trends Cogn Sci 1998;2:313-21.
- 23 Ito M. *Bases and implications of learning in the cerebellum – adaptive control and internal model mechanism*. Prog Brain Res 2005;148:95-109.
- 24 Ivry RB, Spencer RMC, Zelaznik HN, Diedrichsen J. *The cerebellum and event timing*. Ann N Y Acad Sci 2002;978:302-17.
- 25 Ivry RB, Spencer RMC. *The neural representation of time*. Curr Opin Neurobiol 2004;14:225-32.
- 26 Jueptner M, Ottinger S, Fellows SJ, Adamschewski J, Flerich L, Muller SP, et al. *The relevance of sensory input for the cerebellar control of movements*. Neuroimage 1997;5:41-8.
- 27 Kassel J. *Superior colliculus projections to tactile areas of rat cerebellar hemispheres*. Brain Res 1980;202:291-305.
- 28 Kawato M, Gomi H. *The cerebellum and VOR/OKR learning models*. Trends Neurosci 1992;15:445-53.
- 29 Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. *Does the cerebellum contribute to mental skills?* Behav Neurosci 1986;100:443-54.
- 30 Leiner HC, Leiner A L, Dow RS. *Cognitive and language functions of the human cerebellum*. Trends Neurosci 1993;16:444-7.
- 31 Luciani L. *Il cervelletto: nuovi studi di fisiologia normale e patologica*. Firenze: Le Monnier 1891.
- 32 Marr D. *A theory of cerebellar cortex*. J Physiol (Lond.) 1969;202:437-70.
- 33 Mauk MD, Steinmetz JE, Thompson RF. *Classical conditioning using stimulation of the inferior olive as the unconditioned stimulus*. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:5349-53.
- 34 McCormick DA, Thompson RF. *Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response*. Science 1984;223:296-9.

- ³⁵ Middleton FA, Strick PL. *Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate*. J Neurosci 2001;21:700-12.
- ³⁶ Miles FA, Lisberger SG. *Plasticity in the vestibulo-ocular reflex: a new hypothesis*. Ann Rev Neurosci 1981;4:273-99.
- ³⁷ Ohyama T, Nores WL, Murphy M, Mauk MD. *What the cerebellum computes*. Trends Neurosci 2003;26:222-7.
- ³⁸ Oscarsson O. *Functional units of the cerebellum-sagittal zones and microzones*. Trends Neurosci 1979;2:143-5.
- ³⁹ Petersen SE, Fiez JA. *The processing of single words studied with positron emission tomography*. Ann Rev Neurosci 1993;16:509-30.
- ⁴⁰ Raymond JL, Lisberger SG. *Neural learning rules for the vestibulo-ocular reflex*. J Neurosci 1998;18:9112-29.
- ⁴¹ Robleto K, Poulos AM, Thompson RF. *Brain mechanisms of extinction of the classically conditioned eyeblink response*. Learn Mem 2004;11:517-24.
- ⁴² Schmahmann JD, Sherman JC. *The cerebellar cognitive affective syndrome*. Brain 1998;121:561-79.
- ⁴³ Schmahmann JD, Caplan D. *Cognition, emotion and the cerebellum*. Brain 2006;129:290-2.
- ⁴⁴ Schutter DJ, van Honk J. *The cerebellum on the rise in human emotion*. Cerebellum 2005;4:290-4.
- ⁴⁵ Spencer RMC, Zelaznik HN, Diedrichsen J, Ivry RB. *Disrupted timing of discontinuous movements by cerebellar lesions*. Science 2003;300:1437-9.
- ⁴⁶ Steinmetz JE, Lavond DG, Thompson RF. *Classical conditioning in rabbits using pontine nucleus stimulation as a conditioned stimulus and inferior olive stimulation as an unconditioned stimulus*. Synapse 1989;3:225-33.
- ⁴⁷ Welcker W. *Spatial organization of somatosensory projections to granule cell cerebellar cortex: functional and connectional implications of fractured somatotopy (summary of Wisconsin studies)*. In: JS King, ed. *New Concept in Cerebellar Neurophysiology*. New York: AR Liss 1987:239-80.
- ⁴⁸ Welker W, Blair C, Shambes GM. *Somatosensory projections of cerebellar granule cell layer of giant bushbaby, Galago crassicaudatus*. Brain Behav Evol 1988;31:150-60.