

Suzete Nascimento Farias da Guarda

**Excitabilidade do córtex motor em  
indivíduos com infarto  
cerebelar na fase crônica e em controles  
saudáveis**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutor em Ciências**

**Programa de: Neurologia  
Orientadora: Profa. Dra. Adriana Bastos Conforto**

**São Paulo  
2013**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Farias da Guarda, Suzete Nascimento

Excitabilidade do córtex motor em indivíduos com infarto cerebelar na fase crônica e em controles saudáveis / Suzete Nascimento Farias da Guarda. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Neurologia.

Orientadora: Adriana Bastos Conforto.

Descritores: 1.Cerebelo 2.Estimulação magnética transcraniana 3.Acidente vascular cerebral

USP/FM/DBD-188/13

***Aos meus pais, Fátima e Ariosto, e ao meu marido, Alan***

# AGRADECIMENTOS

*Ao meu pai e maior recrutador de voluntários do laboratório de Neuroestimulação, pelo apoio incondicional. Ele não mediu esforços para tornar este estudo viável.*

*À minha mãe, cuja participação foi crucial para a concretização deste trabalho.*

*Ao meu marido, pelo constante estímulo e por compreender carinhosamente todos os períodos de ausência, mesmo quando eu estava em casa.*

*À Profa. Dra. Adriana, minha orientadora, meus especiais agradecimentos pela extrema dedicação, pela oportunidade, pelos ensinamentos e pelos exemplos de postura na ciência, na ética e na vida.*

*Ao Prof. Dr. Paulo Marchiori, pelo estímulo constante ao meu interesse por Neurologia e pelo apoio para a realização deste trabalho.*

*À Divisão de Clínica Neurológica, por minha formação.*

*À Dra. Samira Apóstolos, pelos ensinamentos e por me acolher durante todos esses anos.*

*Ao Prof. Dr. Jamary Oliveira Filho e aos colegas do Hospital Espanhol, que possibilitaram e entenderam minhas constantes viagens a São Paulo. Sem o apoio deles eu não teria como completar meus experimentos.*

*A meus familiares, pela paciência.*

*Às minhas queridas amigas, por se manterem sempre presentes, mesmo durante os anos em que fiquei distante.*

*Aos colegas do Laboratório de Neuroestimulação, pelo apoio e companheirismo.*

*A Reiko Uchizono, Sueli Martins, Alair M. S. Silva, Elizabeth Lauritano, Cecília Milani, Erli V. Soares Jr., Vera L. Pereira, Valdenira S. Silva e Vanessa Ramos, pela amizade e paciência.*

*Aos pacientes e voluntários saudáveis que participaram dos experimentos; sem eles, este trabalho não teria sido possível.*

## NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	OBJETIVO	7
3.	REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1.	Anatomia, fisiologia e fisiopatologia do cerebelo	10
3.2.	Estimulação magnética transcraniana	22
3.3.	Avaliação de excitabilidade cortical em animais e modelos experimentais de lesão cerebelar	33
3.4.	Estimulação magnética transcraniana em humanos com lesões cerebelares	33
3.5.	Díáskise cerebelar e díáskise cerebelar cruzada	34
3.6.	Estimulação magnética transcraniana em acidentes vasculares encefálicos cerebelares	35
3.7.	Considerações finais	36
4.	MÉTODOS	37
4.1.	Crítérios de seleção e constituição das amostras	38
4.2.	Técnica de estimulação magnética transcraniana	43
4.3.	Investigação da hipótese	48

4.4. Estatística	50
5. RESULTADOS	51
5.1. Características das amostras	52
5.2. Avaliação da excitabilidade cortical	55
6. DISCUSSÃO	61
6.1. Características das amostras	62
6.2. Avaliação da excitabilidade cortical	63
6.3. Limitações	70
6.4. Considerações finais	71
7. CONCLUSÕES	72
8. ANEXOS	75
9. REFERÊNCIAS	92
Apêndice	



## Lista de abreviaturas e símbolos

AVE: acidente vascular encefálico

NIH: National Institutes of Health

PEM: potencial evocado motor

ms: milissegundos

V: volt

$\mu$ V: microvolt

mV: milivolt

Hz: hertz

KHz: quilo-hertz

## Lista de figuras

Figura 1	–	Estimulação magnética transcraniana – princípios	3
Figura 2	–	Visão súpero-dorsal do cerebelo	11
Figura 3	–	Visão ventral do cerebelo	11
Figura 4	–	Divisões do cerebelo	12
Figura 5	–	Diagrama esquemático do córtex cerebelar	13
Figura 6	–	Corte sagital do cerebelo	14
Figura 7	–	Corte axial do cerebelo I	15
Figura 8	–	Corte axial do cerebelo II	16
Figura 9	–	Corte axial do cerebelo III	16
Figura 10	–	Corte axial do cerebelo IV	17
Figura 11	–	Diagrama esquemático dos módulos cerebelares e suas conexões	19
Figura 12	–	Modelo interno de controle motor	22
Figura 13	–	Mecanismo de ação do estimulador magnético	23
Figura 14	–	Representação esquemática da estimulação direta e indireta da via piramidal	26
Figura 15	–	Bobina em forma de oito	27
Figura 16	–	Campo elétrico induzido pela bobina em forma de oito e pela bobina circular	27
Figura 17	–	Medidas de excitabilidade cortical	31
Figura 18	–	Seleção dos indivíduos com infarto cerebelar participantes da pesquisa	52

Figura 19 –	Infartos cerebelares	54
Figura 20 –	Assimetria da inibição intracortical	60

## Lista de tabelas

Tabela 1	–	Características dos indivíduos com infarto cerebelar	53
Tabela 2	–	Características dos indivíduos saudáveis	54
Tabela 3	–	Excitabilidade do córtex motor dos indivíduos com infarto cerebelar e dos saudáveis: limiar motor de repouso, facilitação intracortical, e estímulo teste	55
Tabela 4	–	Razões entre as medidas de excitabilidade cortical no córtex motor contralateral e no córtex motor ipsilateral ao hemisfério cerebelar acometido nos indivíduos com infarto cerebelar e nos saudáveis	56
Tabela 5	–	Inibição intracortical nos dois hemisférios cerebrais nos indivíduos com infarto cerebelar e nos saudáveis	57
Tabela 6	–	Razões entre as amplitudes dos potenciais evocados motores e as ondas M (PEM/M%) em diferentes intensidades de estímulos no córtex motor ipsilateral e contralateral aos infartos cerebelares nos indivíduos com infarto cerebelar e nos saudáveis	91

## Resumo

Farias da Guarda SN. *Excitabilidade do córtex motor em indivíduos com infarto cerebelar na fase crônica e em controles saudáveis* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

**INTRODUÇÃO:** Há evidências de modulação da excitabilidade do córtex motor por informações cerebelares, em animais e humanos. O objetivo deste estudo foi comparar a assimetria inter-hemisférica de excitabilidade cortical entre indivíduos com infarto cerebelar na fase crônica e controles saudáveis, através de estimulação magnética transcraniana. **MÉTODOS:** Foram incluídos sete indivíduos com infarto cerebelar (> 4 meses pós-infarto) e sete controles saudáveis. Cada participante foi submetido a uma sessão de estimulação magnética transcraniana do córtex motor no hemisfério direito e no hemisfério esquerdo, para a realização de medidas de excitabilidade e a determinação de assimetrias entre os hemisférios cerebrais. Os seguintes parâmetros de excitabilidade cortical foram avaliados: limiar motor de repouso, facilitação intracortical, inibição intracortical, relação entre amplitudes de potenciais evocados motores e amplitudes de ondas M, com intensidade de estimulação correspondendo ao limiar motor de repouso, a 130% do limiar motor de repouso, e a 100% da capacidade máxima do estimulador. **RESULTADOS:** Houve diferença significativa na assimetria inter-hemisférica da inibição intracortical entre os grupos (teste de Mann-Whitney,  $p=0,048$ ). Em todos os indivíduos com infartos cerebelares, a inibição intracortical foi menor no córtex motor primário contralateral ao infarto cerebelar, em comparação ao córtex motor ipsilateral. Houve ainda correlação significativa entre o tempo de ocorrência do infarto cerebelar e a assimetria da inibição intracortical ( $r=0,91$ ,  $p=0,004$ ). Os demais parâmetros avaliados não apresentaram diferença significativa entre os dois hemisférios em ambos os grupos. **CONCLUSÕES:** Estes resultados indicam que, em indivíduos com infarto cerebelar na fase crônica, ocorre desinibição do córtex motor contralateral. Avaliados em conjunto com estudos realizados em indivíduos com infartos cerebelares na fase subaguda, apoiam a hipótese de que alterações na inibição intracortical passam por modificações dinâmicas em diversas fases após um infarto cerebelar.

Descritores: Cerebelo; Estimulação magnética transcraniana; Acidente vascular cerebral.

## Summary

Farias da Guarda SN. *Asymmetry in cortical excitability of patients with cerebellar infarcts and healthy subjects* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

**INTRODUCTION:** There is evidence of modulation of excitability of the motor cortex by cerebellar and somatosensory input in animals and humans. The goal of this study was to compare the inter-hemispheric asymmetry of cortical excitability in humans with cerebellar infarcts and healthy controls. **METHODS:** In order to evaluate inter-hemispheric asymmetry, seven individuals with cerebellar infarcts (> 4 months post-infarct) and seven healthy subjects were evaluated. There were no significant differences in age or gender between the groups. Each participant was submitted to one session of transcranial magnetic stimulation of the motor cortex of the right and left hemispheres, to determine asymmetries in excitability between the cerebral hemispheres. The following parameters of cortical excitability were evaluated: resting motor threshold, intracortical facilitation, intracortical inhibition, the relationship between motor evoked potential amplitudes and M-wave amplitudes. Three stimulation intensities were used: resting motor threshold, 130% of the resting motor threshold, and the stimulator's maximum output. **RESULTS:** There was a significant difference in inter-hemispheric asymmetry of intracortical inhibition between the groups (Mann-Whitney test,  $p=0.048$ ). For all individuals with cerebellar infarcts, intracortical inhibition was lower in the primary motor cortex contralateral to the cerebellar infarction, compared to the ipsilateral motor cortex. There was also a significant correlation between the time elapsed since the cerebellar infarction and asymmetry of intracortical inhibition ( $r=0.91$ ,  $p=0.004$ ). The other variables evaluated were not significantly different between the two hemispheres in either group. **CONCLUSIONS:** These results indicate that disinhibition of the contralateral motor cortex occurs in individuals with chronic cerebellar infarcts. Taken together with studies performed in individuals with cerebellar infarcts in the subacute phase, these results support the hypothesis that changes in intracortical inhibition undergo dynamic changes over time, after a cerebellar infarct.

Descriptors: Cerebellum; Transcranial magnetic stimulation; Stroke.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

O cerebelo recebe aferências do córtex motor primário contralateral do córtex sensitivo e da medula espinal<sup>1</sup>. Essas informações aferentes são integradas e processadas no cerebelo, e projetadas para o córtex motor do hemisfério contralateral através da via dentato-tálamo-cortical, exercendo efeito facilitatório sobre a excitabilidade cortical<sup>1</sup>.

Experimentos com animais demonstraram que os núcleos cerebelares profundos, em especial o interpósito e o denteado, exercem uma influência de facilitação tônica sobre o córtex motor (Luciani\* apud Liepert<sup>2</sup>). Além disso, o aumento de atividade nestes núcleos se associa ao aumento da frequência de disparos em neurônios do córtex motor antes do início dos movimentos.

Portanto, após uma lesão que acometa os núcleos profundos do cerebelo, espera-se que a influência facilitatória exercida por eles sobre o córtex motor contralateral deixe de ocorrer. Conseqüentemente, espera-se que haja diminuição da excitabilidade do córtex motor.

Em humanos, evidências da relação entre o cerebelo e o córtex motor foram obtidas através de estudos de neuroimagem funcional. Em acidentes vasculares encefálicos (AVEs) supratentoriais, foram observadas alterações no funcionamento do hemisfério cerebelar contralateral ao hemisfério cerebral acometido, fenômeno conhecido como diáskise cerebelar cruzada.

---

\* Luciani L. *Il cervelletto: nuove studi di fisiologia normale e patologica*. Firenze: Le Monnier, 1891.



Nos indivíduos com AVEs cerebelares, foi documentada redução do fluxo sanguíneo no hemisfério cerebral contralateral, principalmente no lobo frontal e no núcleo lentiforme. É a diáspise cerebelar reversa<sup>3,4</sup>.

Além de exames de neuroimagem funcional, outra técnica empregada para a investigação não invasiva do funcionamento do sistema nervoso central em humanos é a estimulação magnética transcraniana (Figura 1).

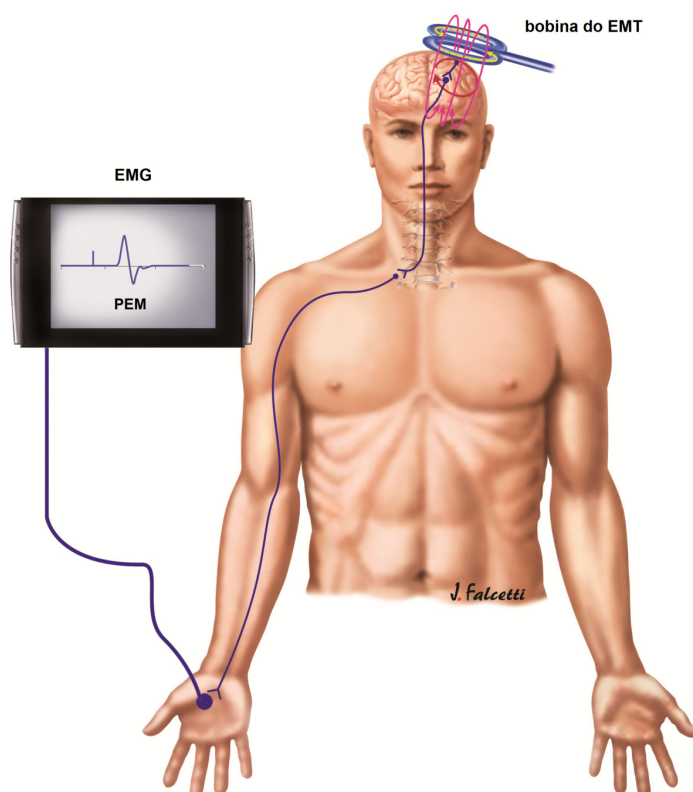


Figura 1 – Estimulação magnética transcraniana - princípios. Uma corrente elétrica passa pela bobina do estimulador (em amarelo) resultando em um campo magnético perpendicular à bobina (em rosa) que induz um campo elétrico (em vermelho). A excitação de interneurônios no córtex motor (em azul) leva à despolarização dos axônios no trato corticospinal e à ativação das unidades motoras na medula espinal. Potenciais evocados motores são registrados nos músculos contralaterais ao hemisfério estimulado. EMG: eletromiógrafo, PEM: potencial evocado motor, EMT: equipamento de estimulação magnética transcraniana.

Na estimulação magnética transcraniana, um pulso de corrente elétrica passa rapidamente por uma bobina, sendo repetido após intervalos variáveis

de alguns segundos. A mudança rápida do campo elétrico pela passagem da corrente promove a indução de um campo magnético, com linhas de fluxo perpendiculares à bobina. A mudança rápida na intensidade do campo magnético promove, dentro do crânio, a indução de um novo campo elétrico, perpendicular ao campo magnético. Desta forma, são geradas correntes elétricas no córtex cerebral, e os efeitos decorrentes da estimulação vão depender da região estimulada. Quando o córtex motor é estimulado, ocorre ativação preferencial de interneurônios que se projetam para os neurônios piramidais. Ocorre então a despolarização destes neurônios e a condução do impulso nervoso pelo trato corticospinal, levando à excitação de motoneurônios espinais e de fibras musculares por eles inervadas. Através de eletrodos de superfície colocados sobre músculos contralaterais ao hemisfério estimulado, é possível registrar o potencial evocado motor que representa a ativação de fibras musculares das unidades motoras estimuladas<sup>5,6</sup>.

A estimulação magnética transcraniana pode ser empregada para investigar mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos, ou para modificar a excitabilidade cortical<sup>6</sup>. Entre as medidas que podem ser realizadas para a avaliação da excitabilidade do córtex motor, temos:

- Limiar motor, definido como a mínima intensidade de estimulação (medida com resolução de 1% da capacidade máxima do estimulador) necessária para evocar potenciais motores com amplitude  $\geq 50 \mu\text{V}$  após, pelo menos, 50% de estímulos consecutivos<sup>7</sup>. O limiar depende da excitabilidade da via

motora: córtex cerebral, trato corticospinal, motoneurônios medulares, junção neuromuscular e fibras musculares<sup>8</sup>.

- Amplitudes de potenciais evocados motores a diferentes intensidades de estimulação. A amplitude do potencial evocado motor depende da atividade de motoneurônios corticais e medulares. Em condições normais, quanto maior a intensidade de estimulação, maior o número de neurônios ativados e, conseqüentemente, maior a amplitude do potencial evocado<sup>9</sup>.

- Inibição e facilitação intracorticais após administração de pares de pulsos. Acredita-se que reflitam funções em interneurônios excitatórios e inibitórios, com uma possível contribuição espinal na facilitação<sup>10,11</sup>.

Em indivíduos saudáveis, o limiar motor de repouso, assim como a inibição e a facilitação intracorticais são simétricos, quando comparados nos dois hemisférios cerebrais<sup>12,13,14</sup>. Em indivíduos hemiparéticos, na fase subaguda após AVE acometendo a via corticospinal em um hemisfério cerebral, são observadas assimetrias inter-hemisféricas em medidas de excitabilidade cortical<sup>13</sup>. Ocorre aumento do limiar e diminuição da amplitude de potenciais evocados motores no córtex motor ipsilateral à lesão, quando comparado ao córtex contralateral, nas primeiras semanas após o AVE. Nos meses seguintes à lesão, a excitabilidade tende a voltar ao normal<sup>15</sup>.

Mudanças na excitabilidade cortical avaliada por estimulação magnética transcraniana também foram descritas após infarto cerebelar unilateral. Nas primeiras duas semanas, ocorre aumento na inibição

intracortical, e diminuição da facilitação intracortical no córtex motor contralateral ao AVE cerebelar, em relação ao córtex motor ipsilateral<sup>16</sup>.

Estas alterações de excitabilidade podem ser explicadas pela diminuição de atividade da via dentato-tálamo-cortical após o infarto cerebelar. A falta do efeito facilitatório desta via sobre o córtex motor contralateral resultaria em maior inibição, e menor facilitação intracortical. É possível que, da mesma forma como descrito no AVE, comprometendo um hemisfério cerebral, a hipoexcitabilidade cortical presente nas primeiras semanas após o AVE de cerebelo fosse revertida ou tendesse a se normalizar, em uma fase posterior. Até o presente estudo, esta questão permanecia em aberto.

## 2. OBJETIVO

## 2. OBJETIVO

Comparar a simetria em excitabilidade do córtex motor em indivíduos com infarto cerebelar unilateral na fase crônica e em controles saudáveis, mediante as seguintes medidas de estimulação magnética transcraniana:

- Limiar motor
  
- Inibição e facilitação intracortical
  
- Relação entre amplitudes de potenciais evocados motores e ondas M.

# 3. REVISÃO DA LITERATURA

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1. Anatomia, fisiologia e fisiopatologia do cerebelo**

##### **3.1.1. Anatomia macroscópica do cerebelo**

O cerebelo se localiza na fossa posterior, dorsalmente à ponte e ao bulbo. Liga-se à medula espinal e ao bulbo pelo pedúnculo cerebelar inferior, à ponte pelo pedúnculo cerebelar médio e ao mesencéfalo pelo pedúnculo cerebelar superior<sup>17,18</sup>.

O cerebelo é constituído de uma porção mediana, o vérmis, ligado aos hemisférios cerebelares, localizados lateralmente, e ao lobo floculonodular, situado na porção inferior. Sua superfície apresenta sulcos que delimitam as folhas do cerebelo. Existem sulcos mais profundos, denominados fissuras, que determinam os lobos e lóbulos. O cerebelo é dividido em três lobos: o anterior, o posterior e o lobo floculonodular. Por sua vez, os lobos se subdividem em dez lóbulos.

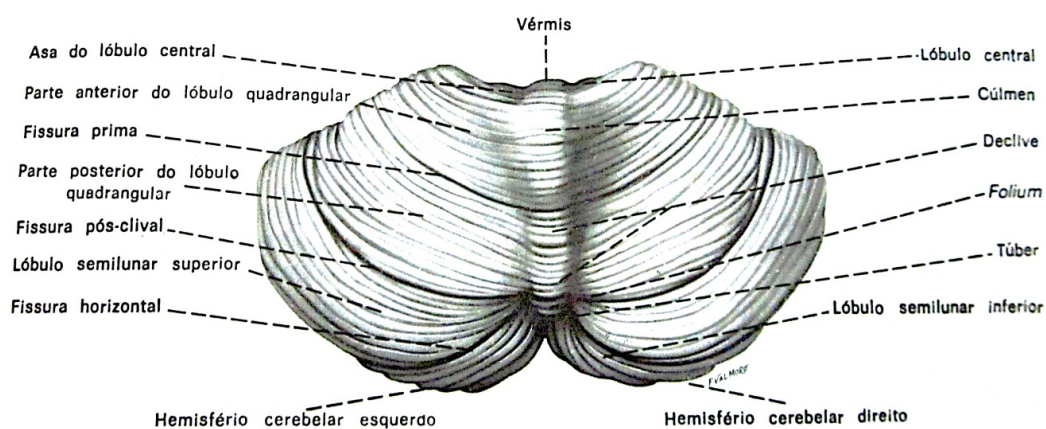
O cerebelo também pode ser classificado filogeneticamente em: arquicerebelo, paleocerebelo e neocerebelo.

O arquicerebelo é a porção mais antiga, formada pelo lobo floculonodular e pela língula. É relacionado com a motricidade ocular, a movimentação da cabeça, a postura e o equilíbrio através de conexões com os núcleos vestibulares.

O paleocerebelo recebe informações da medula espinal e tem papel na

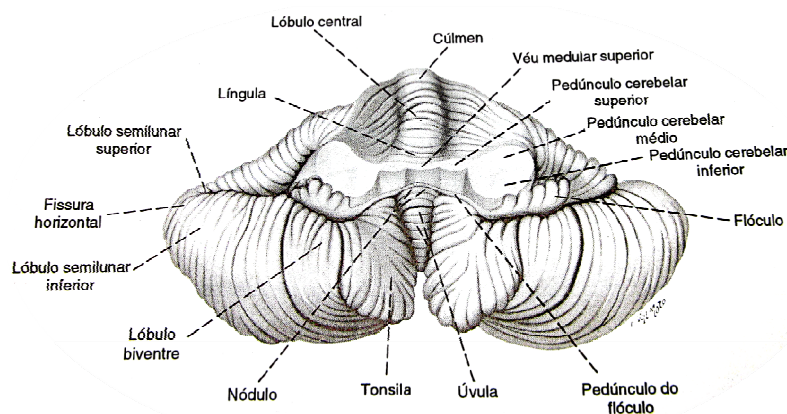


coordenação apendicular proximal. É formado pela porção superior do vérmis e por dois lóbulos do lobo posterior, a pirâmide e a úvula. O neocerebelo é o mais recente filogeneticamente. Tem conexões com o córtex cerebral e é responsável pela coordenação apendicular distal, além de participar do planejamento motor. É formado pelo restante dos lobos anterior e posterior<sup>1,17,18</sup> (Figuras 2 a 4).



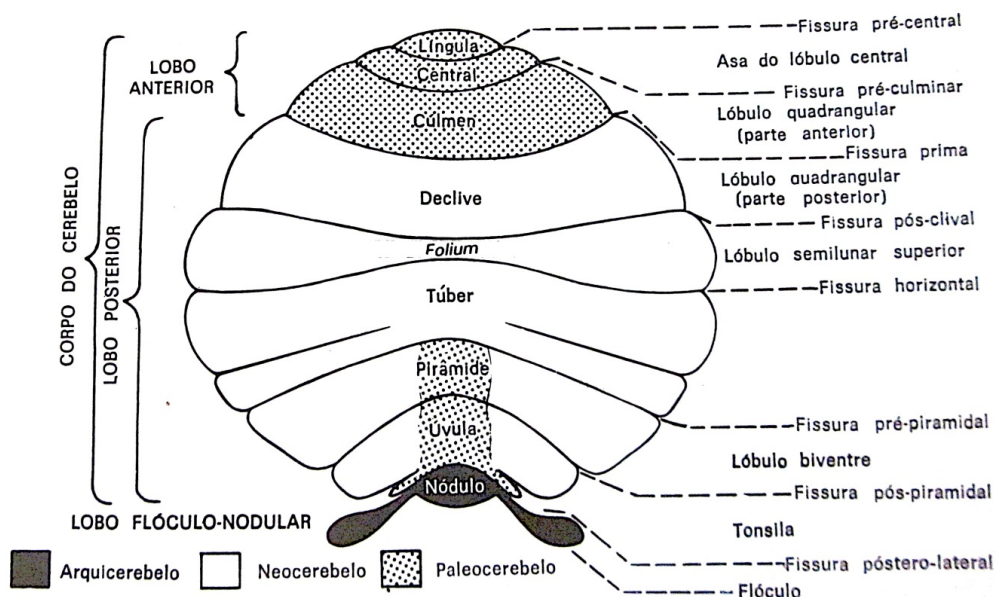
FONTE: Adaptado de Machado A, 1993<sup>17</sup>.

Figura 2 – Visão súpero-dorsal do cerebelo



FONTE: Adaptado de Machado A, 1993<sup>17</sup>.

Figura 3 – Visão ventral do cerebelo



FONTE: Adaptado de Machado A, 1993<sup>17</sup>.

Figura 4 – Divisões do cerebelo

O cerebelo, à semelhança do cérebro, apresenta somatotopia, com homúnculos nos lobos anteriores e posteriores dos hemisférios cerebelares. Essa somatotopia tem sido documentada desde a década de 1970, em estudos em animais (Shambes, 1978\*\* apud Bower<sup>19</sup>) e, mais recentemente, em humanos, através de estudos com ressonância magnética funcional, que registram ativação em áreas específicas do cerebelo durante a realização de determinadas tarefas. A representação no cerebelo do movimento de pinça da mão e de flexão e extensão dos pés, por exemplo, é evidenciada principalmente nos lobos anterior e posterior do hemisfério cerebelar ipsilateral<sup>20,21</sup>.

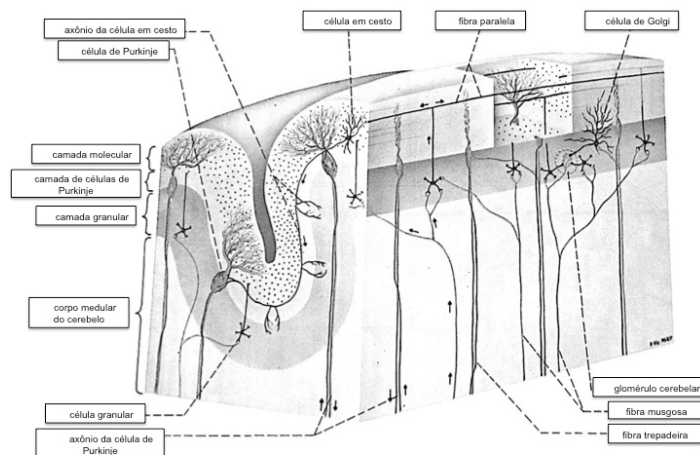
### 3.1.2. Estrutura do cerebelo e circuito cerebelar básico

O cerebelo é constituído de substância branca envolta por uma camada de substância cinzenta, o córtex cerebelar. O córtex, por sua vez, é dividido em três camadas: molecular, de células de Purkinje e granular. Os dendritos

\*\* Shambes, GM, Gibson JM, Welker W. Brain Behav Evol. 1978;15:94-140.

das células de Purkinje se localizam na camada molecular enquanto seus axônios projetam-se para a substância branca, terminando nos núcleos cerebelares profundos, onde exercem ação inibitória. São as únicas fibras eferentes do córtex cerebelar.

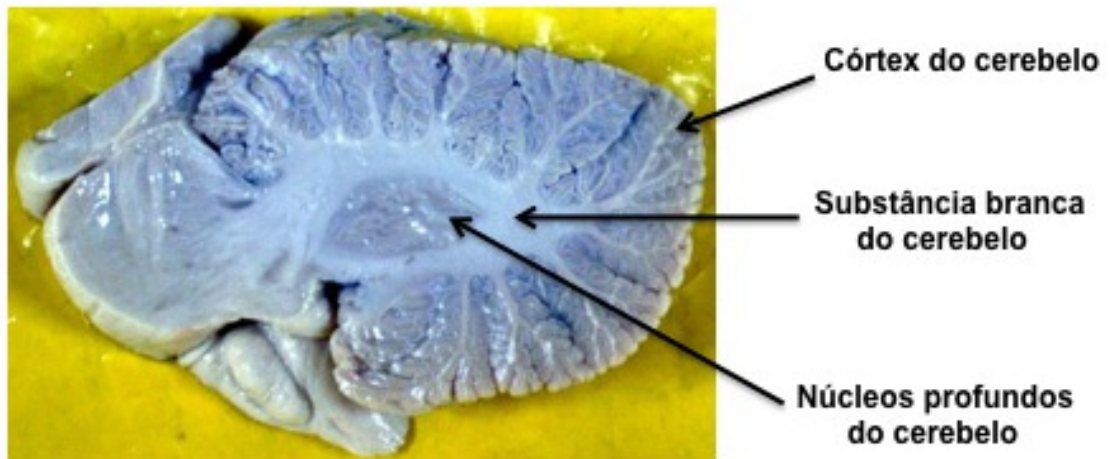
A camada granular contém as chamadas células granulares, as células de Lugaro e as células de Golgi. Os axônios das células granulares atravessam a camada das células de Purkinje e, ao chegar à camada molecular, se bifurcam em T, constituindo as fibras paralelas. Essas fibras fazem sinapse com os dendritos das células de Purkinje<sup>17,18</sup> (Figura 5).



FONTE: Adaptado de Machado A, 1993<sup>17</sup>.

Figura 5 – Diagrama esquemático do córtex cerebelar

Na substância branca encontram-se os núcleos profundos do cerebelo: denteado, emboliforme, globoso e fastigial. Esses núcleos recebem as aferências das células de Purkinje, e neles se originam as vias eferentes do cerebelo (Figura 6).



FONTE: [www.neuroanatomia.ufba.br](http://www.neuroanatomia.ufba.br)

Figura 6 – Corte sagital do cerebelo. Podem-se diferenciar o córtex cerebelar, a substância branca e os núcleos profundos do cerebelo nela contidos.

As seguintes aferências chegam ao cerebelo: fibras trepadeiras, musgosas, fibras colinérgicas e monoaminérgicas.

As fibras trepadeiras vêm do complexo olivar inferior e têm ação excitatória sobre as células de Purkinje.

As fibras musgosas têm origem na medula espinal, nos núcleos vestibulares e nos núcleos pontinos. Elas penetram no cerebelo e fazem sinapse excitatória nos núcleos centrais do cerebelo. De lá, seguem até a camada granular, se ramificam e fazem sinapses excitatórias com as células granulares. As células granulares, por sua vez, se ligam às células de Purkinje que exercem ação inibitória sob os núcleos profundos, constituindo o circuito cerebelar básico (Figura 5).

### 3.1.3. Territórios vasculares do cerebelo

O cerebelo é irrigado por três artérias: a artéria cerebelar superior, a artéria cerebelar inferior posterior e a artéria cerebelar inferior anterior. A artéria cerebelar inferior posterior dá origem a dois ramos que irrigam o vérmis e as regiões inferiores e posteriores dos hemisférios cerebelares. A artéria cerebelar inferior anterior irriga a região anterior, superior e inferior dos lóbulos semilunares, o flóculo, e o pedúnculo cerebelar médio. A artéria cerebelar superior divide-se em ramos medial e lateral e irriga a metade superior do hemisfério cerebelar, o vérmis e o núcleo denteado. As três artérias cerebelares irrigam parte do tronco encefálico. (Figuras 7 a 10)<sup>22</sup>.

O núcleo denteado recebe irrigação não somente da artéria cerebelar superior, mas pode também receber ramos da artéria cerebelar inferior posterior e da artéria cerebelar inferior anterior (Figura 8)<sup>22,23</sup>.

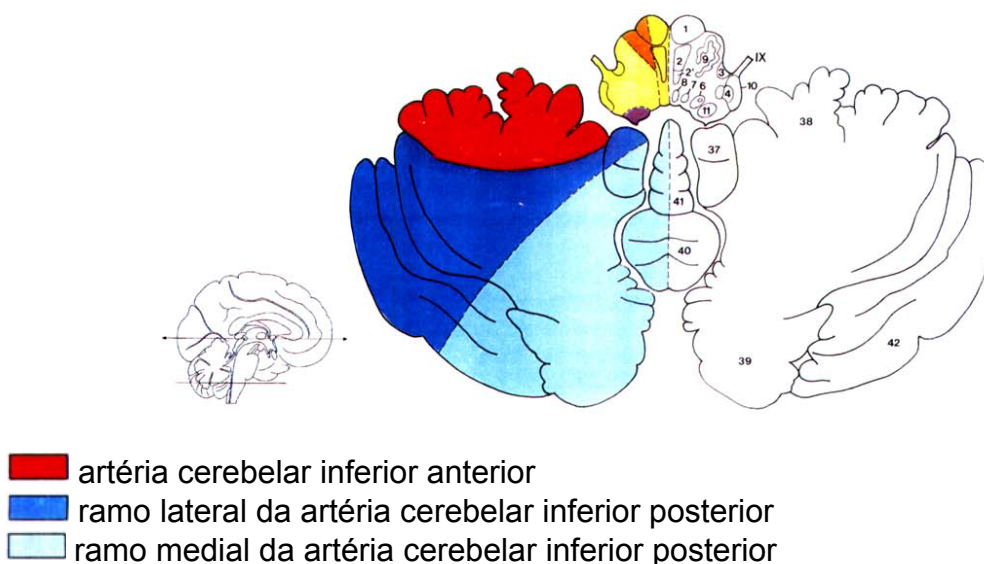
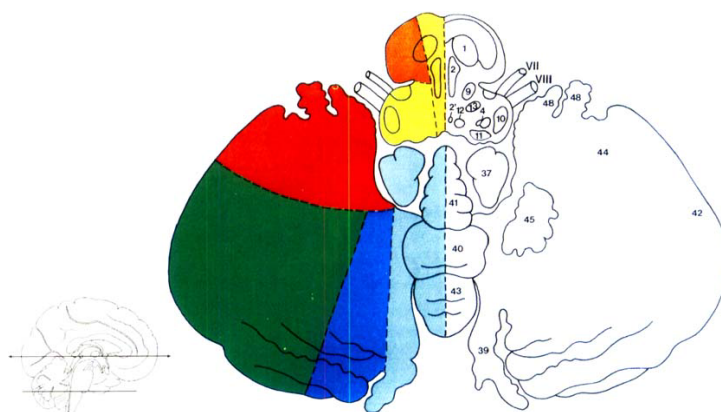
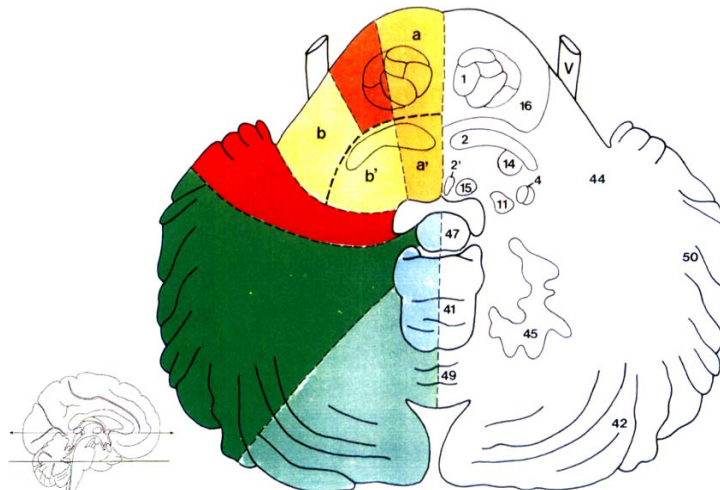


Figura 7 – Corte axial do cerebelo I. Pirâmide do vérmis (40), lóbulo inferior semilunar (39), úvula (41), e lóbulo superior semilunar (42) irrigadas pelo ramo medial da artéria cerebelar inferior posterior (ACIP). Lóbulo biventre (38) irrigado pelo ramo lateral da mesma artéria e também pela artéria cerebelar inferior anterior. A tonsila (37) recebe irrigação dos ramos lateral e medial da ACIP (adaptado de Tatu<sup>22</sup>).



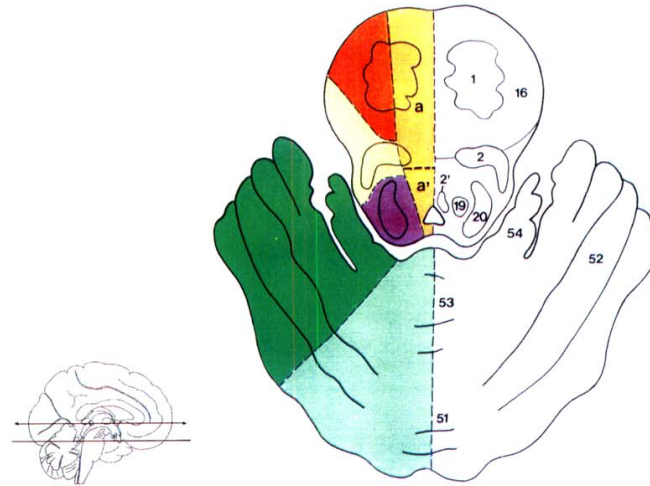
- artéria cerebelar inferior anterior
- ramo lateral da artéria cerebelar inferior posterior
- ramo medial da artéria cerebelar inferior posterior
- ramo lateral da artéria cerebelar superior

Figura 8 – Corte axial do cerebelo II. Tonsila (37), lóbulo inferior semilunar (39), pirâmide do vérmis (40), úvula (41) e tuber do vérmis (43) recebem irrigação do ramo medial da artéria cerebelar inferior posterior (ACIP). O núcleo denteado (45) recebe os ramos laterais da ACIP, ramo lateral da artéria cerebelar superior e é irrigado também pela artéria cerebelar inferior anterior (adaptado de Tatu<sup>22</sup>).



- artéria cerebelar inferior anterior
- ramo lateral da artéria cerebelar superior
- ramo medial da artéria cerebelar superior
- ramo medial da artéria cerebelar inferior posterior

Figura 9 – Corte axial do cerebelo III. Úvula (41) e nódulo (47) irrigados pelo ramo medial da artéria cerebelar inferior posterior. Declive (49) irrigado pelo ramo medial da artéria cerebelar superior (ACS). O núcleo denteado (45) e o lóbulo semilunar (42) superior recebem irrigação dos ramos lateral e medial da ACS. O lóbulo simples (50) é irrigado pelo ramo lateral da ACS. O pedúnculo cerebelar médio (44) é irrigado pela artéria cerebelar inferior anterior (adaptado de Tatu<sup>22</sup>).



- ramo lateral da artéria cerebelar superior
- ramo medial da artéria cerebelar superior

Figura 10 – Corte axial do cerebelo IV. Cúlmen (51) e lóbulo central (53) irrigados pelo ramo medial da artéria cerebelar superior. Lóbulo quadrangular (52) e ala do lóbulo central irrigados pelo ramo lateral da artéria cerebelar superior (adaptado de Tatu<sup>22</sup>).

### 3.1.4. Conexões extrínsecas e fisiopatologia do cerebelo

O cerebelo recebe informações de diversas áreas do sistema nervoso, processa essas informações e modula o sistema motor de acordo com as informações recebidas, para que o movimento ocorra de forma coordenada e precisa. Sem o adequado funcionamento do cerebelo, os movimentos tornam-se grosseiros, descoordenados e trêmulos<sup>18,24</sup>.

#### 3.1.4.1. Vias cerebelares aferentes

As vias aferentes do cerebelo originam-se dos núcleos vestibulares, da medula espinal e da ponte.

As fibras vestibulocerebelares dirigem-se principalmente ao arquicerebelo e ao vérmis. Carreiam informações originadas no ouvido interno sobre a posição da cabeça.

As fibras provenientes da medula espinal são representadas pelo tracto espinocerebelar anterior, que penetra no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior, e pelo tracto espinocerebelar posterior, que entra no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar inferior.

As fibras ponto-cerebelares fazem parte da via córtico-ponto-cerebelar, entram no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar médio e se distribuem no neocerebelo, carreando informações de todos os lobos cerebrais<sup>17,18, 24,25</sup>.

#### 3.1.4.2. Vias cerebelares eferentes

As vias eferentes do cerebelo têm sua origem nos núcleos profundos do cerebelo e enviam suas projeções com a finalidade de influenciar as vias motoras descendentes.

Dos núcleos fastigiais saem as fibras fastígio-vestibulares e fastígio-reticulares, que exercem influência nos neurônios motores da medula, com função de manter postura e equilíbrio.

Do núcleo interpósito saem fibras para o núcleo rubro e tálamo contralateral, que vão formar a via interpósito-rubro-spinal e a via interpósito-tálamo-cortical. Essas vias modulam o controle de músculos distais dos membros e dedos.

O núcleo denteado projeta fibras para o núcleo ventral lateral do tálamo, dando origem à via dentato-tálamo-cortical. Esta via emite projeções excitatórias para o córtex motor contralateral e tem papel fundamental no planejamento motor e na avaliação constante de erros de movimento<sup>17,18,24,25</sup>.



### 3.1.4.3. Modelo de módulos cerebelares

Cada região do cerebelo tem conectividade única e extremamente específica. Para explicar esse funcionamento, tem sido defendido o funcionamento do cerebelo em módulos. Cada módulo é definido como um conjunto de células de Purkinje, suas projeções específicas para os núcleos cerebelares, e as fibras trepadeiras que chegam a esses núcleos, provenientes do complexo olivar inferior. São as conexões olivo-cortico-nucleares<sup>26</sup> (Figura 11).

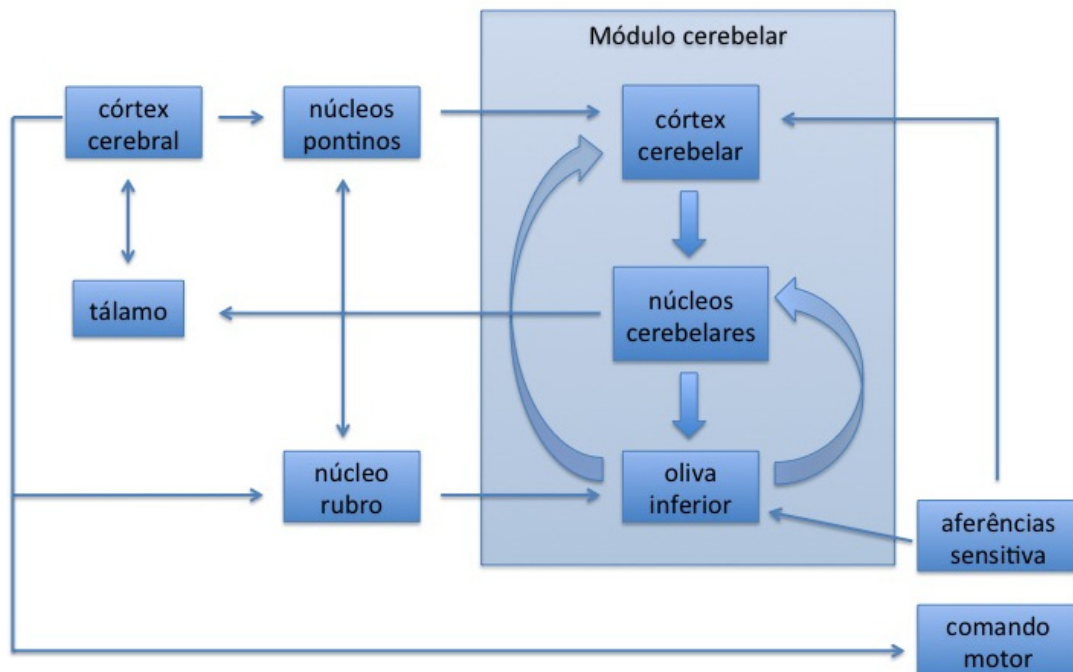


Figura 11 – Diagrama esquemático dos módulos cerebelares e suas conexões (adaptado de Ruigrok<sup>26</sup>).

Um grupo de células de Purkinje recebe aferências de uma área da oliva inferior e as projeta para áreas específicas dos núcleos cerebelares. Conexões recíprocas entre a oliva inferior e os núcleos do cerebelo completam o módulo. A eferência do módulo é direcionada para núcleos

talâmicos, córtex motor, córtex pré-motor e áreas de associação no córtex pré-frontal através das vias cerebello-tálamo-corticais<sup>26</sup>.

#### 3.1.4.4 Modelo interno de controle motor e fisiopatologia da ataxia

Indivíduos com lesões cerebelares perdem a eumetria e o isocronismo dos movimentos, que são a medida e o tempo das contrações musculares para que o movimento seja exato e preciso. O resultado é a ocorrência de dismetria. Na dismetria, o indivíduo pode não atingir o alvo (hipometria) ou ultrapassá-lo (hipermetria). A movimentação ora ocorre de forma lenta, ora de forma brusca. Os movimentos perdem a harmonia temporal e espacial, resultando em decomposição de movimentos, tremor, perda da capacidade de realizar movimentos opostos e alternados (disdiadococinesia) e falta de coordenação nas contrações dos músculos agonistas e antagonistas (dissinergia). Todos esses sinais caracterizam a ataxia cerebelar<sup>27</sup>.

A fisiopatologia da ataxia cerebelar se baseia na existência de um modelo interno de controle motor. Para que o ato motor ocorra de forma precisa, é necessário que haja uma previsão futura do movimento que está sendo executado. Existe um sistema de retroalimentação sensitiva, que compara o movimento que foi planejado com o que está sendo executado, porém ocorre com atraso que varia com o tipo do movimento e com o contexto. O atraso é da ordem de 50 a 400 milissegundos (ms). Isso implica que a retroalimentação sensitiva não seja o controle ideal. De acordo com a teoria do “modelo interno”, o córtex motor é capaz de executar um ato com precisão utilizando um sistema de retroalimentação interno, construído no cerebello, em cooperação com o córtex cerebral. Segundo esta hipótese,

para a realização de um ato motor, centros motores superiores, como o córtex pré-motor, enviam informações do movimento a um “comparador”, a oliva inferior. Esse “comparador” emite um sinal de erro, de acordo com a diferença entre o movimento que foi planejado e o que está sendo executado, e atualiza o circuito cerebelar sobre essas informações. O circuito cerebelar utiliza essas cópias eferentes para prever movimentos futuros, o que possibilita a execução de movimentos de forma precisa baseada em informações prévias, sem o atraso que a retroalimentação sensitiva apresenta. O cerebelo então envia eferências do comando motor para o córtex motor primário através de conexões excitatórias, e para a oliva inferior através de vias inibitórias<sup>1,28</sup> (Figura 12).

Uma das técnicas utilizadas para a compreensão do papel fisiológico do cerebelo em humanos é a estimulação magnética transcraniana.

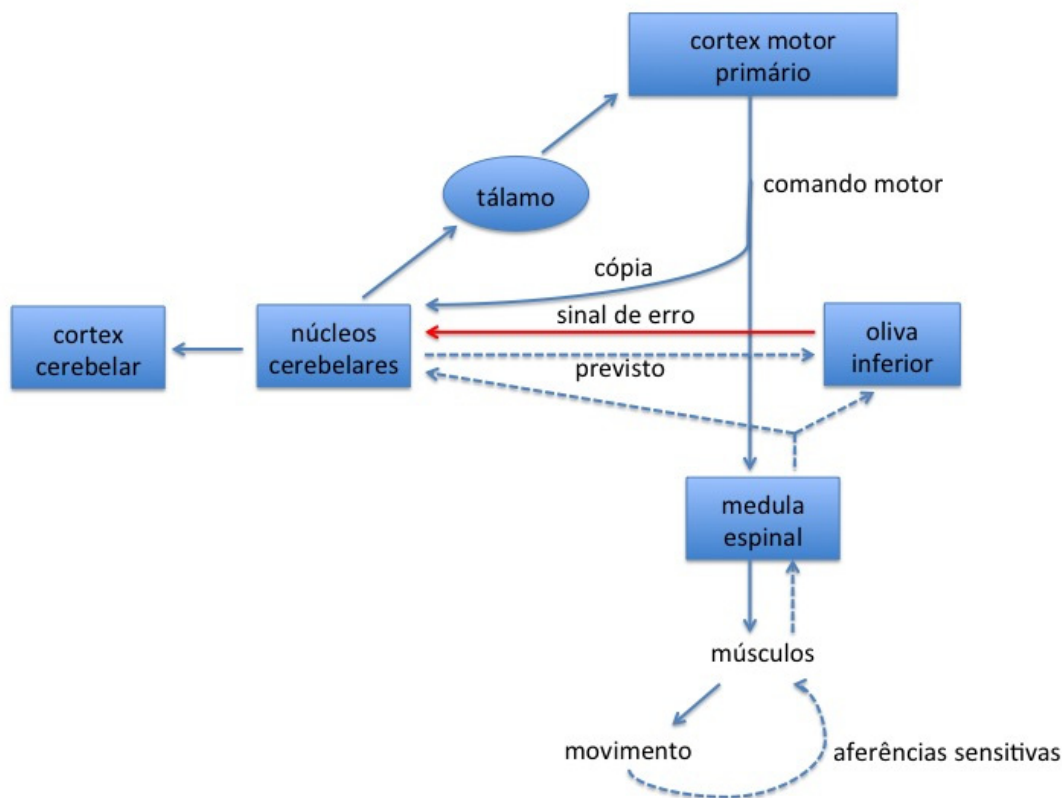


Figura 12 – Modelo interno de controle motor (adaptado de Manto<sup>1</sup>).

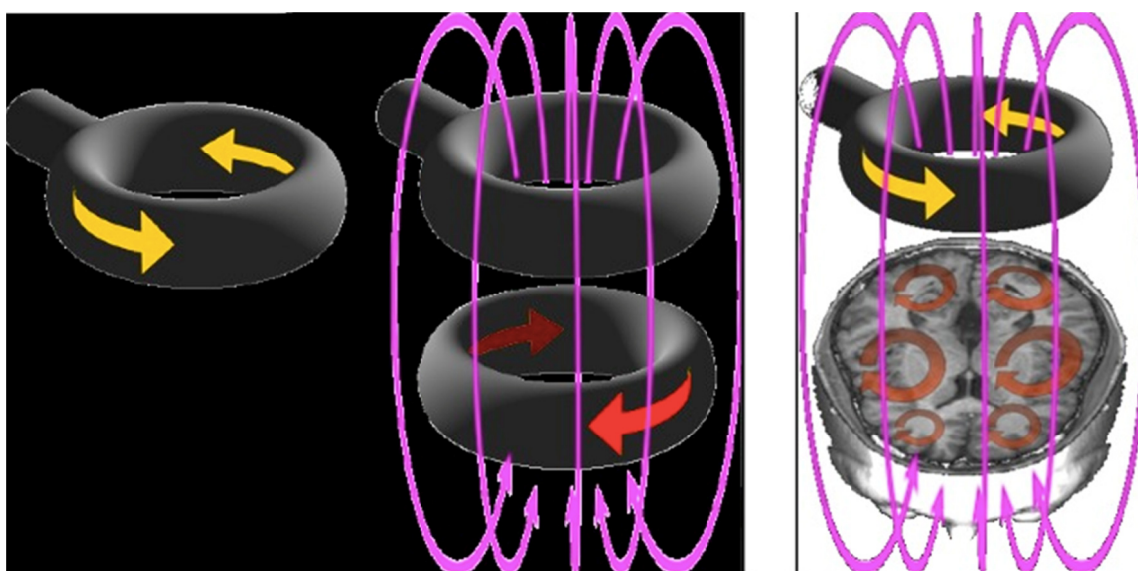
## 3.2. Estimulação magnética transcraniana

### 3.2.1. Componentes e funcionamento do estimulador magnético transcraniano

O estimulador magnético consiste em um capacitor e um indutor, que é a bobina. Um pulso de corrente elétrica passa por dentro da bobina com duração de cerca de 1 ms, seguida por interrupção da corrente. É essa mudança no campo elétrico que induz um campo magnético, perpendicular à bobina<sup>5</sup>. A intensidade do campo magnético é medida em Tesla (T), em geral de 1,5 a 2,5 T próximo à bobina, e diminui rapidamente com a

distância<sup>29</sup>. A mudança do campo magnético induz um campo elétrico de curta duração no cérebro, perpendicular ao magnético. O campo elétrico no cérebro despolariza a membrana de neurônios localizados, em geral, de 1,5 a 2 cm abaixo da superfície, resultando em condução do impulso nervoso. A depender do tipo da bobina e do paradigma utilizado, a área cortical estimulada pode atingir 100 a 200 mm<sup>2,30</sup>.

A estimulação de áreas motoras ocorre através da ativação de interneurônios que se projetam sobre a via corticospinal (Figura 13).



FONTE: [www.psychology.nottingham.ac.uk](http://www.psychology.nottingham.ac.uk)

Figura 13 – Mecanismo de ação do estimulador magnético. A corrente elétrica na bobina (em amarelo) gera um campo magnético (em rosa) que resulta em um campo elétrico no cérebro na direção oposta (em vermelho).

Para entendermos como ocorre a condução do impulso nervoso ao se estimular o córtex motor, devemos fazer uma revisão sobre a via motora.

### *Via motora*

O córtex cerebral é organizado em 6 camadas, numeradas da superfície externa do córtex para a substância branca, e tem a espessura entre 2 a 4 mm.

- Camada I é a molecular e contém os dendritos e axônios de neurônios localizados em outras camadas.

- As camadas II e IV são formadas principalmente pelas células granulares e são as principais aferências de informações sensoriais.

- Nas camadas III e V estão as células piramidais, que vão formar o trato corticospinal.

- A camada VI contém vários tipos de neurônios e se mistura com a substância branca.

Os neurônios do córtex cerebral podem ser divididos em neurônios de projeção e interneurônios locais. Os neurônios de projeção têm seus corpos celulares em formato piramidal, localizam-se principalmente nas camadas III e V, e utilizam o aminoácido excitatório glutamato como neurotransmissor. Os interneurônios locais são encontrados em todas as camadas corticais e podem ser excitatórios ou inibitórios.

O córtex motor primário apresenta uma mínima camada IV, e uma proeminente camada V. Neurônios da camada V do córtex motor primário projetam seus axônios para os dendritos dos neurônios motores. O corpo celular dos neurônios motores origina várias árvores dendríticas, que geram inúmeros ramos dos dendritos primários, por fim terminando em ramos dendríticos, cerca de 100 por neurônio motor. A atividade destes neurônios,

portanto, é regulada pela entrada de informações sinápticas provenientes de vários neurônios. Cada neurônio motor origina apenas um axônio a partir de uma região do corpo celular. Cerca de 400.000 axônios se projetam do córtex motor para o trato corticospinal<sup>31</sup>.

#### *Ativação da via motora*

Ao aplicar a estimulação magnética transcraniana com a bobina posicionada tangencialmente ao crânio, ocorre ativação dos neurônios posicionados paralelamente à superfície, na sua maioria interneurônios. Estes, por sua vez, excitam neurônios corticospinais. Conseqüentemente, a ativação da via motora ocorre de forma indireta, “trans-sináptica”.

A ativação indireta da via corticospinal é diferenciada da ativação direta ao se comparar o tempo de latência dos potenciais evocados motores obtidos através de outro método de estimulação transcraniana, a estimulação elétrica. Os potenciais obtidos com a estimulação magnética transcraniana têm uma latência de 2 ms, comparados com os obtidos com a estimulação elétrica. Os diferentes tempos de respostas a esses métodos de estimulação podem ser explicados pelos diferentes mecanismos de ativação neuronal dos dois tipos de estimulação. A estimulação elétrica gera uma corrente de fluxo em várias direções. A estimulação magnética resulta em uma corrente paralela à superfície aplicada, ativando somente os neurônios com disposição horizontal a esta superfície que, em geral, são interneurônios. A estimulação elétrica, portanto, ativa diretamente a via corticospinal, gerando ondas diretas (D), enquanto a estimulação magnética

ativa interneurônios que se projetam para esta via, gerando as ondas indiretas (I) (Figura 14)<sup>29</sup>. Exceções a essa regra ocorrem ao utilizar certos tipos de bobinas, como a bobina circular aplicada em intensidades maiores, a bobina em forma de cone e a bobina de Hesed, todas capazes de estimular diretamente a via corticospinal.

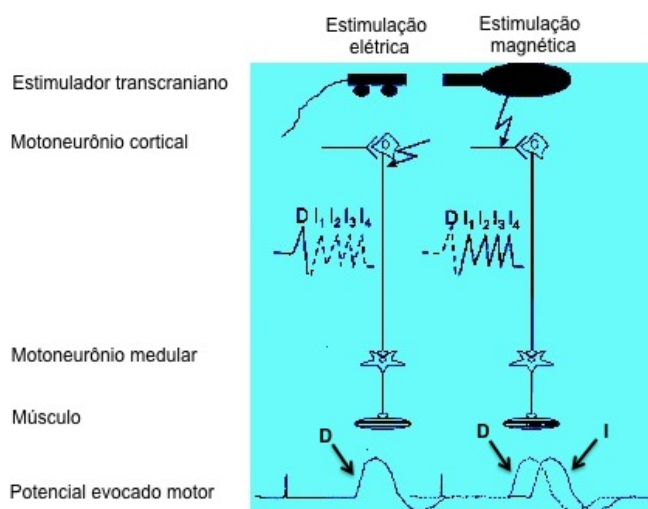


Figura 14 – Representação esquemática da estimulação direta e indireta da via piramidal. À esquerda, estimulação elétrica transcraniana, e à direita, estimulação magnética transcraniana (Adaptado de Weber<sup>29</sup>).

A profundidade, a intensidade e a precisão da área estimulada pelo estimulador magnético transcraniano podem variar de acordo com o padrão dos sulcos do córtex estimulado, com a intensidade da estimulação aplicada, com a angulação da bobina e com a bobina utilizada<sup>32,33</sup>. Existem diversos tipos de bobina, e as mais utilizadas são a bobina circular e a bobina em forma de oito<sup>30</sup> (Figura 15). A bobina circular gera uma estimulação maior na periferia do que no centro da bobina e atinge áreas maiores do que a bobina em forma de oito (Figura 16). A bobina em forma de oito, por outro



lado, resulta em uma estimulação mais focal, porém mais superficial do que a obtida com a bobina circular<sup>33,34,35</sup>.

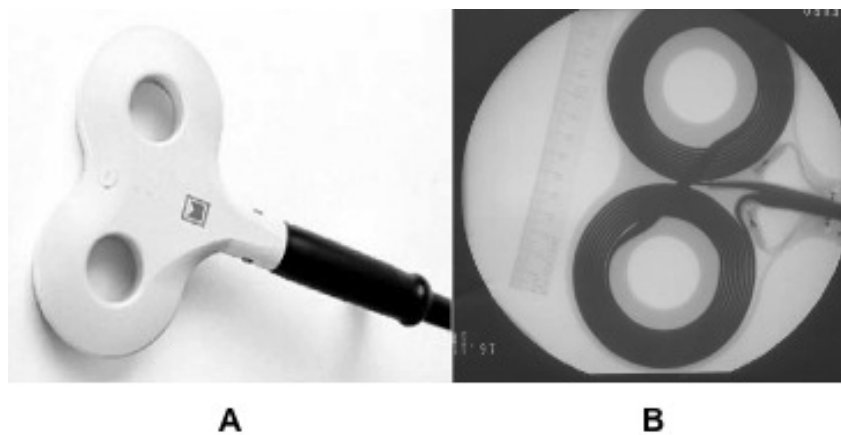


Figura 15 – Bobina em forma de oito. A – foto da bobina; B – raio X da bobina (Adaptado de Thielscher<sup>33</sup>).

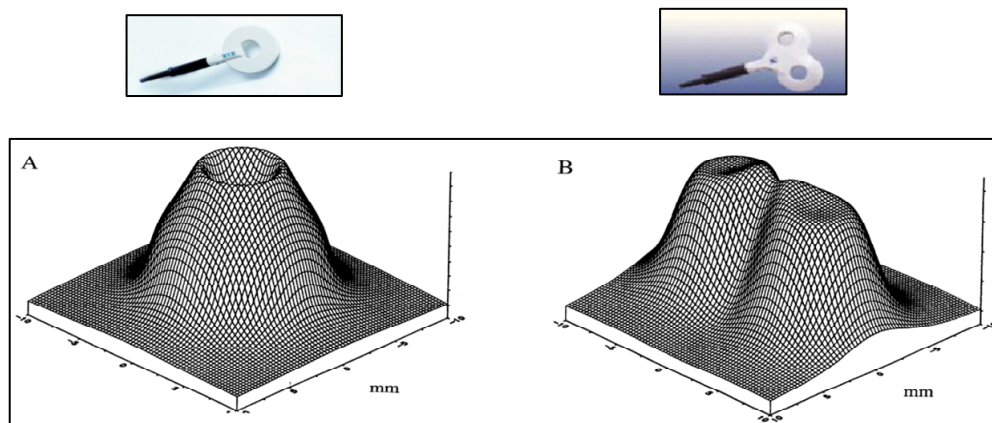


Figura 16 – Campo elétrico induzido pela bobina circular (A) e pela bobina em forma de oito (B) (Adaptado de Mills<sup>36</sup>).

### 3.2.2 Técnicas de estimulação magnética transcraniana

A estimulação magnética transcraniana pode ser utilizada para modificar a excitabilidade cortical, através da administração de estímulos repetitivos, ou para estudar a excitabilidade cortical, através das técnicas de

pulso único e pares de pulso<sup>29</sup>. No presente trabalho utilizamos as técnicas de pulso único e pares de pulso através da estimulação com uma bobina em forma de oito.

#### *Estimulação com pulso único*

A modalidade de estimulação magnética transcraniana mais amplamente utilizada é a estimulação com pulso único: um pulso de corrente elétrica passa pela bobina, sendo repetido após intervalos variáveis de alguns segundos. O número total de pulsos administrados é definido pelo examinador. Desta forma, são geradas correntes elétricas no córtex cerebral, desencadeando determinados efeitos, dependendo da região estimulada. Com esta técnica, são realizadas as medidas de limiar motor e amplitudes de potenciais evocados motores.

O limiar motor depende da excitabilidade da via corticospinal<sup>8</sup>. Especificamente, está relacionado à excitabilidade de unidades motoras menores, de baixo limiar, que representam uma pequena proporção da população de motoneurônios. A modulação do limiar por drogas que agem em canais iônicos de sódio ou cálcio, mas não por drogas que agem em receptores de ácido gama-aminobutírico ou glutamato<sup>8,37</sup>, reforça a hipótese de que a excitabilidade destes canais na membrana neuronal esteja intimamente relacionada a esta medida.

A amplitude do potencial evocado motor é medida pico a pico e depende da atividade de motoneurônios corticais, medulares e dos neurônios motores inferiores. A razão entre a amplitude de potenciais

evocados motores e a amplitude de potenciais de unidade motora obtidos por estimulação supramáxima periférica (onda M) é um indicador mais útil da atividade cortical. Esta razão reflete a extensão da ativação de motoneurônios medulares de um músculo-alvo por um pulso de estimulação magnética a determinada intensidade de estimulação, e minimiza interferências periféricas que podem alterar os resultados obtidos<sup>9</sup>. Quando a intensidade do estímulo aplicado é próxima à intensidade do limiar motor de repouso, pode haver variação considerável no potencial evocado motor obtido. Ao aumentar a intensidade do estímulo, as respostas obtidas tornam-se menos variáveis<sup>38</sup>.

#### *Estimulação com pares de pulsos*

Na técnica de estimulação com pares de pulsos, dois pulsos magnéticos são administrados consecutivamente, havendo um intervalo de poucos milissegundos entre eles. Na modalidade mais amplamente utilizada, denominada estimulação com pares de pulsos com intervalo curto, a intensidade do primeiro pulso se situa abaixo do limiar motor de repouso e a do segundo, acima do mesmo. A intervalos maiores que cerca de cinco milissegundos entre os dois pulsos, habitualmente se verifica um aumento na amplitude do potencial evocado motor comparada à registrada quando um único pulso é administrado. Este fenômeno é denominado facilitação intracortical por intervalo curto (Figura 17B). A intervalos menores que cinco milissegundos entre os dois pulsos, frequentemente ocorre o fenômeno oposto, com diminuição da amplitude do potencial evocado motor: é a

inibição intracortical por intervalo curto (Figura 17C). Acredita-se que estes fenômenos relacionem-se à atividade de diferentes circuitos inibitórios e excitatórios no córtex motor.

Neste trabalho, usaremos os termos “facilitação intracortical” e “inibição intracortical” para designar, respectivamente, a facilitação e a inibição intracortical por intervalo curto.

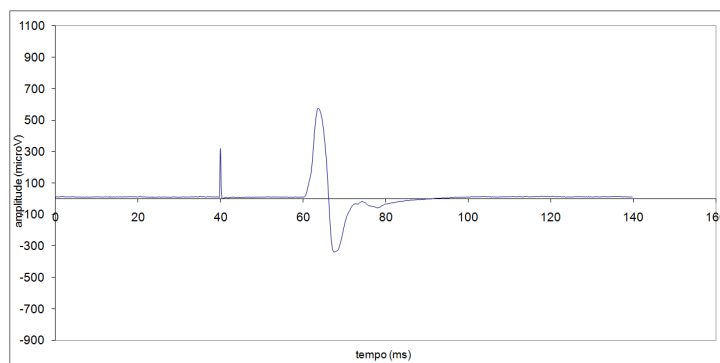
Uma das hipóteses para explicar o fenômeno de inibição intracortical é que o primeiro estímulo, subliminar, estimule interneurônios inibitórios. A ação destes, por sua vez, produz um período inibitório pós-sináptico sobre os neurônios que vão estimular o trato corticospinal. No momento da aplicação do segundo pulso, supraliminar, diversos neurônios ainda estariam sob o efeito dos interneurônios inibitórios. Ocorreria uma diminuição no número de neurônios recrutados na via motora devido ao período inibitório pós-sináptico. Isso resulta na redução no número de potenciais de ação evocados pelo segundo estímulo, gerando um potencial evocado motor de menor amplitude.

Acredita-se que a inibição intracortical reflita, ao menos parcialmente, a excitabilidade sináptica de interneurônios GABAérgicos<sup>39</sup>, uma vez que a ingestão de benzodiazepínicos (agonistas gabaérgicos) resulta em aumento significativo da inibição.

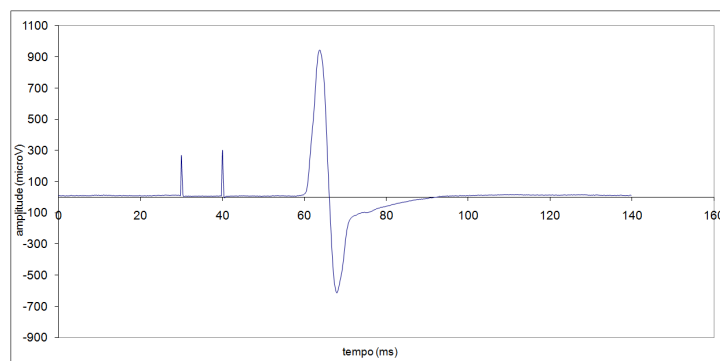
Na facilitação intracortical, como o intervalo entre os estímulos é maior, os neurônios não estariam mais sob o efeito do período inibitório pós-sináptico no momento da aplicação do segundo estímulo. O primeiro estímulo geraria a despolarização de interneurônios excitatórios que se

projetariam para neurônios piramidais. Esses interneurônios excitatórios, já despolarizados, seriam então ativados mais facilmente pelo segundo estímulo, supraliminar, gerando o recrutamento de mais neurônios de forma sincronizada. Esse fenômeno explicaria o aumento da amplitude do potencial evocado motor<sup>10</sup>.

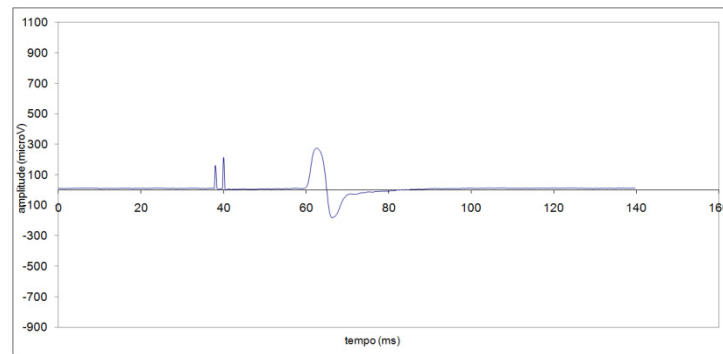
Enquanto a inibição intracortical está associada à atividade de neurônios gabaérgicos, acredita-se que a facilitação seja mediada pela ativação trans-sináptica de interneurônios excitatórios glutamatérgicos<sup>8,9</sup>, uma vez que a administração de drogas antagonistas do glutamato resulta em diminuição da facilitação<sup>40,41</sup>. É possível que também haja um componente espinal envolvido no fenômeno<sup>11</sup>.



A



B



C

Figura 17 – Medidas de excitabilidade cortical. A: após o pulso único registra-se o potencial evocado motor. B: facilitação intracortical – aumento do potencial evocado motor observado após dois estímulos com intervalo longo entre os pulsos. C: inibição intracortical – diminuição do potencial evocado motor após dois estímulos com um intervalo curto.

### *Segurança*

A estimulação magnética transcraniana é um método não invasivo e seguro, desde que as contraindicações absolutas para seu uso sejam respeitadas tais como: presença de objetos metálicos próximos à bobina do estimulador (bomba de infusão, desfibrilador implantável, implante coclear)<sup>42</sup>.

Desde a década de 1990, a técnica de estimulação vem sendo utilizada intensivamente com finalidades de pesquisa e/ou clínicas em várias instituições, mundialmente. Centenas de artigos relacionados a seu uso em Neurologia e Psiquiatria já foram publicados. Relatos de crises epilépticas após estimulação magnética transcraniana são raros na literatura, quer em voluntários saudáveis, quer em portadores de doenças neurológicas, com ou sem epilepsia. Em alguns dos casos relatados, não ficou claro se a estimulação magnética transcraniana realmente desencadeou as crises

epilépticas. Além disso, nos casos de crises comprovadas, os pacientes faziam uso de medicações que poderiam diminuir o limiar convulsivo<sup>42,43</sup>.

Há raros relatos de crises epiléticas secundárias à aplicação da técnica de pulso único em pacientes com esclerose múltipla<sup>44,45</sup>, e em um paciente com lesão isquêmica extensa no território da artéria cerebral média<sup>46</sup>. Não há relato de crises epiléticas ocasionadas pela aplicação da técnica de pares de pulsos<sup>42</sup>.

### **3.3. Avaliação de excitabilidade cortical em animais e modelos experimentais de lesão cerebelar**

Parâmetros de excitabilidade cortical medidos em seres humanos também podem ser avaliados em ratos submetidos à estimulação magnética transcraniana<sup>47</sup>.

Em ratos submetidos à hemicerebelectomia, ocorre aumento da inibição no córtex motor contralateral, de forma semelhante ao descrito em pacientes com lesões cerebelares subagudas<sup>16,48</sup>. Estudos experimentais com estimulação magnética transcraniana podem, portanto, auxiliar no estudo da fisiologia e da fisiopatologia da excitabilidade corticomotora.

### **3.4. Estimulação magnética transcraniana em humanos com lesões cerebelares**

Doenças que acometem o cerebelo resultam em diversas síndromes com diferentes alterações na excitabilidade cortical e na atividade cerebelar. Pacientes com ataxia espinocerebelar tipos 1, 2 e 3, por exemplo, exibem

perda da facilitação intracortical, enquanto a inibição intracortical é normal em pacientes com ataxia cerebelar esporádica e na síndrome cerebelar paraneoplásica<sup>49,50,51</sup>. Observa-se aumento do limiar motor de repouso na ataxia espinocerebelar tipo 1 (SCA1) e valores dentro do normal nas outras ataxias cerebelares.

### **3.5. Diásquise cerebelar e diásquise cerebelar cruzada**

Lesões encefálicas podem resultar em disfunção de áreas distantes, fenômeno conhecido como diásquise.

Em acidentes vasculares encefálicos cerebelares crônicos foi descrita redução do metabolismo no hemisfério cerebral contralateral, avaliado através de tomografia computadorizada com emissão de fótons únicos<sup>3,52</sup>.

As alterações na ativação cortical descritas nos casos de infarto cerebelar podem ser atribuídas aos efeitos da diásquise, devido à deaferentação do córtex cerebral<sup>15</sup>.

De modo recíproco, pacientes com acidentes vasculares encefálicos corticais podem apresentar diminuição do metabolismo no tálamo e gânglios da base ipsilaterais e no cerebelo contralateral, fenômeno conhecido como diásquise cerebelar cruzada, evidenciado através de tomografia computadorizada com emissão de fótons únicos<sup>53</sup>.

A presença de diásquise cerebelar cruzada pode ser considerada um fator indicador do grau de extensão de hipofunção tecidual decorrente do infarto cerebral<sup>54,55</sup>.



Os pacientes que cursam com diáspise cerebelar cruzada apresentam, em geral, infartos e *déficits* maiores.

Em pacientes hemiparéticos que evoluem com boa recuperação motora, é observado aumento da atividade em áreas específicas, avaliadas através de ressonância funcional, como no córtex pré-motor e sensitivo secundários acometidos, e em ambos os hemisférios cerebelares<sup>56</sup>.

### **3.6. Estimulação magnética transcraniana em acidentes vasculares encefálicos cerebelares**

Em pacientes com infarto subagudo no território da artéria cerebelar superior até duas semanas após a lesão, Liepert e colegas observaram aumento da inibição intracortical no córtex motor contralateral ao hemisfério cerebelar acometido e abolição da facilitação intracortical<sup>16</sup>. O aumento da inibição intracortical e a perda da facilitação intracortical sugerem uma diminuição global da excitabilidade afetando diferentes circuitos neuronais intracorticais<sup>16</sup>.

Como a artéria cerebelar superior pode ser responsável pela irrigação dos núcleos cerebelares profundos, a redução na excitabilidade do córtex motor observada em pacientes com infartos comprometendo o território desta artéria pode ser atribuída ao acometimento da via dentato-tálamo-cortical, que tem efeito facilitatório sobre o córtex motor contralateral<sup>16</sup>.

Em contrapartida, foi sugerido que as regiões cerebelares supridas pela artéria cerebelar inferior anterior e pela artéria cerebelar inferior posterior não influenciariam substancialmente a excitabilidade do córtex motor em

infartos cerebelares na fase subaguda, até duas semanas após a lesão<sup>16</sup>. Os pacientes com acidente vascular encefálico de cerebelo acometendo as referidas artérias apresentaram avaliação neurofisiológica dentro dos padrões da normalidade<sup>16</sup>.

Os dados, entretanto, foram obtidos através de três grupos divididos, de acordo com o território arterial acometido (artéria cerebelar superior, artéria cerebelar inferior anterior, artéria cerebelar inferior posterior) contendo dois pacientes em cada grupo, diminuindo o poder estatístico dos resultados obtidos.

No mesmo trabalho, os pacientes que tiveram alteração da excitabilidade cortical foram seguidos até seis semanas após a lesão. Nas avaliações subsequentes, tanto a inibição quanto a facilitação intracortical voltaram aos valores normais. Porém, não foram publicados outros estudos avaliando pacientes com um intervalo maior após a lesão cerebelar.

### **3.7. Considerações finais**

Considerando resultados de estudos anteriores que utilizaram estimulação magnética transcraniana ou tomografia por emissão de fótons únicos (SPECT), podemos concluir que há evidências de que alterações funcionais no córtex cerebral podem ocorrer, tanto precocemente, quanto na fase crônica, após infartos de hemisférios cerebelares<sup>4,16</sup>.

# 4. MÉTODOS

## **4. MÉTODOS**

Os dados foram colhidos em um projeto de pesquisa aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CaPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 14 de Fevereiro de 2007 (Anexo A). Todos os indivíduos autorizaram sua participação no estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

Todos os procedimentos foram realizados no laboratório de Neuroestimulação, localizado no 5<sup>o</sup> andar do Instituto Central do HCFMUSP, entre março de 2007 e outubro de 2008.

### **4.1. Critérios de seleção e constituição das amostras**

#### **4.1.1. Critérios de inclusão e exclusão para indivíduos com AVE cerebelar**

##### *Critérios de inclusão*

- Concordância em participar da pesquisa.
- Idade entre 18 e 80 anos.
- AVE comprometendo um hemisfério cerebelar, com ou sem comprometimento do vérmis, confirmado por tomografia computadorizada ou ressonância magnética de cabeça, e na ausência de lesões cerebrais no lobo frontal, parietal, tronco encefálico, tálamo ou lesão no hemisfério cerebelar contralateral.

- Instalação do *déficit* neurológico há mais de quatro meses.

Indivíduos com lesões encefálicas que acometessem vias motoras, sensitivas ou o hemisfério cerebelar contralateral foram excluídos pela potencial interferência de tais lesões na excitabilidade corticomotora, constituindo, portanto, variáveis de confusão<sup>13,16,57-59</sup>.

O critério de inclusão de no mínimo quatro meses após a instalação do infarto cerebelar foi escolhido porque a melhora dos déficits neurológicos após o AVE ocorre de forma mais intensa ao longo dos primeiros três meses. Nos meses seguintes, a recuperação tende a atingir um platô<sup>60</sup>.

#### *Crítérios de Exclusão*

- Outras doenças neurológicas.
- Dor em ombro ou deformidade articular grave.
- Doença crônica grave (como insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca grave, entre outras).
- Uso de medicações que interferem na excitabilidade cortical como baclofeno, gabapentina, carbamazepina, lamotrigina<sup>8</sup>, benzodiazepínicos, barbitúricos, haloperidol, sertralina, fenitoína<sup>61</sup>.
- Contraindicações para estimulação magnética transcraniana<sup>42,43</sup>: uso de bomba de infusão implantável, marca-passo cardíaco, gestação, hipertensão intracraniana, antecedentes de crises epiléticas, uso de aparelhos eletrônicos ou objetos metálicos intracranianos, presença de falhas ósseas no crânio, “stent” implantado em artérias carótidas ou vertebrais há menos de dois meses.

- Afasia ou comprometimento cognitivo que interfira significativamente na compreensão do estudo, na capacidade de fornecer consentimento informado ou seguir as instruções do estudo.

#### **4.1.2. Critérios de inclusão e exclusão para o grupo de indivíduos saudáveis**

##### *Critérios de inclusão*

- Concordância em participar da pesquisa.
- Idade entre 18 e 80 anos.
- Idade, sexo e preferência manual emparelhados com o grupo de indivíduos com AVE cerebelar.

##### *Critérios de exclusão*

- Exame neurológico anormal.
- Demais critérios de exclusão para o grupo de indivíduos com AVE cerebelar.

#### **4.1.3. Constituição das amostras**

##### *4.1.3.1. Indivíduos com AVE*

Os indivíduos com AVE foram recrutados a partir do banco de dados do grupo de doenças cerebrovasculares da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP, no ambulatório de Neurologia da Policlínica Dona Leonil Crê Bortolosso – Instituto do Coração, situado em Osasco, São Paulo, e através de anúncio publicado em meios de comunicação de massa. Os critérios de

inclusão e exclusão foram checados de forma preliminar a partir das informações contidas no banco de dados. Foi tentado contato telefônico e/ou entrevista pessoal para checagem dos critérios com os indivíduos ou seus familiares. Dos incluídos nesta segunda etapa, foram coletados dados demográficos, data do AVE, antecedentes pessoais, medicações utilizadas, preferência manual, e foram aplicadas escalas. Todos os participantes responderam a um questionário para avaliação de contraindicações à realização de estimulação magnética transcraniana (Anexo C) <sup>62</sup>.

Nos indivíduos com AVE foram aplicados:

- A escala de AVE do National Institute of Health (NIHSS) <sup>63,64</sup> (Anexo E). A escala é amplamente utilizada para mensurar *déficits* neurológicos relacionados ao AVE, e apresenta boa especificidade e sensibilidade para prever a evolução dos pacientes <sup>63,64</sup>. A pontuação varia de 0 (melhor possível) a 42 (pior possível).

- A escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA) <sup>65</sup> (Anexo F), que foi desenvolvida para quantificar a gravidade da ataxia cerebelar de acordo com a intensidade dos sintomas. A escala tem oito itens. O item 1 avalia a marcha (0 a 8 pontos), o item 2 o equilíbrio estático (0 a 6 pontos), o 3 a capacidade de permanecer sentado (0 a 4 pontos), o 4 avalia a fala (0 a 6 pontos), o 5 e o 6 avaliam tremor e dismetria (0 a 4 pontos para cada item), o 7 a disdiadococinesia (0 a 4 pontos) e o 8 a ataxia apendicular em membros inferiores (0 a 4 pontos) <sup>65</sup>. A pontuação total varia de zero (sem ataxia) a 40 (forma mais grave de ataxia).

- O inventário de Oldfield de preferência manual<sup>66</sup> (Anexo G). Na aplicação deste questionário, são feitas dez perguntas sobre qual mão o indivíduo utiliza para realizar as seguintes tarefas: escrever, desenhar, jogar uma bola, usar um cinzeiro, usar uma escova de dentes, comer com um garfo, segurar uma colher de sopa, acender um fósforo, abrir uma tampa e utilizar uma vassoura. Cada atividade é incluída em uma tabela. O indivíduo indica suas preferências no uso das mãos nas atividades descritas marcando um sinal de “+” na coluna apropriada: coluna “D”, caso utilize preferencialmente a mão direita, e/ou coluna “E”, caso a mão com que preferencialmente realize a atividade seja a esquerda. Quando a preferência é tão forte, que a outra mão jamais é usada, a não ser que o indivíduo seja forçado, é assinalado o sinal “++”. Caso a mão a ser utilizada na tarefa seja indiferente, é orientado que se marque “+” nas duas colunas. O total de sinais “+” em cada coluna é calculado. O cálculo é feito através da seguinte fórmula:

$$100 \times \frac{(D-E)}{(D+E)} = \underline{\hspace{2cm}}$$

Os valores de referência são: -100= canhoto absoluto; 0= ambidestro; +100= destro absoluto.

Um neurorradiologista, que não teve acesso aos dados clínicos ou neurofisiológicos, classificou as lesões isquêmicas de acordo com a localização (hemisfério cerebelar direito, esquerdo, e/ou vérmis) e o território de irrigação arterial (artéria cerebelar superior, artéria cerebelar inferior posterior e artéria cerebelar inferior anterior)<sup>22</sup>.



#### 4.1.3.2. *Grupo de indivíduos saudáveis*

Os indivíduos saudáveis foram recrutados entre conhecidos da pesquisadora executante.

Na avaliação inicial, foram coletados dados demográficos para emparelhamento com os pacientes de acordo com idade, sexo e preferência manual<sup>66</sup> (Anexo G). As medicações utilizadas também foram registradas, e todos foram submetidos a exame neurológico. Os indivíduos saudáveis responderam ao questionário para avaliação de contraindicações à realização de estimulação magnética transcraniana (Anexo C)<sup>62</sup>.

### **4.2. Técnica de estimulação magnética transcraniana**

Durante a realização de todas as medidas de estimulação magnética transcraniana, cada participante permaneceu confortavelmente sentado em uma cadeira com recosto para apoio da cabeça, e foi instruído a permanecer relaxado e com os olhos abertos. Uma touca de natação foi colocada e fixada à cabeça de cada sujeito com fita adesiva. As linhas násion-inion e interauricular foram usadas como referência para determinação do vértex (Cz), de acordo com o sistema 10-20<sup>67</sup>. Foram feitas marcas com caneta sobre a touca em Cz, e 5cm à esquerda ou à direita de Cz na linha interauricular, de acordo com o hemisfério estimulado, como descrito por Mills e Nithi<sup>68</sup>.

Antes da aplicação da estimulação magnética transcraniana, todos os participantes responderam a um questionário padronizado em cada sessão, onde investigamos a presença de contraindicações à sua aplicação. O

laboratório de Neuroestimulação possui ponto de oxigênio, drogas e materiais para imediato atendimento de crises epiléticas, conforme recomendações internacionais para o funcionamento de laboratórios de estimulação magnética transcraniana<sup>43</sup>.

#### **4.2.1. Localização do ponto ótimo para estimulação**

A estimulação magnética transcraniana foi aplicada através de uma bobina em forma de oito, conectada a dois estimuladores magnéticos transcranianos. A bobina foi posicionada tangencialmente ao couro cabeludo, a um ângulo de 45° com a linha média, para induzir corrente elétrica no córtex em direção posterior-anterior e ativar otimamente a via corticospinal por via trans-sináptica<sup>69</sup>.

Para definir a posição ótima para a evocação de potenciais evocados motores no abductor curto do polegar, inicialmente a intensidade administrada foi de 45% da capacidade máxima do estimulador. Em seguida, a intensidade foi ajustada conforme as respostas obtidas: em 5% para mais, caso não fossem obtidas respostas, ou em 5% para menos, caso fossem obtidas respostas maiores que 100  $\mu$ V em mais de um ponto estimulado. Posteriormente, o ajuste foi feito em passos de 1%. A bobina foi movida anteroposteriormente e medial-lateralmente em relação ao ponto inicial de estimulação. O processo foi repetido até que fosse encontrada uma posição na qual 3 potenciais evocados motores fossem observados após a aplicação de 3 estímulos consecutivos. Caso nenhum potencial evocado motor fosse evocado em uma determinada posição, enquanto 3 potenciais

evocados motores fossem ainda observados após 3 estímulos em mais de um ponto, o ponto ótimo foi definido como a posição na qual a maior amplitude média de potencial evocado motor fosse obtida<sup>70</sup>. Esta foi considerada a posição ótima para estimulação da representação do músculo abductor curto do polegar. O ponto ótimo foi marcado com uma caneta para assegurar a posição onde a bobina deveria ser mantida durante a sessão, e foi checado continuamente pela pesquisadora executante.

#### **4.2.2. Medidas de excitabilidade cortical**

Após a identificação do ponto ótimo do abductor curto do polegar, foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Limiar motor de repouso: o limiar motor de repouso foi definido como a mínima intensidade necessária para a produção de potenciais evocados motores maiores que 50  $\mu\text{V}$ , após pelo menos 3 dentre 6 estímulos do córtex motor<sup>7,71</sup>. Para as demais medidas, a intensidade de estimulação magnética transcraniana foi expressa em percentual (%), relativo ao limiar motor de repouso mensurado do músculo abductor curto do polegar<sup>72</sup>.

O intervalo entre os estímulos variou de 5 a 7 segundos. Através do programa de "gatilho condicional" – LabVIEW<sup>73</sup>, foi possível definir que o estímulo magnético fosse administrado somente quando o nível desejado de atividade estivesse presente no músculo-alvo.

-Facilitação e inibição intracorticais: utilizamos a técnica de pares de pulsos com intervalo curto<sup>6,10,74</sup>. Foram administrados 16 pares de estímulos com intervalo de 2 milissegundos, 16 pares de estímulos com intervalo de 10

milissegundos e 16 estímulos teste. A intensidade do estímulo condicionante foi de 80% do limiar motor de repouso, e a do estímulo teste, a necessária para a evocação de potenciais com amplitude pico a pico de 500  $\mu$ V a 1 mV. A magnitude de inibição e facilitação intracortical são influenciadas pela intensidade do estímulo teste<sup>75,76</sup>. Por este motivo, a intensidade do estímulo teste foi controlada. A ordem de apresentação dos estímulos foi aleatória.

-Amplitudes de Potenciais Evocados Motores: foram determinadas pela média de 10 respostas, com intensidade de estimulação do limiar motor de repouso, a 130% do limiar motor de repouso, e com 100% da capacidade máxima do estimulador. Dez estímulos foram aplicados em cada intensidade, e a ordem da administração das intensidades foi aleatorizada entre os sujeitos.

A amplitude do potencial evocado motor reflete a excitabilidade corticomotora global. Foi calculada a razão entre esta amplitude e a amplitude da resposta M, evocada no músculo-alvo pela estimulação nervosa periférica a intensidade supramáxima.

-Ondas M e F: obtivemos também as avaliações de respostas periféricas. Respostas M e F supramáximas foram determinadas e médias de amplitudes pico a pico após estimulação elétrica do nervo mediano (10 estímulos) foram obtidas. Estas medidas estão relacionadas à excitabilidade da medula espinal e de nervos periféricos<sup>36,77</sup>.

O sinal de eletromiografia foi registrado através de eletrodos de superfície de cloreto de prata em uma montagem músculo-tendão no

abductor curto do polegar do membro superior a ser analisado. O sinal de eletromiografia foi amplificado e filtrado entre 2 Hz e 2 kHz. O abductor curto do polegar é envolvido na realização do movimento de pinça, bastante relevante para a execução de atividades da vida diária.

O sinal foi digitalizado a uma frequência de 5 kHz, utilizando-se um sistema de aquisição desenvolvido no NIH<sup>73</sup> e utilizado no Laboratório de Controle Motor no Departamento de Neurologia do Inselspital, Universidade de Berna, Suíça. Programas especiais de aquisição de dados utilizando o "software" LabVIEW (National Instruments) foram criados e gentilmente cedidos pelo Dr. Alain Kaelin-Lang, da Universidade de Berna. Estes programas permitem aquisição e análise precisas do sinal de eletromiografia, de forma automatizada e objetiva. O sinal foi captado e transferido através de uma saída analógica para a placa acoplada ao sistema LabVIEW. Os dados dos experimentos foram armazenados e um programa de "playback" permitiu a reavaliação de cada resposta durante e após cada experimento<sup>73</sup>. O programa de "gatilho condicional"<sup>73</sup> foi utilizado para que o estímulo magnético fosse enviado pelo aparelho apenas quando estes músculos e os músculos-alvo estivessem relaxados. Esta característica do programa é importante, pois a contração dos músculos-alvo e de outros músculos no membro superior ipsilateral pode exercer um efeito facilitatório sobre a amplitude de potenciais evocados motores registrados nos músculo-alvo<sup>74</sup>. Os dados foram armazenados em CDs e em um HD externo.

### 4.3. Investigação da hipótese

Cada participante foi submetido a uma sessão, em que foram avaliadas todas as medidas de excitabilidade corticomotora descritas acima nos dois hemisférios cerebrais, nos indivíduos com AVE cerebelar e no grupo de indivíduos saudáveis.

A assimetria inter-hemisférica de cada medida foi definida através da razão entre os resultados obtidos nos dois hemisférios cerebrais:

$$\frac{\text{Medida no córtex motor contralateral ao infarto cerebelar}}{\text{Medida no córtex motor ipsilateral ao infarto cerebelar}}$$


---

Medida no córtex motor ipsilateral ao infarto cerebelar

A comparação da assimetria inter-hemisférica entre os grupos de indivíduos com infartos cerebelares e o grupo controle é mais fidedigna do que comparações da excitabilidade cortical de cada hemisfério entre os grupos. Isto ocorre devido à grande variedade fisiológica dos valores, tanto de inibição quanto de facilitação intracortical entre os indivíduos, e à menor variação da assimetria inter-hemisférica.

O hemisfério cerebral direito do grupo de indivíduos saudáveis foi usado como controle do hemisfério cerebral direito dos indivíduos com AVE cerebelar, e o mesmo procedimento foi realizado para o hemisfério cerebral esquerdo. Então, para cada controle de indivíduo com lesão cerebelar direita, a razão foi calculada como:

$$\frac{\text{Medida no córtex motor do hemisfério esquerdo}}{\text{Medida no córtex motor do hemisfério direito}}$$


---

Medida no córtex motor do hemisfério direito

Para cada controle de indivíduo com lesão cerebelar esquerda, a razão foi calculada como:

$$\frac{\text{Medida no córtex motor do hemisfério direito}}{\text{Medida no córtex motor do hemisfério esquerdo}}$$

Ao se administrar dois pulsos em um curto intervalo de tempo (2 ms), observa-se o fenômeno da inibição intracortical. Ou seja, ocorre uma diminuição na amplitude do potencial evocado motor em relação ao potencial evocado motor obtido através de um pulso único. Quanto maior a inibição, menor será a amplitude do potencial evocado motor, e, conseqüentemente, menor será o valor absoluto da percentagem da amplitude do potencial evocado pelo par de pulsos (estímulo condicionante + estímulo teste), em relação à amplitude do potencial evocado pelo pulso único (estímulo teste). Portanto, um valor de inibição intracortical de 20% equivale a uma inibição maior que um valor de 80%.

Na facilitação intracortical, observa-se o fenômeno oposto. Após a aplicação de dois pulsos em um intervalo de tempo maior (10 ms), observa-se um aumento na amplitude do potencial evocado motor. Quanto maior a facilitação, maior o valor absoluto da percentagem da amplitude do potencial evocado pelo par de pulsos (estímulo condicionante + estímulo teste), em relação à amplitude do potencial evocado pelo pulso único (estímulo teste). Portanto, um valor de facilitação intracortical de 200% equivale a uma facilitação maior que um valor de 130%.

#### 4.4. Estatística

Dados com distribuição normal foram descritos com média e desvio padrão, e os dados sem distribuição normal foram descritos com mediana e intervalo (mínimo e máximo). A comparação das idades entre os grupos foi realizada com o teste de Mann-Whitney.

Para a análise estatística, quantificamos as diferenças entre as razões inter-hemisféricas entre cada sujeito (hemisfério direito e esquerdo) e entre os grupos (indivíduos com AVE e saudáveis) também utilizando o teste de Mann-Whitney. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes se o valor de  $p$  fosse igual ou menor a 0,05.

A análise *post-hoc* para a avaliação da relação entre a assimetria inter-hemisférica e o tempo de ocorrência do infarto cerebelar foi feita com o coeficiente de correlação de Pearson.

Os programas utilizados nas análises foram o Excel 2000, o SAS 8.0 e o SPSS 13.0.



# 5. RESULTADOS

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Características das amostras

Foram triados 1690 indivíduos com diagnóstico de AVE. Desses, 62 tinham AVE de cerebello. Cinquenta e cinco foram excluídos, e as causas da exclusão são apresentadas no Anexo D. Sete indivíduos com AVE cerebelar unilateral e sete indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade e preferência manual participaram dos experimentos. A Figura 18 mostra o fluxo de constituição da amostra dos indivíduos com AVE cerebelar.

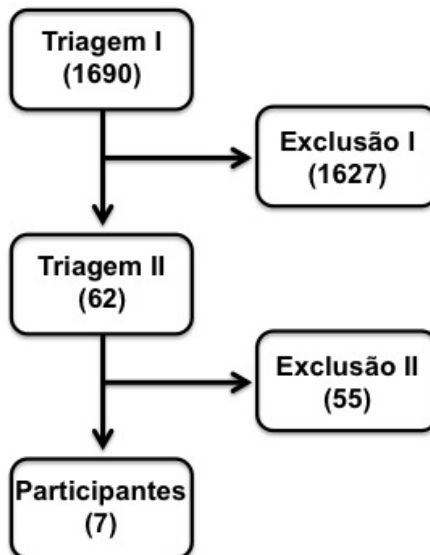


Figura 18 – Seleção dos indivíduos com infarto cerebelar participantes da pesquisa. O valor entre parênteses se refere ao número de indivíduos em cada estágio da seleção.

Ao todo, foram realizados quatorze experimentos. Cada experimento durou cerca de uma hora e meia.

A mediana (entre parênteses, o intervalo mínimo-máximo) da idade dos indivíduos com infartos cerebelares foi de 49 (21-63) anos, e a do tempo pós-AVE foi de 12 (4-108) meses.

As características dos sujeitos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos indivíduos com infarto cerebelar

AVE	Idade (a)	Sexo	L	Tempo do AVE (m)	Territórios	SARA	NIHSS
1	63	F	D	12	ACIP	1	0
2	49	M	D	7	ACIP	6	2
3	39	F	E	108	ACS	11	4
4	56	M	D	20	ACIP	1	0
5	41	M	D	30	ACIP	0	0
6	49	M	D	6	ACS	2	2
7	21	F	D	4	ACIP	1	0

AVE: indivíduos com infarto cerebelar; a: anos; L: lateralidade; AVE: acidente vascular encefálico; m: meses; D: preferência manual direita; E: preferência manual esquerda; s: segundos; SARA: escala para avaliação e graduação de ataxia; NIHSS: escala de AVE do NIH; F: feminino; M: masculino; ACIP: artéria cerebelar inferior posterior; ACS: artéria cerebelar superior.

A mediana da pontuação da escala para avaliação e graduação de ataxia foi de 1 (0-11) e a da escala de acidente vascular encefálico do National Institutes of Health foi de 0 (0-4). Os indivíduos com infartos cerebelares não apresentavam ataxia grave, com exceção da paciente número 3. Dois pacientes apresentaram infarto no território da artéria cerebelar superior (pacientes 3 e 6) e cinco pacientes no território da artéria cerebelar inferior posterior (pacientes 1,2,4,5 e 7). Os pacientes 1,3,4,5 e 6 apresentaram acometimento do núcleo denteado (Figura 19).

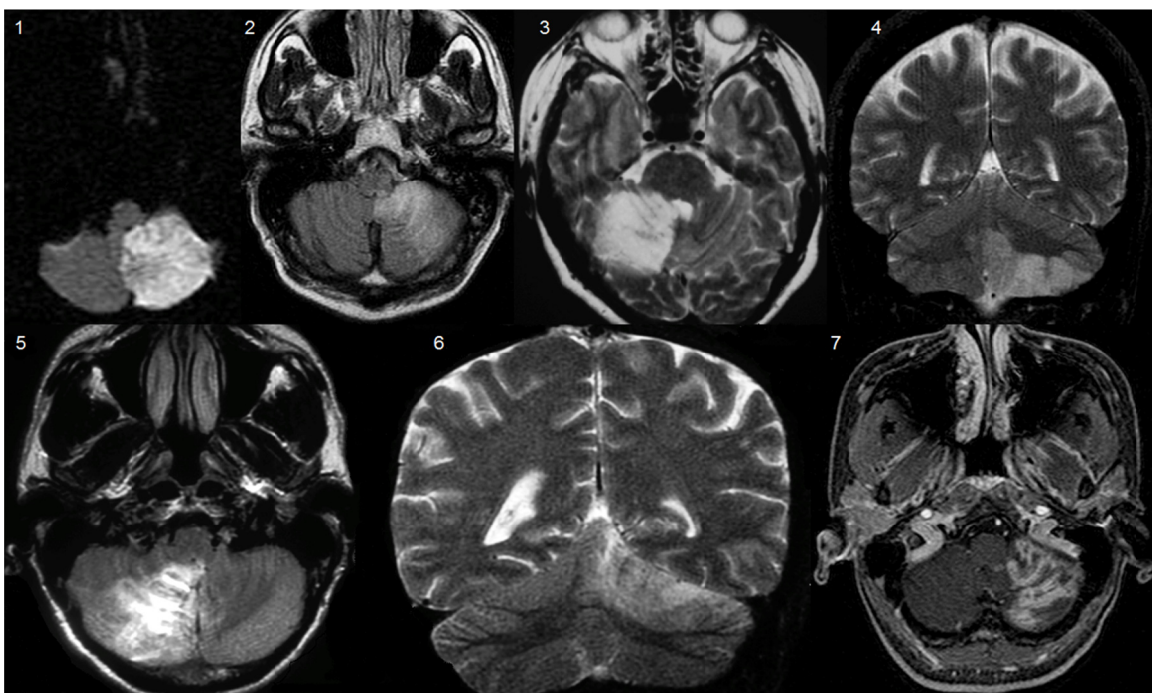


Figura 19 – Infartos cerebelares. Território da artéria cerebelar inferior posterior (1, 2, 4, 5, and 7) e território da artéria cerebelar superior (3 and 6).

A mediana da idade dos indivíduos saudáveis foi de 45 (21-68) anos.

As características dos indivíduos saudáveis são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características dos indivíduos saudáveis

Indivíduos saudáveis	Idade(a)	Sexo	L
1	68	F	D
2	45	M	D
3	43	F	E
4	60	M	D
5	38	M	D
6	55	M	D
7	21	F	D

a: anos; L: lateralidade; D: preferência manual direita; E: preferência manual esquerda.

Não houve diferença significativa entre as idades dos indivíduos dos dois grupos ( $p=0,17$ ). Em ambos os grupos, foram incluídos quatro homens e três mulheres.

## 5.2. Avaliação da excitabilidade cortical

A Tabela 3 mostra os resultados da avaliação da excitabilidade cortical nos indivíduos com infartos cerebelares e nos saudáveis.

Tabela 3 Avaliação da excitabilidade cortical em indivíduos com infarto cerebelar e controles saudáveis.

	LMr M1 contral	LMr M1 ipsil	FIC M1 contral	FIC M1 ipsil	ET M1 contral	ET M1 ipsil
<b>AVE</b>						
1	45	50	104,8	78,3	1053,1	941,4
2	45	47	127,7	104,5	987,3	1057,1
3	45	51	165,4	179,0	972	513,3
4	81	61	162,7	96,4	1061,4	558,7
5	50	52	177,9	211,3	476,2	594,5
6	47	49	229,5	218,8	538,4	816,7
7	60	48	266,1	156,4	771,5	1049,9
média	53,3	51,1	176,3	149,2	837,1	790,2
d.p.	13,4	4,7	55,8	56,9	245,5	234,8
<b>Controles</b>						
1	51	58	141,9	363,6	909,2	689,9
2	76	70	127,6	315,4	472,4	535,8
3	54	51	141,7	156,4	1302,1	873,8
4	68	64	277,3	299,6	314,9	368,4
5	48	45	90,8	124,3	817,4	1252,4
6	49	49	134,7	95,3	804,1	788,3
7	41	41	185,8	185,8	1113	666,9
média	55,3	54	157,1	220,1	819	739,4
d.p.	12,3	10,5	59,9	104,9	342,2	280

AVE: indivíduos com infarto cerebelar; LMr: limiar motor de repouso; M1: córtex motor primário; contral: contralateral; ipsil: ipsilateral; FIC: facilitação intracortical; ET: estímulo teste; d.p.: desvio padrão.

A Tabela 4 mostra os resultados das razões entre os hemisférios (assimetria inter-hemisférica), quanto às seguintes medidas: limiar motor de repouso, inibição intracortical, facilitação intracortical e amplitude do potencial evocado pelo estímulo teste.

Tabela 4 - Razões entre as medidas de excitabilidade cortical no córtex motor contralateral e no córtex motor ipsilateral ao hemisfério cerebelar acometido nos indivíduos com infarto cerebelar e nos saudáveis

AVE	LMr	IIC	FIC	ET
1	0,9	2,3	1,3	1,1
2	1	1,8	1,2	0,9
3	0,9	4,3	0,9	1,9
4	1,3	1,4	1,7	1,9
5	1	2,3	0,8	0,8
6	1	2,3	1,0	0,7
7	1,3	1,3	1,7	0,7
Indivíduos saudáveis				
1	0,9	0,8	0,4	1,3
2	1,1	0,8	0,4	0,9
3	1,1	1,0	0,9	1,5
4	1,1	0,2	0,9	0,9
5	1,1	0,8	0,7	0,7
6	1,0	2,5	1,4	1,0
7	1,0	2,0	1,0	1,7

AVE: indivíduos com infarto cerebelar; LMr: limiar motor de repouso; IIC: inibição intracortical (%); FIC: facilitação intracortical (%); ET (%): estímulo teste.

### 5.2.1. Limiar motor

Não houve diferença significativa na assimetria inter-hemisférica em relação ao limiar motor de repouso entre os indivíduos com infartos cerebelares e os saudáveis ( $p=0,52$ ).

### 5.2.2. Inibição e facilitação intracorticais

Não houve diferença significativa entre os grupos, quanto às amplitudes dos potenciais evocados motores obtidos pelos estímulos-teste ( $p=1,0$ ).

Não houve diferença significativa entre os grupos, quanto à assimetria na facilitação intracortical ( $p=0,07$ ; 59% de poder estatístico). Seriam necessários 12 indivíduos em cada grupo para que fosse atingido um poder estatístico de 80%.

Houve diferença significativa na assimetria inter-hemisférica da inibição intracortical entre os grupos ( $p=0,048$ ). Em todos os indivíduos com infartos cerebelares, a inibição intracortical esteve diminuída no córtex motor contralateral comparada ao córtex motor ipsilateral ao infarto cerebelar (Tabela 5).

Tabela 5 – Inibição intracortical nos dois hemisférios cerebrais nos indivíduos com infarto cerebelar e nos indivíduos saudáveis.

	AVE		Saudáveis	
	IIC M1 contral	IIC M1 ipsil	IIC M1 contral	IIC M1 ipsil
1	92,4	40,0	113,3	139,0
2	57,3	31,9	116,3	138,6
3	51,1	11,8	59,6	59,7
4	88,4	62,6	44,8	233,9
5	117,6	50,9	48,2	58,2
6	109,2	47,9	117,5	47,2
7	71,8	57,1	70,1	35,3
média	84,0	43,2	81,4	101,7
d.p.	25,2	17,2	33,1	72,2

AVE: indivíduos com infarto cerebelar; IIC: inibição intracortical (%); M1: córtex motor primário; d.p.: desvio padrão.

A Figura 20 mostra exemplos de potenciais evocados motores obtidos após aplicação de um pulso único ou de dois pulsos com um intervalo de 2 milissegundos, após estimulação de cada hemisfério cerebral nos indivíduos com infartos cerebelares e nos saudáveis. Nos dois hemisférios cerebrais dos indivíduos saudáveis, e no hemisfério cerebral ipsilateral ao infarto cerebelar, podemos observar o fenômeno da inibição intracortical. O potencial evocado motor obtido ao administrar dois pulsos em curto intervalo de tempo é menor do que o obtido ao aplicar um pulso único. Porém, no hemisfério cerebral ipsilateral ao infarto cerebelar, no grupo de pacientes, a amplitude do potencial evocado motor diminui menos do que no córtex motor ipsilateral após a aplicação do par de pulsos. Ou seja, a magnitude da inibição intracortical é assimétrica no grupo de indivíduos com infartos cerebelares, comparada à do grupo de indivíduos saudáveis. A inibição é menos pronunciada no grupo de pacientes.

A análise *post-hoc* revelou correlação significativa entre o tempo do AVE e a assimetria inter-hemisférica na inibição intracortical ( $r= 0,91$ ;  $p= 0,004$ ), mas não na facilitação intracortical ( $r= -0,49$ ;  $p= 0,26$ ). Ou seja, quanto maior o tempo de lesão, maior a assimetria da inibição intracortical nos indivíduos com AVE.

### **5.2.3. Relações entre amplitudes de potenciais evocados motores e amplitudes de ondas M supramáximas (PEM/M, %)**

Não houve diferença significativa na assimetria inter-hemisférica entre as relações entre amplitudes de potenciais evocados motores e amplitudes



de ondas M supramáximas (PEM/M, %) nas intensidades do limiar motor de repouso ( $p=0,62$ ), a 130% do limiar motor de repouso ( $p=0,97$ ), e a 100% da intensidade do estimulador entre os grupos ( $p=0,98$ ) (Tabela 6, Anexo H).

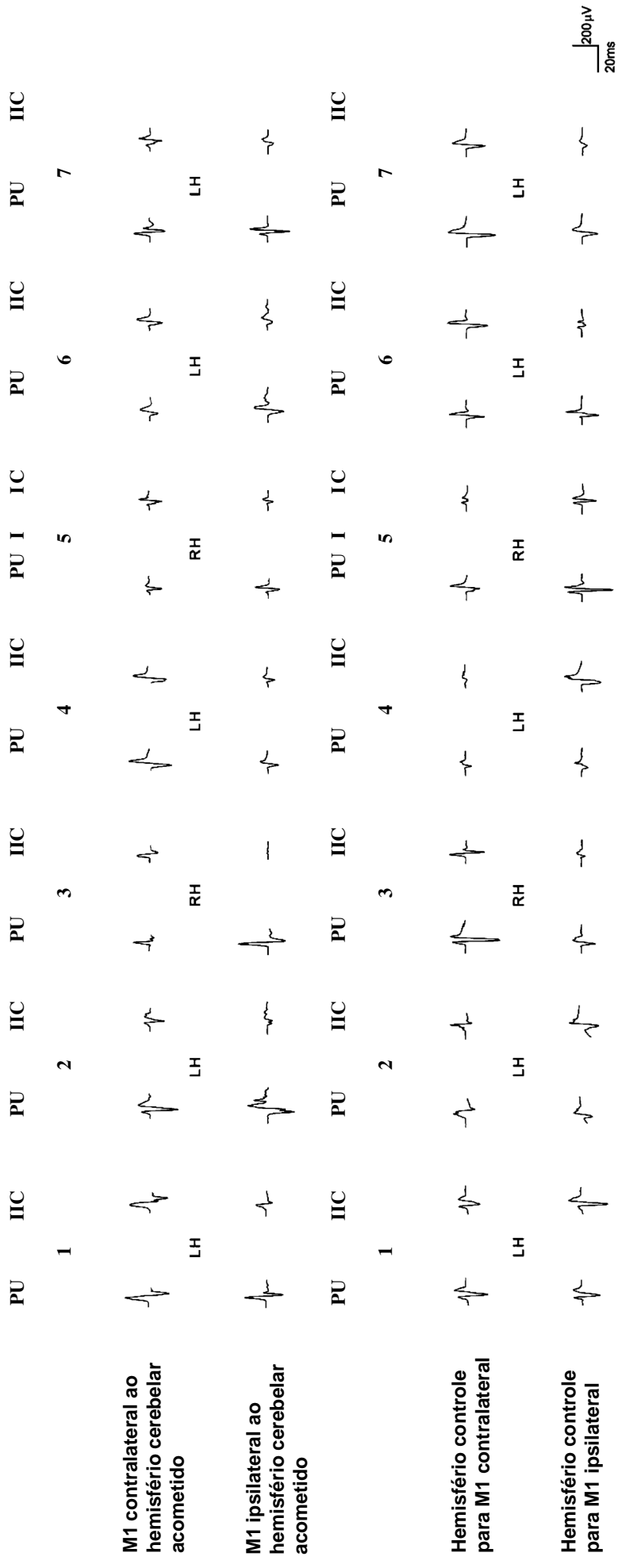


Figura 20. Assimetria da inibição intracortical. PU: potencial evocado motor obtido com um pulso único, IIC: inibição intracortical (potencial evocado motor obtido com a aplicação de dois pulsos com intervalo de 2 milissegundos), M1: córtex motor primário.

## 6. DISCUSSÃO

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1. Características das amostras

O objetivo deste trabalho foi descrever as alterações na excitabilidade cortical em infartos cerebelares unilaterais na fase crônica. No banco de dados do grupo de doenças cerebrovasculares da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP, 32 indivíduos apresentavam outras lesões encefálicas além do acometimento cerebelar unilateral. Essas lesões impediram a inclusão no estudo (infartos cerebelares bilaterais, acometimento do tronco encefálico, lesões cerebrais que acometessem o trato motor e/ou sensitivos). Até o momento, o único trabalho com o qual podemos comparar a excitabilidade em infartos cerebelares unilaterais foi o de Liepert e colegas<sup>16</sup>. Entretanto, estes autores seguiram os pacientes somente até seis semanas de evolução. Portanto, nosso trabalho é o primeiro a descrever a excitabilidade cortical na fase crônica de infartos cerebelares.

A existência de assimetria na excitabilidade cortical de acordo com a preferência manual é uma questão controversa na literatura. Diversos autores relataram ausência de assimetria significativa em indivíduos saudáveis<sup>12,13,14,78</sup>. Civardi<sup>79</sup> descreveu aumento da facilitação e da inibição no hemisfério dominante de indivíduos destros e simetria inter-hemisférica em canhotos. Gennaro<sup>80</sup>, por outro lado, referiu aumento significativo do limiar motor no hemisfério direito em canhotos e simetria do limiar nos destros. Devido aos diferentes dados da literatura, optamos por parear os

indivíduos com AVE, em nossa amostra, com indivíduos saudáveis com preferência manual semelhante.

## **6.2. Avaliação da excitabilidade cortical**

### **6.2.1. Limiar motor**

O limiar motor de repouso não apresentou assimetria significativa entre os grupos, resultado semelhante aos descritos em indivíduos com infartos cerebelares subagudos<sup>16</sup>, e em portadores de ataxia cerebelar<sup>49</sup>.

Indivíduos com AVEs acometendo um hemisfério cerebral, por outro lado, cursam com inicial aumento do limiar motor de repouso no hemisfério acometido<sup>13,15,81</sup> em relação ao hemisfério não afetado. Posteriormente, nos meses seguintes ao evento, ocorre redução progressiva desta assimetria<sup>15</sup>.

Acredita-se que o limiar motor de repouso reflita a excitabilidade de canais iônicos de membrana dos neurônios que são ativados pela aplicação da estimulação magnética transcraniana, ou seja, dos neurônios que fazem parte da via corticomotora: trato corticospinal, motoneurônios da medula espinal, dos neurônios que fazem parte da junção neuromuscular e do músculo propriamente dito<sup>8</sup>.

O aumento do limiar motor é observado após administração de medicamentos que atuam em canais iônicos, como anticonvulsivantes bloqueadores de canais de sódio (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina)<sup>61</sup>. Da mesma forma, o aumento do limiar motor é descrito em ratos após administração de lamotrigina<sup>82</sup>.

Em suma, o resultado encontrado foi o esperado, já que infartos cerebelares não acometem a via motora e nenhum dos indivíduos incluídos

no estudo fazia uso de drogas que agissem em canais iônicos de membranas neuronais.

### **6.2.2. Inibição e facilitação intracorticais**

#### *Inibição intracortical*

O principal resultado desta pesquisa foi a maior assimetria inter-hemisférica da inibição intracortical em indivíduos com infarto cerebelar unilateral, quando comparados a controles saudáveis.

Os indivíduos com infarto cerebelar apresentaram diminuição da inibição intracortical no córtex motor contralateral ao infarto cerebelar, comparado ao córtex motor ipsilateral, enquanto nos indivíduos saudáveis a inibição intracortical não foi significativamente assimétrica. Esse efeito foi mais intenso nos indivíduos nos quais os intervalos entre os infartos cerebelares e a realização das medidas foram maiores. Nossos resultados, quando avaliados em conjunto com dados da literatura<sup>16</sup>, apontam para mudanças progressivas na função motora intracortical após um infarto cerebelar, com aumento da inibição no córtex motor contralateral na fase aguda seguida de desinibição progressiva na fase crônica.

Em primatas e roedores, os núcleos cerebelares profundos exercem um efeito facilitatório na excitabilidade do córtex motor contralateral<sup>83</sup>. Em macacos, a microestimulação dos núcleos cerebelares profundos frequentemente aumenta a descarga dos neurônios do córtex motor contralateral<sup>83</sup>.

Em humanos, o fluxo sanguíneo diminui no hemisfério cerebral

contralateral, na fase aguda após AVE de cerebelo (diáskise hemisférica cruzada) <sup>4</sup>. Infartos cerebelares frequentemente afetam tanto o córtex cerebelar quanto os núcleos profundos. A perda da modulação exercida pelos núcleos profundos justificaria, portanto, o aumento na inibição do córtex motor contralateral na fase aguda.

A desinibição observada no córtex motor na fase crônica pode ter um papel compensatório, contribuindo para a melhora da ataxia após a lesão, ao longo do tempo.

No presente trabalho, os indivíduos com infarto cerebelar apresentaram baixa pontuação na escala clínica utilizada, a escala de avaliação e graduação de ataxia. Ou seja, a maior parte dos indivíduos não apresentava comprometimento neurológico grave na fase crônica devido ao AVE cerebelar.

A pouca gravidade da ataxia dos pacientes incluídos no estudo não nos permite correlacionar o déficit neurológico com a alteração de excitabilidade cortical encontrada, tendo em vista que não podemos comparar os dados com os de pacientes com ataxia grave. Estudos futuros, que utilizem testes mais sensíveis para avaliar a função cerebelar ou pacientes com níveis variados de gravidade de ataxia, podem elucidar esta questão.

Em pacientes nos quais o intervalo entre o AVE e a avaliação da excitabilidade cortical foi maior, observamos maior assimetria de inibição intracortical. Este resultado sugere que as alterações de excitabilidade observadas no córtex motor sejam dinâmicas, ocorrendo ao longo do tempo, semanas a meses após a instalação da lesão cerebelar.

O efeito de diminuição da inibição intracortical, que cada hemisfério cerebelar exerce sobre o córtex motor contralateral, é provavelmente mediado por conexões dentato-corticais<sup>53</sup>. Não podemos, com a metodologia observada, definir em que locais da via dentato-tálamo-cerebelar tenham ocorrido as modificações que culminaram na assimetria da inibição intracortical no córtex motor. Uma possível hipótese é que a resolução da diáquise e a plasticidade no tecido cerebelar não afetado, no tálamo ou no córtex motor, possam ter contribuído para a assimetria da inibição intracortical. Esta questão, entretanto, foge ao escopo do nosso estudo.

Liepert e colegas discutiram a influência do território arterial no comportamento da inibição intracortical<sup>16</sup>. Em sua casuística, todos os indivíduos com infartos no território da artéria cerebelar superior cursaram com aumento da inibição intracortical, o que não foi observado nos indivíduos com infartos acometendo os territórios das artérias cerebelares inferior posterior e inferior anterior. Os autores justificaram estes resultados pelo padrão de irrigação do cerebelo. A artéria cerebelar superior, segundo os autores, irrigaria os núcleos cerebelares profundos, que enviariam as projeções excitatórias para o córtex motor contralateral<sup>16</sup>. Portanto, a perda do efeito excitatório de um hemisfério cerebral sobre o córtex motor contralateral deveria ocorrer apenas em pacientes com infartos comprometendo este território arterial, caso este suprimento arterial fosse feito exclusivamente pela artéria cerebelar superior.



Contudo, de acordo com Tatu<sup>22</sup> e Rhoton<sup>23</sup>, tanto a artéria cerebelar superior quanto as artérias cerebelar inferior posterior e cerebelar inferior anterior podem ser responsáveis pela irrigação do núcleo denteado. Portanto, de acordo com estas informações, seria esperado encontrar alterações na excitabilidade cortical nos três grupos de pacientes.

Em nossa amostra de pacientes, tanto os indivíduos com infarto da artéria cerebelar superior quanto os com infarto da artéria cerebelar inferior posterior apresentaram diminuição da inibição intracortical, independentemente do acometimento ou não dos núcleos cerebelares profundos. Somente dois pacientes não tinham acometimento do núcleo denteado, ambos com isquemia no território da artéria cerebelar inferior posterior. Nenhum dos nossos pacientes tinha acometimento no território da artéria cerebelar inferior anterior.

Uma explicação alternativa para os nossos resultados é que, na fase crônica, o infarto cerebelar afetaria de forma diferente as projeções excitatórias dentato-corticais e as conexões inibitórias entre as células de Purkinje e o núcleo denteado<sup>83</sup>. Não podemos descartar esta hipótese com os dados do nosso trabalho.

A diminuição da inibição intracortical do córtex motor é observada após aprendizado motor em indivíduos saudáveis<sup>84</sup>, após estimulação repetitiva periférica em pacientes com AVE em hemisfério cerebral<sup>85</sup> e em indivíduos com distonia<sup>86</sup>. Acredita-se que a diminuição da inibição intracortical esteja relacionada à diminuição da atividade sináptica em circuitos gabaérgicos. Portanto, é possível que as modificações funcionais no córtex motor

contralateral ao infarto cerebelar tenham sido relacionadas a alterações de excitabilidade de interneurônios gabaérgicos ligados ao fenômeno de inibição intracortical.

#### *Facilitação intracortical*

No presente trabalho, o grupo de indivíduos com infartos cerebelares não apresentou assimetria inter-hemisférica significativa da facilitação intracortical.

Em ratos, a hemicerebelectomia diminui agudamente a facilitação intracortical no córtex motor contralateral<sup>48</sup>. Na fase subaguda após infarto cerebelar em humanos, é descrita uma diminuição da facilitação intracortical<sup>16</sup>. Esperávamos observar um aumento relativo da facilitação no hemisfério contralateral ao infarto cerebelar na fase crônica, da mesma forma como verificamos a diminuição relativa da inibição intracortical.

Há duas possibilidades para justificar nossos resultados. Em primeiro lugar, poder estatístico insuficiente. Estimamos que seria necessário um número maior de indivíduos para se ter um poder estatístico de 80% na avaliação da diferença entre os grupos.

Em segundo lugar, a ausência de modulação da facilitação intracortical na fase crônica após o infarto cerebelar. Sabe-se que a inibição e a facilitação intracortical são fenômenos mediados por circuitos neuronais distintos. Portanto, intervenções ou circunstâncias associadas a mudanças na inibição intracortical não levam necessariamente a mudanças na facilitação intracortical.

### **6.2.3. Relações entre amplitudes de potenciais evocados motores e amplitudes de ondas M supramáximas (PEM/M, %)**

São vários os fatores que influenciam as amplitudes de potenciais evocados motores. Essas respostas dependem dos neurônios corticais recrutados pela estimulação magnética transcraniana, da frequência dos disparos dos neurônios do trato corticospinal, da soma dos impulsos no trato corticospinal e na excitabilidade de motoneurônios espinais<sup>87</sup>. A avaliação da relação entre a amplitude dos potenciais e a amplitude das ondas M procura corrigir qualquer fator periférico que altere as medidas de excitabilidade, como, por exemplo, alterações na impedância elétrica da pele<sup>88</sup>.

Assim, a relação PEM/M depende basicamente da excitação de unidades motoras pela somação espacial e temporal de estímulos que trafegam pelo trato corticospinal<sup>88,89</sup>.

Em indivíduos com infartos acometendo o córtex motor ou o trato corticospinal, ocorre diminuição das razões PEM/M, calculadas com dados obtidos a partir de diferentes intensidades de estimulação magnética transcraniana, tanto na fase aguda quanto nas fases subaguda e crônica, quando comparados a controles saudáveis<sup>15</sup>.

Por outro lado, não encontramos, em nossa casuística, assimetria inter-hemisférica significativa nas relações entre amplitudes de potenciais evocados motores e amplitudes de ondas M supramáximas (PEM/M, %) nas intensidades do limiar motor de repouso, a 130% do limiar motor de repouso, e a 100% da intensidade do estimulador entre os indivíduos com infartos cerebelares e os saudáveis. Esses dados são semelhantes aos relatados

em indivíduos com síndromes cerebelares esporádicas, síndromes cerebelares paraneoplásicas<sup>87</sup> e infartos cerebelares subagudos<sup>16</sup>.

Nossos resultados sugerem que o efeito da deafferentação do córtex motor de projeções dentato-tálamo-corticais, na fase crônica, seja mediado por interneurônios corticais, como evidenciado pelas alterações na assimetria da inibição intracortical. A integridade funcional da via corticomotora propriamente dita permanece preservada, o que se reflete na ausência de assimetria significativa entre a amplitude de potenciais evocados motores e as ondas M.

### **6.3. Limitações**

A dificuldade de recrutamento de pacientes com infartos cerebelares unilaterais, sem lesões associadas do trato corticospinal no tronco encefálico ou em outros locais, assim como os critérios de exclusão do estudo limitaram o número de participantes, diminuindo, portanto, o poder estatístico do estudo.

Para conclusões definitivas sobre a evolução da excitabilidade do córtex motor após um AVE unilateral cerebelar, são necessários estudos prospectivos que realizem medidas seriadas mediante estimulação magnética transcraniana. Este objetivo fugiu ao escopo do presente estudo, que deve incentivar estudos prospectivos de maior duração, no futuro.

#### **6.4. Considerações finais**

A inibição intracortical provê informações sobre circuitos intracorticais inibitórios, predominantemente gabaérgicos<sup>10</sup>, e é influenciada por aferências sensitivas<sup>8</sup>, desempenho motor, aprendizado, acidentes vasculares encefálicos e pelas aferências cerebelares. Em indivíduos saudáveis, a inibição intracortical é simétrica. Em uma fase precoce, após a ocorrência de um infarto cerebelar unilateral, havia sido demonstrado que ocorre um aumento da inibição intracortical no córtex motor contralateral<sup>16</sup>.

Nossos resultados acrescentam informações sobre a evolução da assimetria intracortical após infartos cerebelares unilaterais. Em contraste com o aumento da inibição, relatado na fase aguda, observamos diminuição da inibição, na fase crônica. Estes resultados apoiam a hipótese de plasticidade no córtex motor em diferentes fases após um infarto cerebelar.

## 7. CONCLUSÕES

## 7. CONCLUSÕES

Em relação à simetria em excitabilidade do córtex motor avaliada por medidas de estimulação magnética transcraniana:

- Não encontramos assimetria inter-hemisférica significativa quanto ao limiar motor de repouso.

- Nos indivíduos com infarto cerebelar unilateral na fase crônica encontramos diminuição da inibição intracortical no córtex motor contralateral ao infarto cerebelar, comparada à do córtex motor ipsilateral. Em indivíduos saudáveis, não houve assimetria significativa da inibição intracortical entre os dois hemisférios cerebrais. Este resultado sugere a reorganização funcional de circuitos gabaérgicos no córtex motor, na fase crônica após AVE cerebelar contralateral.

- Não encontramos assimetria inter-hemisférica significativa na facilitação intracortical entre os dois grupos. Este resultado pode ser atribuído à ausência de modulação de sinapses glutamatérgicas no córtex motor ou na medula espinal em pacientes com AVE na fase crônica. Adicionalmente, este resultado pode ter sido influenciado pelo tamanho amostral do estudo.

- Não encontramos assimetria inter-hemisférica significativa quanto à

relação entre as amplitudes de potenciais evocados motores e as amplitudes de ondas M supramáximas nas intensidades do limiar motor de repouso, a 130% do limiar motor de repouso, e a 100% da intensidade do estimulador entre os dois grupos de indivíduos. Estes resultados são coerentes com a ausência de comprometimento da via corticospinal nos pacientes com AVE cerebelar.



## 8. ANEXOS

Anexo A – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de  
Pesquisa (CAPPesq)



## APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.02.07, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa n° **0015/07**, intitulado: **"INFLUÊNCIA DA ESTIMULAÇÃO SOMATO-SENSITIVA NA EXCITABILIDADE CORTICOMOTORA E NA FUNÇÃO MOTORA EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO CEREBELAR"**, apresentado pelo Departamento **de NEUROLOGIA**, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde n° 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador (a) Responsável: **DRA. ADRIANA BASTOS CONFORTO**

Pesquisador (a) Executante: **DRA. SUZETE NASCIMENTO FARIAS**

CAPPesq, 14 de fevereiro de 2007.

  
**PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO**  
Presidente da Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa



## APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12.09.07, **APROVOU alterações( carta de 25.04.07)** no Protocolo de Pesquisa nº **0015/07**, intitulado: **"INFLUÊNCIA DA ESTIMULAÇÃO SOMATO-SENSITIVA NA EXCITABILIDADE CORTICOMOTORA E NA FUNÇÃO MOTORA EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO CEREBELAR"** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**.

Pesquisador(a) Responsável: Dra. Adriana Bastos Conforto

CAPPesq, 17 de setembro de 2007.

**PROF. DR. EDUARDO MASSAD**  
Presidente da Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa

## Anexo B

## Termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO: M F  
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO: ..... CIDADE .....  
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F  
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
ENDEREÇO:.....Nº.....APTO.....  
BAIRRO:.....CIDADE:.....  
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Influência da estimulação somato-sensitiva na excitabilidade corticomotora e na função motora em pacientes com Acidente Vascular Encefálico isquêmico cerebelar.

PESQUISADOR: Suzete Nascimento Farias

CARGO/FUNÇÃO: médica residente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 117964

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO X

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses

**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:**

Nós convidamos o senhor/ a senhora para participar de uma pesquisa da Neurologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. É importante que o senhor/ a senhora leia ou ouça e entenda o que será feito nesta pesquisa. Sua participação depende somente do senhor/ da senhora, e o senhor/ a senhora pode deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem perder qualquer benefício que tenha por ser um paciente acompanhado no Hospital das Clínicas.

Outras pesquisas feitas em pessoas sem doenças e em pessoas que tiveram derrame no cérebro indicaram que um programa de treinamento ou exercício pode melhorar a maneira de fazer tarefas com o braço e a mão, como tocar piano, segurar ou mover objetos, etc. A aplicação de estímulos elétricos em nervos pode estimular partes do cérebro que comandam movimentos das mãos. Nós queremos saber se a estimulação de um nervo da mão pode facilitar a recuperação de sua mão depois do derrame do cerebelo.

Faremos treino de movimentos da mão com exercícios da mão e do braço, do lado fraco, nas seguintes tarefas: escrever, colocar moedas em uma lata, virar cartões de papel sobre a mesa, empilhar fichas, colocar grãos de feijão em uma lata com uma colher, mudar latas de lugar. O treinamento vai ser feito por cerca de vinte a quarenta minutos.

Faremos medidas do funcionamento do seu cérebro através da estimulação magnética transcraniana (da cabeça). Uma touca de natação será colocada em sua cabeça, e o médico fará marcas nesta touca com uma caneta, para localizar as áreas do cérebro a serem estimuladas. Então, uma bobina (um aparelho de cerca de 15 cm de diâmetro) será posicionado pelo médico sobre sua cabeça (por fora da cabeça) e quando o aparelho for ligado, um pulso magnético irá estimular o seu cérebro. Quando isso acontecer, o senhor/a senhora irá ouvir um ruído semelhante a um “clique” e pode ter a sensação de um toque rápido no couro cabeludo, onde a bobina vai ser apoiada. Quando o aparelho for colocado próximo à parte do cérebro que controla os músculos da mão, poderão ocorrer movimentos rápidos nos seus músculos, ou sensação de movimentos. A resposta nos músculos será registrada pelo médico, com pequenos eletrodos colocados sobre a pele da mão. Não serão utilizadas agulhas.

Após a estimulação magnética transcraniana, será feita estimulação de um nervo da mão. A corrente elétrica é aplicada de forma a não causar dor, mas causar sensação de formigamento ou vibração na mão. Dois eletrodos serão conectados a um aparelho de eletroneuromiografia e posicionados para estimular o nervo do punho, no braço acometido. O senhor/ a senhora receberá duas sessões, em dois dias diferentes, de estimulação de um nervo da mão. Cada sessão terá duração de duas horas. O tratamento poderá ser interrompido sempre que o senhor/ a senhora desejar. Os possíveis riscos e desconfortos são:

-Dos exercícios: Cansaço. Caso o senhor/senhora se sinta cansado/cansada, os períodos de repouso poderão ser prolongados. Se o senhor/senhora se sentir desconfortável com os exercícios ou com a aplicação no nervo, deverá avisar o pesquisador. Os procedimentos poderão ser interrompidos se o senhor/senhora desejar.

- Da estimulação magnética transcraniana

- 1) Exposição a campos magnéticos é contra-indicada em pessoas que usem marcapassos ou bomba de infusão implantada, ou que tenham placas de metal no crânio, ou objetos metálicos nos olhos ou crânio (por exemplo, após cirurgia no cérebro, ou acidente por arma de fogo). Crises epiléticas são consideradas contra-indicações relativas. Avise ao médico se o senhor/senhora tiver qualquer dessas contra-indicações, pois nesse caso o exame não poderá ser feito.
- 2) A estimulação pode causar discreto desconforto no couro cabeludo, onde o aparelho é colocado. A movimentação dos músculos do rosto ou mandíbula, que pode acontecer quando o médico está ajustando a melhor posição para a estimulação, pode ser desconfortável, mas não dolorosa.

- Da estimulação do nervo da mão: A estimulação não deve causar dor. O senhor/a senhora deverá avisar ao médico se sentir qualquer desconforto. Neste caso, a intensidade da estimulação será diminuída ou ela será suspensa.

Antes do início do protocolo, o senhor/senhora será submetido a testes, incluindo questionários, exame neurológico, força da mão, velocidade de movimentos das mãos. O senhor/ a senhora será filmado em alguns destes testes. Haverá períodos de repouso nas sessões. Caso o senhor/ a senhora se sinta cansado/cansada, os períodos de repouso poderão ser prolongados. Se o senhor/ a senhora se sentir desconfortável com os exercícios ou com a aplicação no nervo, deverá avisar o pesquisador.

O exame de Estimulação Magnética Transcraniana tem sido utilizado nos Estados Unidos e na Europa há muitos anos. Antes de serem estabelecidas normas de segurança para o exame, foram relatados dois casos de crises convulsivas em pacientes que haviam tido derrames, dentre centenas de pacientes que fizeram o exame. O risco de isso ocorrer com alguém, com as normas estabelecidas e que serão seguidas neste estudo, é mínimo. Não há nenhum risco em longo prazo estabelecido para pessoas que fazem uso da estimulação magnética transcraniana.

O senhor/ a senhora não deverá ingerir álcool 48h antes do exame, pois o álcool altera o funcionamento do cérebro e isso pode interferir no exame. O senhor/ a senhora deverá levar a lista de todos os remédios que estiver tomando no dia do exame, após receber alta. Durante o exame, o médico poderá pedir que o senhor/ a senhora relaxe ou contraia alguns músculos.

**O tratamento e os exames de estimulação magnética serão feitos no laboratório de Neuro-estimulação, localizado no 5<sup>o</sup> andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.**

Depois que o estudo terminar, poderemos dizer se esta estimulação melhorou o funcionamento do cérebro em pessoas que tiveram derrame de cerebelo. Esperamos que essa descoberta possa ajudar no tratamento para fraqueza na mão e do braço de pessoas que tiveram derrame. Caso este tratamento seja eficaz, o senhor/senhora poderá obter melhora na força e/ou velocidade da mão que foi afetada pelo derrame. Não existem tratamentos comprovadamente eficazes para melhorar a força e/ou velocidade da mão em pessoas que tiveram derrame, hoje em dia.

---

#### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:**

Se o senhor/ a senhora tiver qualquer pergunta ou problemas em relação a esta pesquisa, deve entrar em contato com a doutora Suzete Nascimento Farias pelo telefone 071 99750644. Caso o senhor/senhora não goste do exercício, da aplicação no nervo, da estimulação magnética ou de qualquer outra parte do protocolo, pode desistir a qualquer momento, é só avisar o pesquisador. Neste caso, sua participação na pesquisa vai ser terminada. Se o senhor/ a senhora se sentir cansado (a) devido ao exercício, e quiser desistir de participar da pesquisa, também pode fazer isso a qualquer momento. Se os resultados desta pesquisa forem publicados em revistas de Neurologia ou em congressos, o nome do senhor/ da senhora não será revelado. Os testes que forem filmados não serão divulgados sem sua autorização, todos os dados coletados na pesquisa serão confidenciais. O Hospital das Clínicas fornecerá tratamento médico por qualquer lesão física que possa resultar de sua participação nesta pesquisa.

---

#### **V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Veja item IV

---

#### **VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo,                    de

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pesquisadora

## Termo de consentimento livre e esclarecido dos controles saudáveis

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:.....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO: M F  
 DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
 ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
 BAIRRO: ..... CIDADE .....  
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F  
 DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
 ENDEREÇO:.....Nº.....APTO.....  
 BAIRRO:.....CIDADE:.....  
 CEP:..... TELEFONE:DDD(.....).....

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Influência da estimulação somato-sensitiva na excitabilidade corticomotora e na função motora em pacientes com Acidente Vascular Encefálico isquêmico cerebelar.

PESQUISADOR: Suzete Nascimento Farias

CARGO/FUNÇÃO: médica residente  
 INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 117964

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	X	RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses

**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:**

Nós convidamos o senhor/ a senhora para participar de uma pesquisa da Neurologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. É importante que o senhor/ a senhora leia ou ouça e entenda o que será feito nesta pesquisa. Sua participação depende

somente do senhor/ da senhora, e o senhor/ a senhora pode deixar de participar do estudo a qualquer momento.

Outras pesquisas feitas em pessoas sem doenças e em pessoas que tiveram derrame no cérebro indicaram que um programa de treinamento ou exercício pode melhorar a maneira de fazer tarefas com o braço e a mão, como tocar piano, segurar ou mover objetos, etc. A aplicação de estímulos elétricos em nervos pode estimular partes do cérebro que comandam movimentos das mãos.

Faremos treino de movimentos da mão com exercícios da mão e do braço, nas seguintes tarefas: escrever, colocar moedas em uma lata, virar cartões de papel sobre a mesa, empilhar fichas, colocar grãos de feijão em uma lata com uma colher, mudar latas de lugar. O treinamento vai ser feito por cerca de vinte a quarenta minutos.

Faremos medidas do funcionamento do seu cérebro através da estimulação magnética transcraniana (da cabeça). Uma touca de natação será colocada em sua cabeça, e o médico fará marcas nesta touca com uma caneta, para localizar as áreas do cérebro a serem estimuladas. Então, uma bobina (um aparelho de cerca de 15 cm de diâmetro) será posicionado pelo médico sobre sua cabeça (por fora da cabeça) e quando o aparelho for ligado, um pulso magnético irá estimular o seu cérebro. Quando isso acontecer, o senhor/a senhora irá ouvir um ruído semelhante a um “clique” e pode ter a sensação de um toque rápido no couro cabeludo, onde a bobina vai ser apoiada. Quando o aparelho for colocado próximo à parte do cérebro que controla os músculos da mão, poderão ocorrer movimentos rápidos nos seus músculos, ou sensação de movimentos. A resposta nos músculos será registrada pelo médico, com pequenos eletrodos colocados sobre a pele da mão. Não serão utilizadas agulhas.

Após a estimulação magnética transcraniana, será feita estimulação de um nervo da mão. A corrente elétrica é aplicada de forma a não causar dor, mas causar sensação de formigamento ou vibração na mão. Dois eletrodos serão conectados a um aparelho de eletroneuromiografia e posicionados para estimular o nervo do punho, no braço acometido. O senhor/ a senhora receberá duas sessões, em dois dias diferentes, de estimulação de um nervo da mão. Cada sessão terá duração de duas horas. O tratamento poderá ser interrompido sempre que o senhor/ a senhora desejar. Os possíveis riscos e desconfortos são:

-Dos exercícios: Cansaço. Caso o senhor/senhora se sinta cansado/cansada, os períodos de repouso poderão ser prolongados. Se o senhor/senhora se sentir desconfortável com os exercícios ou com a aplicação no nervo, deverá avisar o pesquisador. Os procedimentos poderão ser interrompidos se o senhor/senhora desejar.

- Da estimulação magnética transcraniana

- 3) Exposição a campos magnéticos é contra-indicada em pessoas que usem marcapassos ou bomba de infusão implantada, ou que tenham placas de metal no crânio, ou objetos metálicos nos olhos ou crânio (por exemplo, após cirurgia no cérebro, ou acidente por arma de fogo). Crises epiléticas são consideradas contra-indicações relativas. Avise ao médico se o senhor/senhora tiver qualquer dessas contra-indicações, pois nesse caso o exame não poderá ser feito.
- 4) A estimulação pode causar discreto desconforto no couro cabeludo, onde o aparelho é colocado. A movimentação dos músculos do rosto ou mandíbula, que pode acontecer quando o médico está ajustando a melhor posição para a estimulação, pode ser desconfortável, mas não dolorosa.

- Da estimulação do nervo da mão: A estimulação não deve causar dor. O senhor/a senhora deverá avisar ao médico se sentir qualquer desconforto. Neste caso, a intensidade da estimulação será diminuída ou ela será suspensa.

Antes do início do protocolo, o senhor/senhora será submetido a testes, incluindo questionários, exame neurológico, força da mão, velocidade de movimentos das mãos. O senhor/ a senhora será filmado em alguns destes testes. Haverá períodos de repouso nas sessões. Caso o senhor/ a senhora se sinta cansado/cansada, os períodos de repouso poderão ser prolongados. Se o senhor/ a senhora se sentir desconfortável com os exercícios ou com a aplicação no nervo, deverá avisar o pesquisador.

O exame de Estimulação Magnética Transcraniana tem sido utilizado nos Estados Unidos e na Europa há muitos anos. Antes de serem estabelecidas normas de segurança para o exame, foram relatados dois casos de crises convulsivas em pacientes que haviam tido derrames, dentre centenas de pacientes que fizeram o exame. O risco de isso ocorrer com alguém, com as normas estabelecidas



e que serão seguidas neste estudo, é mínimo. Não há nenhum risco em longo prazo estabelecido para pessoas que fazem uso da estimulação magnética transcraniana.

O senhor/ a senhora não deverá ingerir álcool 48h antes do exame, pois o álcool altera o funcionamento do cérebro e isso pode interferir no exame. O senhor/ a senhora deverá levar a lista de todos os remédios que estiver tomando no dia do exame. Durante o exame, o médico poderá pedir que o senhor/ a senhora relaxe ou contraia alguns músculos.

**O tratamento e os exames de estimulação magnética serão feitos no laboratório de Neuro-estimulação, localizado no 5<sup>o</sup> andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.**

Depois que o estudo terminar, poderemos dizer se esta estimulação melhorou o funcionamento do cérebro em pessoas que tiveram derrame de cerebelo. Esperamos que essa descoberta possa ajudar no tratamento para fraqueza na mão e do braço de pessoas que tiveram derrame. Não existem tratamentos comprovadamente eficazes para melhorar a força e/ou velocidade da mão em pessoas que tiveram derrame, hoje em dia.

---

#### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:**

Se o senhor/ a senhora tiver qualquer pergunta ou problemas em relação a esta pesquisa, deve entrar em contato com a doutora Suzete Nascimento Farias pelo telefone 071 99750644. Caso o senhor/senhora não goste do exercício, da aplicação no nervo, da estimulação magnética ou de qualquer outra parte do protocolo, pode desistir a qualquer momento, é só avisar o pesquisador. Neste caso, sua participação na pesquisa vai ser terminada. Se o senhor/ a senhora se sentir cansado (a) devido ao exercício, e quiser desistir de participar da pesquisa, também pode fazer isso a qualquer momento. Se os resultados desta pesquisa forem publicados em revistas de Neurologia ou em congressos, o nome do senhor/ da senhora não será revelado. Os testes que forem filmados não serão divulgados sem sua autorização, todos os dados coletados na pesquisa serão confidenciais. O Hospital das Clínicas fornecerá tratamento médico por qualquer lesão física que possa resultar de sua participação nesta pesquisa.

---

#### **V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Veja item IV

---

#### **VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo,                      de

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pesquisadora

Anexo C – Questionário de avaliação – Estimulação magnética transcraniana

Tradução do Inglês do questionário de segurança de estimulação magnética transcraniana em adultos adaptado (Keel<sup>62</sup>).

Nome: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Alguma vez, você:

1) Teve alguma reação adversa

a estimulação magnética transcraniana? ( ) Sim ( ) Não

2) Teve uma crise epiléptica? ( ) Sim ( ) Não

3) Teve traumatismo craniano? ( ) Sim ( ) Não

4) Foi submetido a neurocirurgia? ( ) Sim ( ) Não

5) Tem algum material metálico em sua cabeça (fora da boca) como "clipes" cirúrgicos, fragmento de projétil, soldagem ou metal? ( ) Sim ( ) Não

6) Tem algum equipamento implantado como marcapasso cardíaco, bomba de infusão, ou cateter intracardíaco? ( ) Sim ( ) Não

7) Está tomando alguma medicação? ( ) Sim ( ) Não

---

8) Tem dores de cabeça fortes ou frequentes? ( ) Sim ( ) Não

9) Já teve algum problema no cérebro? ( ) Sim ( ) Não

10) Já teve alguma doença que causou lesão cerebral? ( ) Sim ( ) Não

11) Se você é uma mulher em idade fértil e sexualmente ativa, você não está usando um método anticoncepcional confiável? ( ) Sim ( ) Não

12) Alguém na sua família tem história de epilepsia? ( ) Sim ( ) Não

13) Realizou um eletroencefalograma? ( ) Sim ( ) Não

14) Teve um acidente vascular cerebral? ( ) Sim ( ) Não

Data: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Anexo D – Causas de exclusão no estudo de indivíduos com diagnóstico de infarto cerebelar

<b>Causa de exclusão no estudo</b>	<b>Número</b>
Indivíduos com outras lesões encefálicas além do acometimento cerebelar unilateral (infartos cerebelares bilaterais, acometimento do tronco encefálico, lesões cerebrais que acometessem o trato motor e/ou sensitivos)	32
Indivíduos falecidos no momento da triagem	3
Indivíduos em uso de antidepressivos	2
Portador de marcapasso	1
Presença de projétil de arma de fogo na terceira vértebra torácica	1
Moravam em outros estados	3
Submetidos a neurocirurgia	3
Portador de epilepsia	1
Recusaram participar do estudo	6
Não foram encontrados	2
1 indivíduo apresentava lesão no punho com acometimento do nervo mediano. Este indivíduo foi excluído do experimento já que a lesão do mediano não permitia a obtenção das medidas de excitabilidade cortical pela provável alteração nas ondas M supramáximas, o que prejudicaria a obtenção dos dados.	1
<b>Total de indivíduos excluídos</b>	<b>55</b>

## Anexo E – Escala de AVE do National Institute of Health (NIH)

Traduzido do inglês de Brott<sup>63</sup>

- 1a. NÍVEL DE CONSCIÊNCIA ( ) 0 alerta ( ) 1 sonolento ( ) 2 estupor ( ) 3 coma  
 1b. QUESTÕES ( ) 0 responde ambas corretamente ( ) 1 responde uma corretamente ( ) 2 ambas incorretas  
 1c. COMANDOS ( ) 0 obedece 2 corretamente ( ) 1 obedece um corretamente ( ) 2 ambos incorretos
2. MELHOR OLHAR ( ) 0 normal ( ) 1 paresia parcial ( ) 2 desvio conjugado
3. CAMPOS VISUAIS ( ) 0 sem perda visual ( ) 1 hemianopsia parcial ( ) 2 hemianopsia completa ( ) 3 hemianopsia bilateral
4. PARALISIA FACIAL ( ) 0 movimentos normais ( ) 1 paresia mínima ( ) 2 paresia parcial ( ) 3 paralisia completa
- |                                      |                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 5a . MEMBRO SUPERIOR ESQUERDO        | 5b. MEMBRO SUPERIOR DIREITO          |
| ( ) 0 sem desvio                     | ( ) 0 sem desvio                     |
| ( ) 1 com desvio                     | ( ) 1 com desvio                     |
| ( ) 2 algum esforço versus gravidade | ( ) 2 algum esforço versus gravidade |
| gravidade                            |                                      |
| ( ) 3 sem esforço versus gravidade   | ( ) 3 sem esforço versus gravidade   |
| ( ) 4 sem movimento                  | ( ) 4 sem movimento                  |
- |                                      |                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 6a . MEMBRO INFERIOR ESQUERDO        | 6b. MEMBRO INFERIOR DIREITO          |
| ( ) 0 sem desvio                     | ( ) 0 sem desvio                     |
| ( ) 1 com desvio                     | ( ) 1 com desvio                     |
| ( ) 2 algum esforço versus gravidade | ( ) 2 algum esforço versus gravidade |
| ( ) 3 sem esforço versus gravidade   | ( ) 3 sem esforço versus gravidade   |
| ( ) 4 sem movimento                  | ( ) 4 sem movimento                  |
7. ATAXIA APENDICULAR ( ) 0 ausente ( ) 1 presente em 1 membro ( ) 2 presente em 2 ou mais membros
8. SENSIBILIDADE ( ) 0 normal ( ) 1 perda leve a moderada ( ) 2 perda severa
9. MELHOR LINGUAGEM ( ) 0 sem afasia ( ) 1 afasia discreta/moderada ( ) 2 afasia severa ( ) 3 mudo
10. DISARTRIA ( ) 0 articulação normal ( ) 1 disartria discreta/moderada ( ) 2 ininteligível
- 11 . EXTINÇÃO/INATENÇÃO ( ) 0 sem negligência ( ) 1 negligência parcial ( ) 2 negligência completa

TOTAL : .....(0 – 42) PONTOS

## Anexo F – Escala para avaliação e graduação de ataxia

1)Marcha	2)Equilíbrio
<p>Paciente é solicitado a (1) deambular paralelo a parede, a uma distância segura, incluindo dar meia volta (virar-se até deambular na direção oposta) e a (2) deambular em tandem sem apoio.</p>	<p>Paciente é solicitado a permanecer de pé (1) na posição natural, (2) com os pés em paralelo (hálux encostados) e (3) em tandem (os dois pés em uma linha, sem espaço entre o calcanhar e o hálux). O paciente deve estar descalço e com os olhos abertos. Para cada avaliação, 3 tentativas são permitidas. A melhor é pontuada.</p>
<p>0 Normal, sem dificuldade para deambular, virar e andar em tandem (permitido até um passo errado)</p>	<p>0 Normal, capaz de permanecer em tandem por &gt; 10 s</p>
<p>1 Dificuldade leve, visível somente após deambular 10 passos consecutivos em tandem</p>	<p>1 Capaz de permanecer de pé com os pés juntos sem oscilar. Incapaz de assumir tandem por &gt;10s</p>
<p>2 Claramente alterado, não sendo possível deambular mais de 10 passos em tandem</p>	<p>2 Capaz de permanecer de pé com os pés juntos por &gt;10s, mas com oscilação</p>
<p>3 Marcha instável, dificuldade em dar meia volta, sem necessidade de suporte</p>	<p>3 Capaz de permanecer de pé por &gt;10s na posição natural, mas não com os pés juntos</p>
<p>4 Marcha marcadamente instável, necessário suporte intermitente na parede</p>	<p>4 Capaz de permanecer de pé por &gt;10s na posição natural somente com suporte intermitente</p>
<p>5 Instabilidade grave na marcha, uso permanente de um suporte ou necessário suporte leve em um membro superior</p>	<p>5 Capaz de permanecer de pé por &gt;10s na posição natural somente com apoio constante de um membro superior</p>
<p>6 Deambula &gt;10m somente com dois suportes ou com acompanhante</p>	<p>6 Incapaz de permanecer de pé por &gt;10s mesmo com suporte constante</p>
<p>7 Deambula &lt;10m somente com 2 suportes, andador ou acompanhante</p>	
<p>8 Incapacidade de deambular, mesmo com apoio</p>	

<p>3) Sentar</p> <p>O paciente é solicitado a permanecer sentado em uma maca sem auxílio dos pés, com os olhos abertos e braços estendidos para a frente.</p> <p>0 Normal, sem dificuldades, permanecendo sentado por &gt;10 sec</p> <p>1 Dificuldade leve, instabilidade intermitente</p> <p>2 Instabilidade constante, mas capaz de permanecer sentado por &gt; 10 s sem suporte</p> <p>3 Capaz de permanecer sentado por &gt; 10 s somente com suporte intermitente</p> <p>4 Incapaz de permanecer sentado por &gt;10 s sem suporte contínuo</p>	<p>4) Distúrbio da fala</p> <p>A fala é avaliada durante a conversa.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Sugestivo de distúrbio da fala</p> <p>2 Alteração na fala, mas fácil de compreender</p> <p>3 Dificuldade de entender palavras ocasionais</p> <p>4 Dificuldade para entender várias palavras</p> <p>5 Apenas algumas palavras compreensíveis</p> <p>6 Fala incompreensível/ anartria</p>		
Pontuação		Pontuação	

<p>5) Dismetria</p> <p>Pontuado separadamente para cada lado</p> <p>O paciente deve estar sentado confortavelmente. Se necessário, é permitido apoio dos pés e do tronco. O examinador senta em frente ao paciente e é solicitado 5 movimentos de apontar consecutivos e súbitos em direções não previsíveis em um plano frontal a 50% do alcance do paciente. Os movimentos devem ter uma amplitude de 30cm e frequência de 1 movimento a cada 2s. O paciente é solicitado a seguir os movimentos com o indicador tão rápido e preciso quanto possível. A média dos 3 últimos movimentos é pontuada.</p> <p>0 Sem dismetria</p> <p>1 Dismetria, erra o alvo em &lt;5 cm</p> <p>2 Dismetria, erra o alvo em &lt; 15 cm</p> <p>3 Dismetria, erra o alvo em &gt; 15 cm</p> <p>4 Incapaz de realizar 5 movimentos de apontar</p>	<p>6) Index-nariz</p> <p>Pontuado separadamente para cada lado</p> <p>O paciente deve estar sentado confortavelmente. Se necessário, é permitido apoio dos pés e do tronco.</p> <p>O paciente é solicitado a apontar repetidamente com o dedo indicador tendo como ponto de partida o próprio nariz e como alvo o dedo do examinador que deve estar posicionado em frente ao paciente a 90% do alcance do paciente. Os movimentos são executados a uma velocidade moderada. A média da performance dos movimentos é pontuada de acordo com a amplitude do tremor cinético.</p> <p>0 Sem tremor</p> <p>1 Tremor com amplitude &lt; 2 cm</p> <p>2 Tremor com amplitude &lt; 5 cm</p> <p>3 Tremor com amplitude &gt; 5 cm</p> <p>4 Incapaz de realizar 5 movimentos de apontar</p>				
Pontuação	direita	esquerda	Pontuação	direita	esq
Média dos 2 lados (D+E)/2			Média dos 2 lados (D+E)/2		

<p>7) Movimentos alternados rápidos das mãos</p> <p>Pontuado separadamente para cada lado. O paciente deve estar sentado confortavelmente. Se necessário, é permitido apoio dos pés e do tronco. O paciente é solicitado a realizar 10 ciclos de supinações e pronações repetidas e alternadas da mão posicionada sobre o colo tão rapidamente e preciso quanto possível. O movimento é demonstrado pelo examinador a uma velocidade de aprox 10 ciclos em 7s. O tempo deve ser aferido de forma precisa.</p> <p>0 Normal, movimento regular (realiza em &lt;10s)</p> <p>1 Levemente irregular (realiza em &lt;10s)</p> <p>2 Claramente irregular, dificuldade em distinguir os movimentos, ou com interrupções relevantes, mas realiza em &lt;10s</p> <p>3 Muito irregular, dificuldade em distinguir movimentos únicos ou com interrupções relevantes mas realiza em &gt;10s</p> <p>4 Incapacidade de completar 10 ciclos</p>			<p>8) Calcanhar-joelho</p> <p>Pontuado separadamente para cada lado. O paciente deve estar deitado no leito em decúbito dorsal. É solicitado a levantar uma perna, levar o calcanhar até o joelho do membro inferior oposto, deslizar o calcanhar pela face anterior da tibia até o tornozelo em 1s, e então posicionar a perna no leito. A tarefa é realizada 3 vezes. Se o paciente não consegue fazer com que o calcanhar entre em contato com a tibia nas três tentativas, pontuar 4.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Levemente anormal, contato com a tibia mantida</p> <p>2 Claramente anormal, perda do contato com a tibia mais de 3 vezes nos 3 ciclos</p> <p>3 Muito alterado, perda do contato com a tibia 4 vezes ou mais durante os três ciclos</p> <p>4 Incapacidade de realizar a tarefa</p>		
Pontuação	direita	esquerda	Pontuação	direita	esqu
Média dos 2 lados (D+E)/2			Média dos 2 lados (D+E)/2		

## Anexo G –Inventário de Oldfield

Traduzido do inglês de Oldfield<sup>66</sup>

Atividade (antes do evento)	Mão E		Mão D
Escrever ou distribuir as cartas de um baralho			
Desenhar ou encher de água um copo			
Jogar uma bola			
Utilizar um cinzeiro			
Utilizar uma escova de dentes			
Comer com um garfo			
Segurar uma vassoura (mão do alto)			
Acender um fósforo			
Segurar uma colher de sopa			
Abrir um pote (mão que segura a tampa)			
Total			

Quociente de lateralidade=  $(\text{total D} - \text{total E} / \text{total D} + \text{total E}) \times 100$

QL= \_\_\_\_\_

-100: canhoto absoluto; 0: ambidestro; + 100: destro absoluto



Anexo H – Tabela 6

Tabela 6 - Razões entre as amplitudes dos potenciais evocados motores e as ondas M (PEM/M%) em diferentes intensidades de estímulos no córtex motor ipsilateral e contralateral aos infartos cerebelares nos indivíduos com infartos cerebelares e nos saudáveis – assimetria inter-hemisférica

AVE	PEM/M(%)		PEM/M(%)		PEM/M(%)		PEM/M(%)		PEM/M(%)	
	LMr contralateral	LMr ipsilateral	130% LMr contralateral	130% LMr ipsilateral	100% c.e. contralateral	100% c.e. ipsilateral	130% LMr contralateral	130% LMr ipsilateral	100% c.e. contralateral	100% c.e. ipsilateral
1	0,6	1,2	16,2	28,6	22,8	36,1	16,2	28,6	22,8	36,1
2	2,3	2,5	27,4	22,3	71,1	52,2	27,4	22,3	71,1	52,2
3	5,5	0,7	31,4	4,19	37,3	19,7	31,4	4,19	37,3	19,7
4	2,2	1,0	10,4	10,2	10,4	36,2	10,4	10,2	10,4	36,2
5	1,0	0,1	1,5	4,9	4,4	6,3	1,5	4,9	4,4	6,3
6	0,1	0,5	2,4	3,4	4,5	10,1	2,4	3,4	4,5	10,1
7	0,6	1,4	6,8	11,9	19,7	40,9	6,8	11,9	19,7	40,9
média	1	1	9,6	12,1	19,6	27,4	9,6	12,1	19,6	27,4
d.p.	1	0,8	9,5	9,9	23,9	18,2	9,5	9,9	23,9	18,2
Controles	PEM/M(%) LMr contralateral	PEM/M(%) LMr ipsilateral	PEM/M(%) 130% LMr contralateral	PEM/M(%) 130% LMr ipsilateral	PEM/M(%) 100% c.e. contralateral	PEM/M(%) 100% c.e. ipsilateral	PEM/M(%) 130% LMr contralateral	PEM/M(%) 130% LMr ipsilateral	PEM/M(%) 100% c.e. contralateral	PEM/M(%) 100% c.e. ipsilateral
1	1,9	1,5	67,5	22,1	161,3	35,0	67,5	22,1	161,3	35,0
2	1,8	1,9	9,4	18,8	7,8	19,6	9,4	18,8	7,8	19,6
3	3,6	18,6	30,9	182,7	58,6	246,3	30,9	182,7	58,6	246,3
4	1,1	0,7	7,4	5,9	4,7	7,8	7,4	5,9	4,7	7,8
5	0,3	3,1	7,7	24,2	24,8	38,2	7,7	24,2	24,8	38,2
6	0,4	0,4	6,5	5,2	11,5	20,7	6,5	5,2	11,5	20,7
7	1,6	0,8	20,3	13,3	35,3	43,0	20,3	13,3	35,3	43,0
média	1,5	3,9	21,4	38,9	43,4	58,7	21,4	38,9	43,4	58,7
d.p.	1,1	6,6	22,2	63,9	55,3	83,7	22,2	63,9	55,3	83,7

AVE: indivíduos com infartos cerebelares; PEM/M(%): relação entre o potencial evocado motor (PEM) e a onda M supramáxima com o estimulador ligado na intensidade do limiar motor de repouso (LMr), a 130% do limiar motor de repouso (130% LMr), e com o estimulador ligado na sua intensidade máxima (100% c.e.). Respostas obtidas no hemisfério cerebral contralateral (contral.) e ipsilateral (ipsil.) ao AVE de cerebello; d.p.: desvio padrão.

## 9. REFERÊNCIAS

## 9. REFERÊNCIAS

1. Manto M. Mechanisms of human cerebellar dysmetria: experimental evidence and current conceptual bases. *J Neuro Eng Rehab*. 2009;6:10. doi: 10.1186/1743-0003-6-10.
2. Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Lesion-induced and training-induced brain reorganization. *Rest Neurol Neurosci*. 2004;22:269–77.
3. Rousseaux M, Steinling M. Crossed hemispheric diaschisis in unilateral cerebellar lesions. *Stroke*. 1992;23:511-4.
4. Komaba Y, Osono E, Kitamura S, Katayama Y. Crossed cerebellocerebral diaschisis in patients with cerebellar stroke. *Acta Neurol Scand*. 2000;101:8-12.
5. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406:147-50.
6. Conforto AB, Marie SK, Cohen LG, Scaff M. Transcranial magnetic stimulation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:146-52.
7. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91:79-92.

8. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996;40:367-78.
9. Reis J, Swayne O, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol.* 2008;586.2:325–51.
10. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993;471:501-19.
11. Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A, Dileone M, Saturno E, Mazzone P, et al. Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol.* 2006;96:1765-71.
12. Maeda F, Gangitano M, Thall M, Pascual-Leone A. Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol.* 2002;113:376–82.
13. Cicinelli P, Pasqualetti P, Zaccagnini M, Traversa R, Oliveri M, Rossini PM. Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke.* 2003;34:2653-8.
14. Cahn SD, Herzog AG, Pascual-Leone A. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation: effects of hemispheric laterality, gender, and handedness in normal controls. *J Clin Neurophysiol.* 2003;5:371–4.

15. Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, Greenwood RJ. Stages of motor output organization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex*. 2008;18:1909–22.
16. Liepert J, Kucinski T, Tüscher O, Pawlas F, Bäumer T, Weiller C. Motor cortex excitability after cerebellar infarction. *Stroke*. 2004;35:2484–8.
17. Machado ABM. *Neuroanatomia Funcional*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 1993.
18. Campbell WW. *De Jong's The Neurologic Examination*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
19. Bower JM. Functional implications of tactile projection patterns to the lateral hemispheres of the cerebellum of the albino rat: the legacy of Wally Welker. *Ann NY Acad Sci*. 2011:130-41. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06020.x.
20. Rijntjes M, Buechel C, Kiebel S, Weiller C. Multiple somatotopic representations in the human cerebellum. *NeuroReport*. 1999;10:3653-8.
21. Takanashi M, Abe K, Yanagihara T, Sakoda S, Tanaka H, Hirabuki N, et al. A functional MRI study of somatotopic representation of somatosensory stimulation in the cerebellum. *Neuroradiol*. 2003;45:149-52.
22. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of human brain : Brainstem and cerebellum. *Neurology*. 1996;47;1125-35.
23. Rhoton A. The cerebellar arteries. *Neurosurgery*. 2000;47:S29-68.
24. Netter FH, Craig JA, Perkins J. *Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology*. Teterboro: Custom Communications; 2002.
25. Glickstein M, Doron K. *Cerebellum: Connections and Functions*.

*Cerebellum*. 2008;7:589–94.

26. Ruigrok TJH. Ins and outs of cerebellar modules. *Cerebellum*. 2011; 10:464-74.

27. Tolosa APM, Canelas HM. *Propedêutica Neurológica*. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 1975.

28. Kawato M, Kuroda T, Imamizu H, Nakano E, Satoru Miyauchi S, Yoshioka T. Internal forward models in the cerebellum: fMRI study on grip force and load force coupling. *Progress in Brain Research*. 2003;142:171-88.

29. Weber M, Eisen AA. Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle Nerve*. 2002;25:160-75.

30. Wagner T, Rushmore J, Eden U, Valero-Cabre A. Biophysical foundations underlying TMS: Setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex*. 2009;45:1025-34.

31. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Princípios da Neurociência*. Tradução de Luiz Eugênio Melo e Luiz Roberto Brito. 4a ed. Barueri: Manole; 2003.

32. Ruohonen J. *Transcranial magnetic stimulation: modelling and new techniques* [tese]. Espoo: Helsinki University of Technology; 1998.

33. Thielscher A, Kammer T. Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. *Neuroimage* 2002;17:1117-30.

34. Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical

- considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;75:350-7.
35. Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19:322-43.
36. Mills KR. *Magnetic stimulation of the human nervous system*. New York: Oxford University Press;1999.
37. Ziemann U, Corwell B, Cohen LG. Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J Neurosci*. 1998;18:1115-23.
38. Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;89:415-23.
39. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Ranieri F, Ricci V, Profice P, et al. GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 2006;575:721-6.
40. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist Riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm*. 1997;104:1207-14.
41. Schwenkreis P, Liepert J, Witscher K, Fischer W, Weiller C, Malin JP, et al. Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to its plasma level. A study using transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2000;135:293-9.
42. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*.

2009;120: 2008-39.

43. Wassermann EM. Risk and Safety of Repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;108:1-16.

44. Kandler R. Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet.* 1990 24;335:469-70.

45. Haupts MR, Daum S, Ahle G, Holinka B, Gehlen W. Transcranial magnetic stimulation as a provocation for epileptic seizures in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10:475-6.

46. Hömberg V, Netz J. Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet.* 1989;18:1223.

47. Vahabzadeh-Hagh AM, Muller PA, Pascual-Leone A, Jensen FE, Rotenberg A. Measures of cortical inhibition by paired-pulse transcranial magnetic stimulation in anesthetized rats. *J Neurophysiol.* 2011;105:615-24.

48. Taib NOB, Manto M. Effects of trains of high-frequency stimulation of the premotor/supplementary motor area on conditioned corticomotor responses in hemicerebellectomized rats. *Exp Neurol.* 2008;212:157-65.

49. Liepert J, Wessel K, Schwenkreis P, Trillenberg P, Otto V, Vorgerd M, et al. Reduced intracortical facilitation in patients with cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand.* 1998;98:318-23.

50. Restivo DA, Lanza S, Saponara R, Rapisarda G, Giuffrida S, Palmeri A. Changes of cortical excitability of the human motor cortex in spinocerebellar



ataxia type 2. A study with paired transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci.* 2002;198:87-92.

51. Schwenkreis P, Tegenthoff M, Witscher K, Börnke C, Przuntek H, Malin JP, et al. Motor cortex activation by transcranial magnetic stimulation in ataxia patients depends on the genetic defect. *Brain.* 2002;125:301–9.

52. Sönmezoğlu K, Sperling B, Henriksen T, Tfelt-Hansen P, Lassen NA. Reduced contralateral hemispheric flow measured by SPECT in cerebellar lesions: crossed cerebral diaschisis. *Acta Neurol Scand.* 1993;87:275–80.

53. Feeney DM, Baron JC. Diaschisis. *Stroke* 1986;17:817-30.

54. Infeld B, Davis SM, Lichtenstein M, Mitchell PJ, Hopper JL. Crossed cerebellar diaschisis and brain recovery after stroke. *Stroke.* 1995;26:90-5.

55. Szilágyi G, Vas A, Kerényi L, Nagy Z, Csiba L, Gulyás B. Correlation between crossed cerebellar diaschisis and clinical neurological scales. *Acta Neurol Scand.* 2012;125:373-81.

56. Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain.* 2002;125:2731-42.

57. Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:671-6.

58. Liepert J, Restemeyer C, Kucinski T, Zittel S, Weiller C. Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes. *Stroke.* 2005;36:2648-53.

59. Takeuchi N, Tada T, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K. Disinhibition of the premotor cortex contributes to a maladaptive change in the affected hand

after stroke. *Stroke*. 2007;38:1551-6.

60. Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke*. 1992;23:1084-9.

61. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:1717-29.

62. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:720.

63. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-70.

64. Caneda MAG, Fernandes JG, Almeida AG, Mugnol FE. Reliability of neurological assessment scales in patients with stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64:690-7.

65. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia. *Neurology*. 2006 13;66:1717-20.

66. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;91:97-113.

67. Meyer BU, Britton TC, Klotten H, Steinmetz H, Benecke R. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 1991;81:38-46.

68. Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve*. 1997;20:570-6.

69. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol*. 1992;9:132-6.
70. Schluter ND, Rushworth MF, Passingham RE, Mills KR. Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation. *Brain*. 1998;121:785-99.
71. Conforto AB, Z'Graggen WJ, Kohl AS, Rösler KM, Kaelin-Lang A. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:812-9.
72. Hanajima R, Wang R, Nakatani-Enomoto S, Hamada M, Terao Y, Furubayashi T, et al. Comparison of different methods for estimating motor threshold with transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:2120-2.
73. Kaelin-Lang A, Cohen LG. Enhancing the quality of studies using transcranial magnetic and electrical stimulation with a new computer-controlled system. *J Neurosci Methods*. 2000;102:81-9.
74. Curra A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A. Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology*. 2002;59:1851-9.
75. Chen R, Tam A, Butefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, et al. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the

human motor cortex. *J Neurophysiol.* 1998;80:2870-81.

76. Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res.* 2004;154:1-10.

77. Mercuri B, Wassermann EM, Manganotti P, Ikoma K, Samii A, Hallett M. Cortical modulation of spinal excitability: an F-wave study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;101:16-24.

78. Cicinelli P, Traversa R, Oliveria M, Palmieria MG, Filippi MM, Pasqualetti P, et al. Intracortical excitatory and inhibitory phenomena to paired transcranial magnetic stimulation in healthy human subjects: differences between the right and left hemisphere. *NeurosciLett.* 2000;288:171-4.

79. Civardi C, Cavalli A, Naldi P, Varrasi C, Cantello R. Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:624-9.

80. De Gennaro L, Cristiani R, Bertini M, Curcio G, Ferrara M, Fratello F, et al. Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal excitability and not of transcallosal inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1305-12.

81. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:1641-59.

82. Sokal DM, Girlanda E, Sabattini G, Large CH. The relationship between lamotrigine concentration and change in resting motor threshold in a rodent

model of motor cortex stimulation. *Epilepsy Res.* 2009;83:103-11.

83. Holdefer RN, Miller LE, Chen LL, Houk JC. Functional connectivity between cerebellum and primary motor cortex in the awake monkey. *J Neurophysiol.* 2000;84:585-90.

84. Camus M, Ragert P, Vandermeeren Y, Cohen LG. Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:1859-65.

85. Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Wolk R, Cohen LG. Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:1369-76.

86. Quartarone A, Rizzo V, Terranova C, Morgante F, Schneider S, Ibrahim N. Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain.* 2009;132:2871-7.

87. Tamburin S, Fiaschia A, Andreolib A, Marania S, Manganottia P, Zanette G. Stimulus-response properties of motor system in patients with cerebellar ataxia. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:348-55.

88. Truffert A, Alisauskien M, Vaiciene N, Magistris MR. A clinical study of corticospinal and peripheral conduction to proximal lower limb muscles. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:1824-34.

89. Taylor JL, Butler JE, Gandevia SC. Altered responses of human elbow flexors to peripheral-nerve and cortical stimulation during a sustained maximal voluntary contraction. *Exp Brain Res.* 1999;127:108-15.

# APÊNDICE

# Interhemispheric Asymmetry of Corticomotor Excitability After Chronic Cerebellar Infarcts

Suzete Nascimento Farias da Guarda · Leonardo G. Cohen · Marco da Cunha Pinho · Fábio Iuji Yamamoto · Paulo Eurípedes Marchiori · Milberto Scaff · Adriana Bastos Conforto

Published online: 12 May 2010  
© Springer Science+Business Media, LLC 2010

**Abstract** Early after stroke, there is loss of intracortical facilitation (ICF) and increase in short-interval intracortical inhibition (SICI) in the primary motor cortex (M1) contralateral to a cerebellar infarct. Our goal was to investigate intracortical M1 function in the chronic stage following cerebellar infarcts (>4 months). We measured resting motor threshold (rMT), SICI, ICF, and ratios between motor-evoked potential amplitudes (MEP) and supramaximal M response amplitudes (MEP/M; %), after transcranial magnetic stimulation was applied to the M1 contralateral (M1<sub>contralesional</sub>) and ipsilateral (M1<sub>ipsilesional</sub>) to the cerebellar infarct in patients and to both M1s of healthy age-matched volunteers. SICI

was decreased in M1<sub>contralesional</sub> compared to M1<sub>ipsilesional</sub> in the patient group in the absence of side-to-side differences in controls. There were no significant interhemispheric or between-group differences in rMT, ICF, or MEP/M (%). Our results document disinhibition of M1<sub>contralesional</sub> in the chronic phase after cerebellar stroke.

**Keywords** Transcranial magnetic stimulation · Paired pulse · Cerebellar disease · Stroke

## Introduction

Cerebellar projections modulate activity in the contralateral primary motor cortex (M1<sub>contralesional</sub>) through dentothalamocortical projections [1, 2]. Patients with limb ataxia due to cerebellar lesions often present with impairment in dexterity due to grip-load force in coordination [3, 4], prediction of sensory outcome of motor commands, correction of motor commands through internal feedback, and motor learning [5–8]. Acute ischemic damage of deep cerebellar nuclei is known to result in ataxia and loss of excitatory input in M1<sub>contralesional</sub>. The influence of chronic cerebellar lesions on intracortical motor function has not been investigated.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) can be used to evaluate intracortical excitability. A suprathreshold test stimulus given over M1 preceded by a subthreshold stimulus (conditioning stimulus) results in suppression (short-interval intracortical inhibition, SICI) or facilitation (intracortical facilitation, ICF) of test responses [9]. SICI and ICF likely reflect intracortical excitability in separate excitatory and inhibitory neurons, with a relative contribution of spinal mechanisms to ICF [10]. Intra- and intersubject variability is higher for SICI and ICF than for other measures of excitability to TMS such as motor threshold. However, the

S. N. Farias da Guarda · F. I. Yamamoto · P. E. Marchiori · M. Scaff · A. B. Conforto  
Department of Neurology, Clinics Hospital/São Paulo University, São Paulo, Brazil

S. N. Farias da Guarda · A. B. Conforto  
Neurostimulation Laboratory,  
Clinics Hospital/São Paulo University,  
São Paulo, Brazil

L. G. Cohen  
Human Cortical Physiology and Stroke Neurorehabilitation  
Section, NINDS, NIH,  
Bethesda, MD, USA

M. da Cunha Pinho  
Department of Radiology, Clinics Hospital/São Paulo University,  
São Paulo, Brazil

A. B. Conforto  
Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein,  
São Paulo, Brazil

S. N. Farias da Guarda (✉)  
Rua Oito de Dezembro, n 291 ap 1202, Graça, Salvador,  
Bahia, Brazil CEP 40 150 000  
e-mail: suzetefarias@terra.com.br

difference in SICI and ICF between the right and left hemispheres is minimal, making interhemispheric asymmetry a stable neurophysiological marker [11, 12].

Patients with acute cerebellar infarcts and decreased SICI or increased ICF in M1<sub>contralesional</sub> have poor performance in dexterity tests, while patients without these abnormalities have a performance within the normal range [1]. Interhemispheric asymmetry in SICI and ICF tends to normalize 5 to 6 weeks later in parallel with clinical improvement [1]. Considering that the “lesioned” cerebellum modulates intracortical excitability of M1<sub>contralesional</sub> [2], we hypothesized that (1) differences in intracortical excitability between M1<sub>contralesional</sub> and M1<sub>ipsilesional</sub> to a cerebellar infarct would exist in the chronic phase after a unilateral cerebellar infarct and (2) decreased SICI and increased ICF in M1<sub>contralesional</sub> would correlate with hand dexterity.

## Materials and Methods

### Subjects

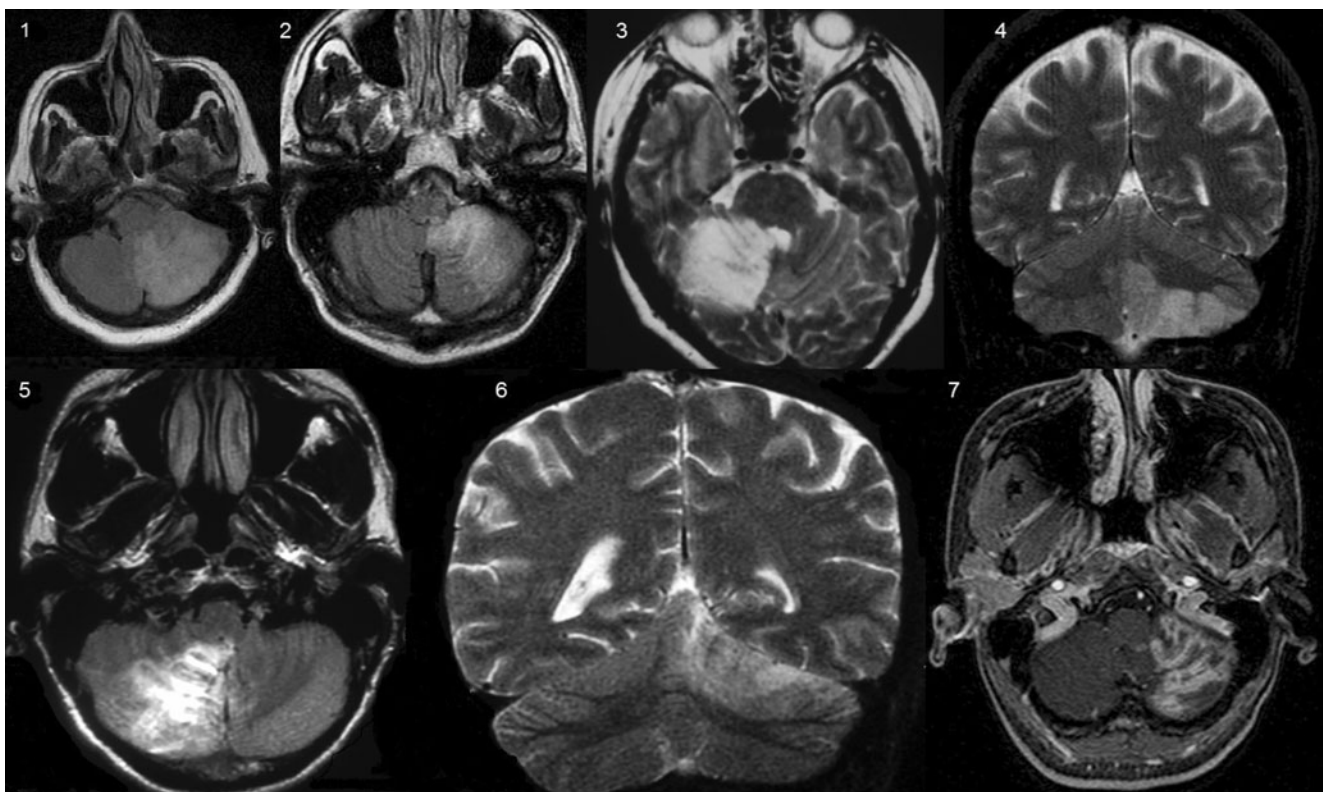
Seven patients (age, 45.8±9.0 years) with chronic (26.7±34.3 months; range, 4–108 months) cerebellar unilateral infarcts (Fig. 1) and seven age-matched healthy volunteers (47.1±15.6 years) participated in the study. National

Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [13], Jebsen–Taylor test (JTT) [14], and the scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) [15], scores are shown in Table 1. NIHSS is a widely clinical scale that provides a quantitative measure of stroke-related neurologic deficit [13]. JTT is an objective and standardized dexterity test designed to assess motor hand functions that reflect daily living activities. It consists of seven unilateral subtests, including writing, turning over cards, picking up small common objects, simulated feeding, stacking checkers, picking up large light objects, and picking up large heavy objects. The score reflects time to complete the tasks [14]. SARA is an eight-item reliable and valid clinical scale used to assess ataxia; scores range from 0 (no ataxia) to 40 (most severe ataxia) [15].

A neuroradiologist, blind to clinical and neurophysiological data, classified ischemic lesions according to location and arterial supply (Fig. 1). Patient 2 had a lesion in the posterior medulla, not involving motor tracts. All subjects provided written informed consent, and the protocol was approved by the ethics committee of Hospital das Clínicas/São Paulo University, Brazil.

### Experimental Paradigm

TMS was delivered through a figure of eight coil (outside diameter 70 mm, maximum rate of change 22.5×10<sup>3</sup>T/s)



**Fig. 1.** Cerebellar infarcts in the territories supplied by the posterior inferior cerebellar artery (1, 2, 4, 5, and 7) and the superior cerebellar artery (3 and 6)



**Table 1** Characteristics and results of transcranial magnetic stimulation in patients and healthy volunteers in the motor cortex ipsilesional or contralesional to cerebellar infarcts

	Age (years)	Sex	Territory	SARA	NIHSS	JTT (s)	rMT contral.	rMT ipsil.	SICI contral.	SICI ipsil.	ICF contral.	ICF ipsil.
Patients												
1	63	F	PICA	1	0	108.2	45	50	92.4	40.0	104.8	78.3
2	49	M	PICA	6	2	110.8	45	47	57.3	31.9	127.7	104.5
3	39	F	SUCA	11	4	351.3	45	51	51.1	11.8	165.4	179.0
4	56	M	PICA	1	0	86.3	81	61	88.4	62.6	162.7	96.4
5	41	M	PICA	0	0	76.6	50	52	117.6	50.9	177.9	211.3
6	49	M	SUCA	2	2	77.9	47	49	109.2	47.9	229.5	218.8
7	21	F	PICA	1	0	113.6	60	48	71.8	57.1	266.1	156.4
Healthy volunteers												
1	68	F					51	58	113.3	139.0	141.9	363.6
2	45	M					76	70	116.3	138.6	127.6	315.4
3	43	F					54	51	59.6	59.7	141.7	156.4
4	60	M					68	64	44.8	233.9	277.3	299.6
5	38	M					48	45	48.2	58.2	90.8	124.3
6	55	M					49	49	117.5	47.2	134.7	95.3
7	21	F					41	41	70.1	35.3	185.8	185.8

*SARA* scale for the assessment and rating of ataxia, *NIHSS* National Institutes of Health stroke scale, *JTT (s)* Jebsen–Taylor test in seconds, *rMT* resting motor threshold (% of stimulator's output), *contral.* contralesional hemisphere, *ipsil.* ipsilesional hemisphere, *rMT contral.* resting motor threshold in the contralesional hemisphere, *rMT ipsil.* resting motor threshold in the ipsilesional hemisphere, *SICI* short-interval intracortical inhibition (%), *ICF* intracortical facilitation (%), *SICI contral.* short-interval intracortical inhibition (%) in the contralesional hemisphere, *SICI ipsil.* short-interval intracortical inhibition (%) in the ipsilesional hemisphere, *ICF contral.* intracortical facilitation (%) in the contralesional hemisphere, *ICF ipsil.* intracortical facilitation (%) in the ipsilesional hemisphere, *PICA* posterior cerebellar inferior artery, *SUCA* superior cerebellar artery

connected to two 200<sup>2</sup> Magstim stimulators through a Bistim<sup>2</sup> module (The Magstim Company, Dyfed, UK). TMS measurements were obtained after identification of the hot spot of the *abductor pollicis brevis* (APB) muscle. Motor-evoked potential (MEP) amplitudes were recorded in the APB contralateral to the stimulated cerebral hemisphere with surface electrodes. MEPs were preamplified and band-pass filtered (2 Hz to 2 kHz).

Resting motor thresholds (rMT) is a measure of cortico-motor excitability defined as the minimum TMS intensity required to elicit at least three out of six MEP<sub>≥50</sub> μV in consecutive trials at rest. TMS stimulus intensities were expressed relative to rMT measured from the APB [16].

SICI and ICF were determined with a classical protocol using paired-pulse TMS [9]. The intensity of the test stimulus was that required to evoke MEPs (MEP<sub>TS</sub>) of approximately 0.5–1 mV. The intensity of the conditioning stimulus was 80% of the APB rMT. The order of presentation of inhibitory (2 ms) and facilitatory (10 ms) trials as well as test stimuli alone was randomized. Sixteen trials were recorded for each ISI.

MEPs were recorded at rMT, 130% rMT, and 100% stimulator's output intensities. M responses were obtained by supramaximal stimulation of the median nerve at the wrist, and results were expressed relative to the maximal peripheral M response peak-to-peak amplitudes (MEP/M, %). This mea-

surement allows controlling for differences in muscle bulk and electrode position across subjects [17] reflecting the extent of activation of the spinal motor neuron pool of a target muscle by a single TMS pulse at a given stimulus intensity [18]. Ten MEP were recorded at each stimulus intensity.

Interhemispheric asymmetry for each TMS measurement was defined in patients as the ratio between results obtained in the two cerebral hemispheres: M1 contralateral to the cerebellar infarct (M1<sub>contralesional</sub>)/M1 ipsilateral to the cerebellar infarct (M1<sub>ipsilesional</sub>).

The right hemisphere of age-matched healthy volunteers was used as a control for the right hemisphere of patients, and the same procedure was used for the left hemisphere. So, for an age-matched control of a patient with a right cerebellar lesion, the absolute difference was calculated as:

$$M1_{left\ hemisphere} / M1_{right\ hemisphere}$$

All waveforms were evaluated “off-line” with a playback program written in LabVIEW graphical programming language [19].

#### Statistical Analysis

We quantified interhemispheric differences in TMS measurements within subject (right and left hemispheres) and

across groups (patients and controls) using the Mann–Whitney test. Differences were considered statistically significant if  $p < 0.05$ .

Distribution of the data was checked with the Shapiro–Wilk test. Correlations between dexterity, evaluated with the Jebsen–Taylor test and TMS measurements, were checked with Spearman's rho for data not normally distributed. Correlations between time from stroke and interhemispheric asymmetry for SICI and ICF were calculated with Pearson's  $r$ .

## Results

Except for patient 3 (SARA score, 11; Jebsen–Taylor score, 351.3), patients were well recovered and did not present severe ataxia. TMS results are shown in Tables 1, 2, and 3 for each individual chronic cerebellar stroke patient and healthy volunteer. There were no significant differences between patients and control subjects in rMT, SICI, ICF, or MEP/M (%) of either M1<sub>ipsilesional</sub> or M1<sub>contralesional</sub>. On the other hand, interhemispheric asymmetry in SICI was significantly different between patients and control subjects ( $p = 0.048$ ). In all patients, SICI was decreased in M1<sub>contralesional</sub> compared to M1<sub>ipsilesional</sub> (Fig. 2). There were no significant differences between patients and controls regarding interhemispheric asymmetry for rMT, ICF, or MEP/M (%).

There was a significant correlation between time from stroke and interhemispheric asymmetry in SICI ( $r = 0.91$ ,  $p = 0.004$ ) but not in ICF ( $r = -0.49$ ,  $p = 0.26$ ). Better dexterity, reflected in lower scores in the Jebsen–Taylor test, correlated significantly with decreased SICI in M1<sub>contralesional</sub> ( $\rho = -0.93$ ;  $p = 0.003$ ). Patient 3 was an outlier, with worse performance in the JTT than the others. However, the significance of the correlation remained present even if this patient was excluded from analysis ( $\rho = -0.89$ ;  $p = 0.019$ ).

## Discussion

The main finding of our study was that intracortical inhibition was decreased in M1<sub>contralesional</sub> compared to M1<sub>ipsilesional</sub> in all patients with chronic cerebellar infarcts. This effect was greater in patients studied at later stages after stroke onset.

In primates and rodents, deep cerebellar nuclei exert a primarily facilitatory effect on excitability in the opposite primary motor cortex [2, 20]. In monkeys, microstimulation of deep cerebellar nuclei often increases the likelihood of discharge of contralateral M1 neurons [2]. In rats, hemi-cerebellectomy decreases ICF [21] and blocks facilitatory effects of somatosensory stimulation on M1 excitability [22]. The latter phenomenon is also observed after inhibition of the interpositus nucleus [23, 24]. In humans, TMS or electrical stimulation of the cerebellum, given 5–7 ms before a TMS

**Table 2** Ratios between MEP amplitudes and M amplitudes (MEP/M, %) at different stimulus intensities in motor cortex ipsilesional (ipsil.) or contralesional (contral.) to cerebellar infarcts and in healthy volunteers

	MEP/M (%) <sub>rMT</sub> contral	MEP/M (%) <sub>rMT</sub> ipsil.	MEP/M (%) <sub>130%rMT</sub> contral	MEP/M (%) <sub>130%</sub> ipsil.	MEP/M (%) <sub>100%</sub> contral	MEP/M (%) <sub>100%</sub> ipsil.
<b>Patients</b>						
1	0.5	1.2	16.2	28.6	22.8	36.1
2	2.3	2.5	27.4	22.3	71.1	52.2
4	2.2	1.0	10.4	10.2	10.4	36.2
5	1.0	0.1	1.5	4.9	4.4	6.3
6	0.1	0.5	2.4	3.4	4.5	10.1
7	0.5	1.4	6.8	11.9	19.7	40.9
<b>Healthy volunteers</b>						
1	1.9	1.5	67.5	22.1	161.3	35.0
2	1.8	1.9	9.4	18.8	7.8	19.6
3	3.6	18.6	30.9	182.7	58.6	246.3
4	1.1	0.7	7.4	5.9	4.7	7.8
5	0.3	3.1	7.7	24.2	24.8	38.2
6	0.4	0.4	6.5	5.2	11.5	20.7
7	1.6	0.8	20.3	13.3	35.3	43.0

MEP/M (%) relation between motor evoked potential amplitude (MEP) and supramaximal M responses in IPSH and CH, at stimulus intensities corresponding to resting motor threshold (rMT), 130% rMT, and 100% of stimulator's output, CH contralesional hemisphere, IPSH ipsilesional hemisphere

**Table 3** Ratios between measures of corticomotor excitability in the motor cortex contralateral (contral.)/ipsilateral (ipsil.) to cerebellar infarcts and in healthy volunteers

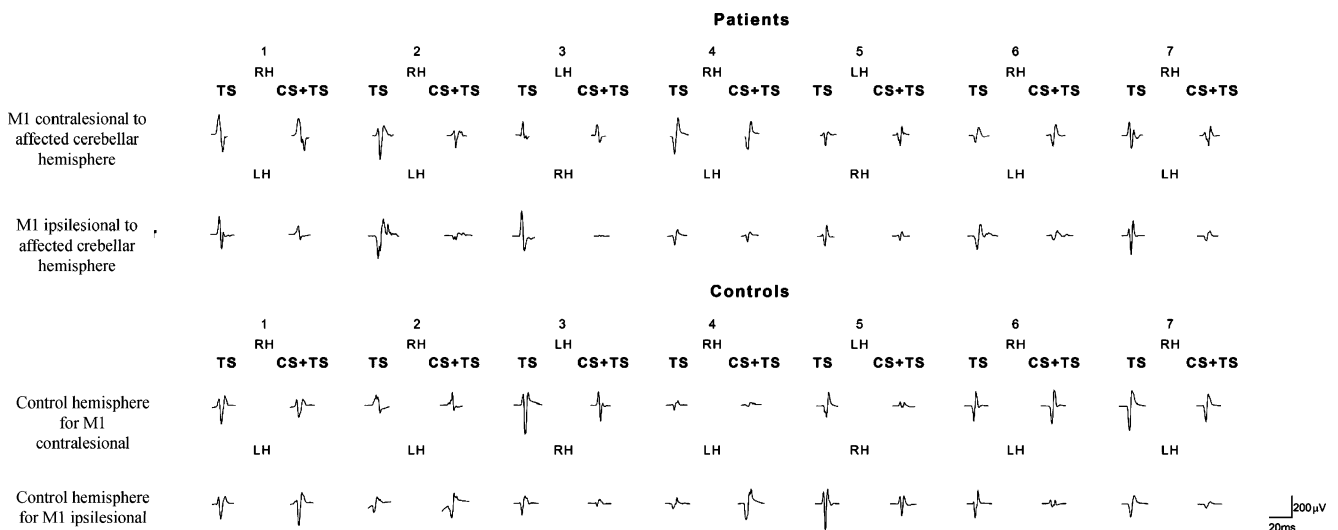
	rMT ratio	SICI ratio	ICF ratio	MEP/M (%) ratio at rMT	MEP/M (%) ratio at 130% rMT	MEP/M (%) ratio at 100% stimulator's output
<b>Patients</b>						
1	0.9	2.3	1.3	0.4	0.6	0.6
2	1	1.8	1.2	0.9	1.2	1.4
3	0.9	4.3	0.9	7.9	7.5	1.9
4	1.3	1.4	1.7	2.2	1.0	0.3
5	1	2.3	0.8	10.0	0.3	0.7
6	1	2.3	1.0	0.2	0.7	0.4
7	1.3	1.3	1.7	0.4	0.6	0.5
<b>Healthy volunteers</b>						
1	0.9	0.8	0.4	1.3	3.1	4.6
2	1.1	0.8	0.4	0.9	0.5	0.4
3	1.1	1.0	0.9	0.2	0.2	0.2
4	1.1	0.2	0.9	1.6	1.3	0.6
5	1.1	0.8	0.7	0.1	0.3	0.6
6	1.0	2.5	1.4	1.0	1.3	0.6
7	1.0	2.0	1.0	2.0	1.5	0.8

rMT resting motor threshold, SICI short-interval intracortical inhibition (%), ICF intracortical facilitation (%), MEP/M (%) relation between motor-evoked potential amplitude (MEP) and supramaximal M responses in M1<sub>ipsilateral</sub> (ipsil.) and M1<sub>contralateral</sub> (contral.), at stimulus intensities corresponding to resting motor threshold (rMT), 130%rMT, and 100% of stimulator's output

pulse is administered to the contralateral M1, result in M1 inhibition reflected in decreased MEP amplitudes. This is attributed to preferential excitation of Purkinje cells [25] by TMS or electrical stimulation. Purkinje cells are located more superficially compared to deep nuclei and inhibit the dentate nucleus. Inhibition of this nucleus in turn leads to loss of motor

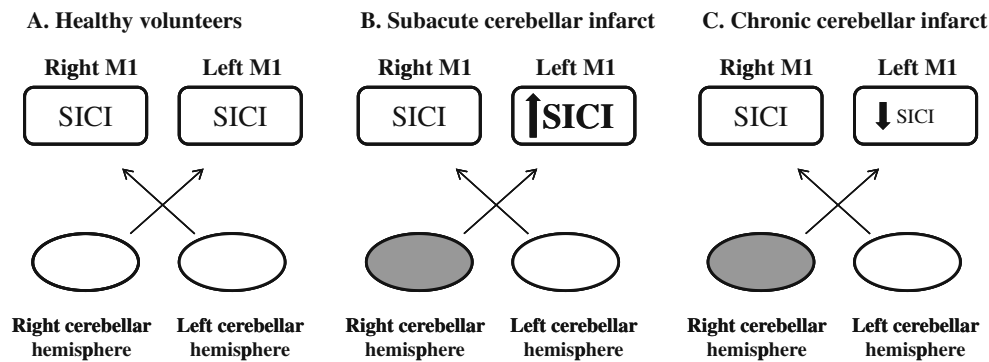
cortical excitation through dentothalamocortical projections. Cerebellar infarcts in patients, on the other hand, often affect the cerebellar cortex as well as deep cerebellar nuclei, leading acutely to increased contralateral inhibition of M1.

It is then possible that, in the acute phase after a cerebellar stroke, net increase in intracortical inhibition in



**Fig. 2.** Raw data, motor-evoked potentials after administration of test stimulus (TS) or paired pulses (conditioning stimulus, CS, followed by test stimuli, TS) in the right (RH) and left (LH) hemispheres in patients and controls. In patients, decreased inhibition of test responses is

noticed in cerebral hemispheres contralateral to cerebellar infarcts compared to hemispheres ipsilateral to cerebellar infarcts. In healthy controls, inhibition of test responses were similar in the two cerebral hemispheres



**Fig. 3** Schematic representation of short-interval intracortical inhibition (SICI) in healthy volunteers and patients with stroke. In healthy volunteers, there is symmetry in SICI between M1 in the *right* and *left* cerebral hemispheres (A). An imbalance in SICI favors a relative

the contralesional M1 [1] relates to the interruption of these dentate-cortical facilitatory connections [26] and possibly to the documented reduction in blood flow in the hemisphere contralesional to the cerebellar infarct (crossed hemispheric diaschisis). Our findings now indicate that in the chronic stage after a cerebellar infarct, there is a decrease in intracortical inhibition in the contralesional M1 (Fig. 3). These neurophysiologic changes in M1 function seem to impact motor behavior since levels of intracortical inhibition correlated with dexterity in acute patients previously reported [1] and in our cohort of chronic patients in this study. A less likely explanation for our findings in chronic cerebellar patients is that at this stage, the lesion affected differentially dentate–cortical excitatory connections and Purkinje–dentate inhibitory connections, a possibility that we cannot discern with our present data (see Holdefer [2]).

Overall, our results point to a progression of changes in intracortical motor function over time following a contralateral cerebellar stroke leading toward progressive disinhibition of the primary motor cortex (Fig. 3). In other paradigms, disinhibition of M1 has been a marker of intracortical plastic changes following motor learning, practice [27, 28], somatosensory stimulation [29], M1 anodal transcranial direct current stimulation [28], and in pathological conditions such as cerebral hemispheric stroke (for review, see Talelli [30]) and dystonia [31]. In that sense, finding of progressively more intracortical GABAergic mediated [32] disinhibition in M1 that correlated with dexterity may reflect adaptation to the motor control deficits evident in the acute phase post-infarct [1], a role that has been previously assigned to the cerebellum [33, 34]. We cannot rule out the possibility that resolution of diaschisis and plasticity in unaffected cerebellar tissue, thalamus, or motor cortex may contribute to changes in SICI, issues beyond our experimental design. In line with findings in subtypes of cerebellar degeneration [35] and

increase in SICI in M1 contralesional to the cerebellar infarct in subacute cerebellar infarcts (B) and a relative decrease in SICI in M1 contralesional to the cerebellar infarcts in the chronic phase (C)

acute infarcts [1] in previous reports, we found no interhemispheric asymmetries in corticomotor excitability or ICF in our patients consistent with a prominent influence of cerebellar efferents on modulation of intracortical function in the opposite primary motor cortex [21].

## Conclusion

The modulatory role exerted by the cerebellum on contralateral M1 is crucial to smooth motor performance. Each cerebellar hemisphere compares afferent information during ongoing motor acts and provides the contralateral M1 with appropriate feedback, allowing for adjustments in motor output and control [20] as well as error correction [5, 6, 20]. SICI provides information on M1 intracortical inhibitory circuits, predominantly GABAergic [9], and is influenced by manipulation of sensory input [36], motor training, learning, cerebral hemisphere strokes, and also by cerebellar input. In healthy volunteers, SICI is symmetric. After a unilateral cerebellar infarct, there is an imbalance in output between the lesioned and the unlesioned cerebellar hemispheres: M1<sub>contralesional</sub> experiences differential changes in SICI (increase in the subacute period [1] and decrease in the chronic period, our results; Fig. 3) compared with M1<sub>ipsilesional</sub>. We conclude that intracortical M1 function experiences substantial plasticity at different stages following a contralateral cerebellar infarct and that these changes are likely to contribute to resolution of motor impairments present immediately after the ictal event.

**Acknowledgments** Dr. Suzete N. Farias received a research scholarship from Fundação Faculdade de Medicina, Clinics Hospital/São Paulo University. We thank Michael Dimyan for helpful comments and suggestions.

**Conflict of Interest** The authors have no conflicts of interest.

## References

1. Liepert J, Kucinski T, Tüscher O, Pawlas F, Bäumer T, Weiller C. Motor cortex excitability after cerebellar infarction. *Stroke*. 2004;35:2484–8.
2. Holdefer RN, Miller LE, Chen LL, Houk JC. Functional connectivity between cerebellum and primary motor cortex in the awake monkey. *J Neurophysiol*. 2000;84:585–90.
3. Nowak DA, Topka H, Timmann D, Boecker H, Hermsdörfer J. The role of the cerebellum for predictive control of grasping. *Cerebellum*. 2007;6:7–17.
4. Wiesendanger M, Serrien DJ. Toward a physiological understanding of human dexterity. *News Physiol Sci*. 2001;16:228–33.
5. Shadmehr R, Krakauer JW. A computational neuroanatomy for motor control. *Exp Brain Res*. 2008;185:359–81.
6. Saywell N, Taylor D. The role of the cerebellum in procedural learning—are there implications for physiotherapists' clinical practice? *Physiother Theory Pract*. 2008;24(5):321–8.
7. Timmann D, Drepper J, Frings M, Maschke M, Richter S, Gerwig M, et al. The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review, *Cortex* 2009, doi:10.1016/j.cortex.2009.06.009
8. Mandolesi L, Foti F, Cutuli D, Laricchiuta D, Gelfo F, De Bartolo P, et al. Features of sequential learning in hemispherectomized rats. *J Neurosci Res*. 2010;88:478–86.
9. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol(Lond)*. 1993;471:501–19.
10. Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A, Dileone M, Saturno E, Mazzone P, et al. Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol*. 2006;96:1765–71.
11. Cicinelli P, Traversa R, Oliveri M, Palmieri MG, Filippi MM, Pasqualetti P, et al. Intracortical excitatory and inhibitory phenomena to paired transcranial magnetic stimulation in healthy human subjects: differences between the right and left hemisphere. *Neurosci Lett*. 2000;288:171–4.
12. Cahn SD, Herzog AG, Pascual-Leone A. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation: effects of hemispheric laterality, gender, and handedness in normal controls. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20:371–4.
13. Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864–70.
14. Jebsen R, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA. An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil*. 1969;50:311–9.
15. Schmitz-Hübsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia. Development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006;66:1717–20.
16. Hanajima R, Wang R, Nakatani-Enomoto S, et al. Comparison of different methods for estimating motor threshold with transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:2120–2.
17. Weber M, Eisen AA. Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle Nerve*. 2002;25:160–75.
18. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol*. 2008;586:325–51.
19. Kaelin-Lang A, Cohen LG. Enhancing the quality of studies using transcranial magnetic and electrical stimulation with a new computer-controlled system. *J Neurosci Methods*. 2000;102:81–9.
20. Evarts EV, Thach WT. Motor mechanisms of the CNS: cerebro-cerebellar interrelations. *Annu Rev Physiol*. 1969;31:451–98.
21. Taib NOB, Manto M. Effects of trains of high-frequency stimulation of the premotor/supplementary motor area on conditioned corticomotor responses in hemispherectomized rats. *Exp Neurol*. 2008;212:157–65.
22. Taib NOB, Manto M, Massimo P, Brotchi J. Hemispherectomy blocks the enhancement of cortical motor output associated with repetitive somatosensory stimulation in the rat. *J Physiol*. 2005;567(1):293–300.
23. Luft AR, Manto MU, Taib NOB. Modulation of motor cortex excitability by sustained peripheral stimulation: the interaction between the motor cortex and the cerebellum. *Cerebellum*. 2005;4:90–6.
24. Taib NOB, Manto M, Laute MA, Brotchi J. The cerebellum modulates rodent cortical motor output after repetitive somatosensory stimulation. *Neurosurgery*. 2005;56:811–20.
25. Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19(4):322–43.
26. Sönmezoglu K, Sperling B, Henriksen T, Tfelt-Hansen P, Lassen NA. Reduced contralateral hemispheric flow measured by SPECT in cerebellar lesions: crossed cerebral diaschisis. *Acta Neurol Scand*. 1993;87:275–80.
27. Camus M, Ragert P, Vandermeeren Y, Cohen LG. Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:1859–65.
28. Edwards DJ, Krebs HI, Rykman A, Zipse J, Thickbroom GW, Mastaglia FL, et al. Raised corticomotor excitability of M1 forearm area following anodal tDCS is sustained during robotic wrist therapy in chronic stroke. *Restor Neurol Neurosci*. 2009;27(3):199–207.
29. Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Wolk R, Cohen LG. Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:1369–76.
30. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:1641–59.
31. Quartarone A, Rizzo V, Terranova C, Morgante F, Schneider S, Ibrahim N. Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain*. 2009;132:2871–7.
32. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*. 1996;40:367–78.
33. Bastian AJ. Understanding sensorimotor adaptation and learning for rehabilitation. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(6):628–33.
34. Krakauer JW, Shadmehr R. Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci*. 2006;29(1):58–64.
35. Tamburin S, Fiaschia A, Andreolib A, Marania S, Manganottia P, Zanette G. Stimulus-response properties of motor system in patients with cerebellar ataxia. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:348–55.
36. Ziemann U, Corwell B, Cohen LG. Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block. *J Neurosci*. 1998;18:1115–23.

# Consensus Paper: Roles of the Cerebellum in Motor Control—The Diversity of Ideas on Cerebellar Involvement in Movement

**Mario Manto · James M. Bower · Adriana Bastos Conforto · José M. Delgado-García · Suzete Nascimento Farias da Guarda · Marcus Gerwig · Christophe Habas · Nobuhiro Hagura · Richard B. Ivry · Peter Mariën · Marco Molinari · Eiichi Naito · Dennis A. Nowak · Nordeyn Oulad Ben Taib · Denis Pelisson · Claudia D. Tesche · Caroline Tilikete · Dagmar Timmann**

Published online: 13 December 2011  
© Springer Science+Business Media, LLC 2011

**Abstract** Considerable progress has been made in developing models of cerebellar function in sensorimotor control, as well as in identifying key problems that are the focus of current investigation. In this consensus paper, we discuss the literature on the role of the cerebellar circuitry

in motor control, bringing together a range of different viewpoints. The following topics are covered: oculomotor control, classical conditioning (evidence in animals and in humans), cerebellar control of motor speech, control of grip forces, control of voluntary limb movements, timing,

---

M. Manto · N. Oulad Ben Taib  
Unité d'Etude du Mouvement (UEM), FNRS, ULB Erasme,  
808 Route de Lennik,  
1070 Brussels, Belgium

J. M. Bower  
Computational Biology,  
University of Texas Health Science Center at San Antonio,  
San Antonio, TX, USA

A. B. Conforto · S. N. F. da Guarda  
Department of Neurology, Clinics Hospital/São Paulo University,  
São Paulo, Brazil

A. B. Conforto  
Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein,  
São Paulo, Brazil

J. M. Delgado-García  
División de Neurociencias, Universidad Pablo de Olavide,  
Seville 41013, Spain

M. Gerwig · D. Timmann  
Department of Neurology, University of Duisburg-Essen,  
Hufelandstrasse 55,  
45147 Essen, Germany

C. Habas  
Service de NeuroImagerie, CHNO des Quinze-Vingts, UPMC,  
Paris, France

N. Hagura  
ATR Computational Neuroscience Laboratories,  
Kyoto, Japan

N. Hagura  
Institute of Cognitive Neuroscience, University College London,  
London, UK

R. B. Ivry  
Department of Psychology, University of California,  
Berkeley, CA, USA

P. Mariën  
Department of Neurology, ZNA Middelheim General Hospital,  
Lindendreef 1,  
2020 Antwerp, Belgium

P. Mariën  
Department of Neurolinguistics, Vrije Universiteit Brussel,  
Pleinlaan 2,  
1050 Brussels, Belgium

M. Molinari  
IRCCS S. Lucia Foundation,  
via del Fosso di Fiorano 65,  
00143 Rome, Italy

E. Naito  
National Institute of Information and Communication Technology,  
Research Department 1, Kobe Advanced ICT Research Center,  
Biophysical ICT Group,  
Kyoto, Japan

E. Naito  
ATR Cognitive Mechanisms Laboratories,  
Kyoto, Japan

sensorimotor synchronization, control of corticomotor excitability, control of movement-related sensory data acquisition, cerebro-cerebellar interaction in visuokinesthetic perception of hand movement, functional neuroimaging studies, and magnetoencephalographic mapping of cortico-cerebellar dynamics. While the field has yet to reach a consensus on the precise role played by the cerebellum in movement control, the literature has witnessed the emergence of broad proposals that address cerebellar function at multiple levels of analysis. This paper highlights the diversity of current opinion, providing a framework for debate and discussion on the role of this quintessential vertebrate structure.

**Keywords** Cerebellum · Cortex · Nuclei · Purkinje neurons · Eye movements · Stability · Classical conditioning · Motor speech · Network · Grip force · Grasping · Predictive · Dysmetria · Torques · Timing · Synchronization · Excitability · Sensory · fMRI · Magnetoencephalography (MEG)

## Introduction

Research on cerebellar functions has expanded tremendously during these last decades. Several new ideas have

---

D. A. Nowak  
Neurologische Fachklinik Kipfenberg,  
Kipfenberg, Germany

D. A. Nowak  
Neurologische Universitätsklinik, Philipps-Universität Marburg,  
Marburg, Germany

D. Pelisson · C. Tilikete  
INSERM U1028, CNRS UMR5292,  
Lyon Neuroscience Research Center, IMPACT (Integrative,  
Multisensory, Perception, Action and Cognition) Team,  
69676 Lyon, France

D. Pelisson · C. Tilikete  
University Lyon 1,  
Lyon, France

C. D. Tesche  
Department of Psychology, University of New Mexico,  
Albuquerque, NM, USA

C. Tilikete  
Hospices Civils de Lyon,  
Unité de Neuro-ophtalmologie and Service de Neurologie D,  
Hôpital Neurologique,  
Bron 69677, France

M. Manto (✉)  
Unité d'Etude du Mouvement (UEM), FNRS ULB Neurologie,  
808 Route de Lennik,  
1070 Brussels, Belgium  
e-mail: mmanto@ulb.ac.be

been proposed to explain the roles of the cerebellar circuitry in motor control. These concepts suggest that the cerebellum contributes to timing and sensory acquisition and is involved in the prediction of the sensory consequences of action. These theories explain to some extent the clinical deficits exhibited by cerebellar patients and which are characterized by disturbances in accuracy and coordination: disorders of eye movements, disorders of speech, disorders of limb movements, impairments of posture/gait as well as cognitive deficits (which are outside the scope of this article). The cerebellar structures controlling eye movements include the so-called oculomotor vermis (lobules VI and VII) and fastigius nucleus, crus I–II of ansiform lobule, flocculus and paraflocculus, uvula, and nodulus. Speech is controlled by the superior paravermal region, the intermediate cerebellar cortex, and the dentate nucleus. Limb movements are under the supervision of the dentate nucleus, the interpositus nucleus, the intermediate cerebellar cortex, and the lateral cerebellar cortex. Stance/gait is controlled by the medial and intermediate cerebellum. Cognitive operations are mainly controlled by the posterior lobe (posterolateral cerebellum) and cerebellar nuclei (mainly parts of dentate nuclei).

The primary objective of the present consensus paper is to summarize the key concepts which have been proposed to explain the roles of the cerebellar circuits, in the line of consensus papers of the journal. We focus the discussion on a state-of-the-art in the field of motor control, more particularly on human studies (with the exception of classical conditioning given its importance in the field and converging findings in human and animal studies). The cerebellum has traditionally been viewed as a motor control structure. While the roles now being proposed for the cerebellum continue to expand, including, for example, proposals for involvement in higher order cognitive function, ideas even for its role in traditional motor control have also been expanding. We therefore felt that it would be of value to the community to assemble in one place brief descriptions of current thinking about cerebellar involvement in motor function. To this aim, we have gathered contributions from experts in various areas of motor control, providing a range of different, sometimes even controversial viewpoints. Although a final consensus cannot be reached yet, we believe that it is likely that a new consensus on the function of the cerebellum will eventually emerge from some combination of the ideas presented here.

## The Role of the Cerebellum in Oculomotor Control (D. Pelisson, C. Tilikete)

Our understanding of the cerebellar control of eye movements comes from neurophysiological data as well as from

the results of focal lesions in primate models and patients with cerebellar lesions. The cerebellum is involved in all classes of eye movements and gaze fixation. Although not totally determined, two main anatomical subdivisions of the cerebellum correspond mainly to the control of different classes of eye movements, the vestibulocerebellum and the oculomotor cerebellum. The vestibulocerebellum (flocculus, paraflocculus, nodulus, uvula, tonsil, and cerebellar pyramid) is important for steady gaze holding, smooth pursuit, and the vestibulo-ocular reflex [1]; the oculomotor cerebellum (dorsal vermis—lobules VI and VII—and the underlying fastigial nucleus, as well as ansiform lobe—crus I and crus II) is mainly involved in the control of saccades but also contributes to smooth pursuit and vergence (Table 1). It has been shown in primate that the cerebellar hemispheric region around lobule VII is involved in the control of smooth pursuit and saccadic eye movements [2]. There is also a participation of the cerebellar paraflocculus in smooth pursuit eye movement control [3].

At a fundamental level, the specific cerebellar contribution, relative to most other oculomotor structures, is to ensure the best calibration of the eye movement system and to reduce eye instability. At a physiological level, this is achieved by a cerebellar side-loop control of sensorimotor transforms through inhibitory projections of Purkinje cells onto deep cerebellar and vestibular nuclei. Calibration is achieved both by immediate, online control and by an iterative (short- to long-term) sensorimotor adaptation process. The visuomotor aspect of this sensorimotor control is predominant and has received the great interest in the last decades. At a clinical level, analyses of eye movement disorders help to establish models of cerebellar dysfunction and give further insights in the specific cerebellar areas involved. In the following sections, we will illustrate the cerebellar role in the control of eye stability and in the online and adaptive control of eye movements.

### Eye Stability Control

The control of eye stability corresponds to gaze holding processing, slow phase (VOR, smooth pursuit) instability control, and inhibition of unwanted saccades. The best insight into the role of the cerebellum in eye stability control is illustrated by the appearance of gaze-evoked nystagmus, periodic alternating nystagmus, and square wave saccadic intrusion (SWSI) following cerebellar dysfunction.

Gaze-evoked nystagmus occurs in the eccentric eye position in the orbit, showing centripetal slow phase followed by quick phases toward the desired eye position. It can occur in horizontal, vertical, or both dimensions and its occurrence is linked to a defective neural integrator [4].

While animal data suggested a major role of flocculus in the gaze-holding neural integrator network [5], recent data in patients with cerebellar lesions indicate that structures of the cerebellar vermis such as the pyramid, the uvula, and the tonsil are involved in the horizontal gaze-holding system [6].

Periodic alternating nystagmus (PAN) corresponds to a horizontal jerk nystagmus with regularly alternating beating phases. PAN results from ablation of the nodulus in monkeys [7], as well as lesions of the same areas in humans [8]. PAN probably arises from an alteration of a form of “memory” for persistent vestibular stimuli referred to as “velocity storage”. The nodulus appears to govern velocity storage through inhibitory GABAergic projections to the vestibular nuclei [9, 10]. This hypothesis is reinforced by the dramatic GABAergic effect of baclofen in both monkeys and patients [11, 12] and by a case report showing PAN in the context of anti-GAD antibodies [13].

SWSIs consist of two consecutive saccades separated by approximately 200 ms [14]. Although they may occur in normal individuals, SWSIs appear in increased frequency in patients with spinocerebellar ataxia with saccadic intrusion [15] or in increased amplitude in ataxia-telangiectasia [16]. It is assumed that unwanted saccadic signals arriving at the fastigial nucleus via mossy fibers, which are normally suppressed by inhibition from the cerebellar cortex, would be expressed in cases of cortical cerebellar degeneration [15, 16].

### Online and Adaptive Control of Eye Movement

Both the baseline gain and variability of eye movements are under cerebellar control, as well as their plastic modifications (adaptation, learning, and compensation) [17, 18]. Indeed, lesion studies demonstrate that eye movements can still be triggered with near normal latency but are often dysmetric (hypermetric if lesion confined to cerebellar cortex), are more variable, and can no longer be adaptively modified to new environmental conditions (see Table 1) [19–24]. In agreement with physiological data, this indicates that the cerebellar cortex exerts an inhibitory control which partly compensates for (1) moment-to-moment fluctuations (motor noise) of extra-cerebellar oculomotor drive signals and (2) sustained environmental (visual) or internal (physiological, pathological) alterations of baseline oculomotor behavior. When progressive re-calibration of eye movement gain is required, this inhibitory activity is modulated through plastic changes of synaptic efficacy (LTD and LTP) between parallel fibers and Purkinje cells, in agreement with the pioneering theory of Marr-Albus on cerebellar processing. However, the multiple plasticity loci involved within and outside the cerebellum and the origin



**Table 1** Involvement of cerebellum in the different types of eye movements and *resulting deficits* (in italics)

	Vestibulocerebellum	Nodulus	Oculomotor cerebellum	Unknown topography
	Flocculus/paraflocculus, uvula, tonsil, and cerebellar pyramid			
<b>Gaze holding</b>	Sustains eccentric gaze-holding (eye velocity-to-position neural integrator)		Fine-tunes balance between saccadic generators	Permanent fine-tuning of oculomotor fixation commands
	Inhibition of upward slow phase drift	<i>Downbeat nystagmus</i>		<i>Pendular nystagmus</i>
<b>Smooth pursuit</b>	Sustains the pursuit response	<i>Impaired SP gain</i>	Initiates smooth pursuit	<i>Impaired SP onset</i>
		<i>Impaired VOR-suppression</i>		
	Calibrates SP gain	<i>Impaired SP adaptation</i>		
<b>VOR</b>	Online modulation of dynamic VOR			Online modulation of the static (otoliths) VOR
	Calibrates VOR gain			
		Online modulation of the static (otoliths) VOR?		
		<i>Alternating skew deviation?</i>		
		<i>Positional downbeat nystagmus</i>		
		<i>Periodic alternating nystagmus</i>		
<b>Saccades</b>	Calibrates saccadic pulse step match	<i>Impaired VOR adaptation</i>	Calibrates saccadic amplitude	VOR inhibition
		<i>Post-saccadic drift (pulse-step mismatch)</i>	Reduces motor noise (velocity fluctuations)	Inhibition of unwanted saccades
			<i>Saccadic dysmetria</i>	<i>High VOR gain</i>
			<i>Saccadic lateropulsion</i>	<i>Saccadic intrusions:</i>
			<i>Impaired saccade adaptation</i>	– <i>Square waves</i>
			<i>Increased saccadic variability</i>	– <i>Macrosquare waves jerks</i>
				– <i>Macrosaccadic oscillations</i>
				– <i>Flutter/opsoclonus</i>
<b>Vergence</b>			Helps to control vergence	<i>Esodeviation?</i>

The vestibulocerebellum (flocculus, paraflocculus, uvula, tonsil, and cerebellar pyramid, and nodulus) is important for steady gaze holding, smooth pursuit, and vestibulo-ocular reflex, whereas the oculomotor-cerebellum (vermis lobules VI and VII, fastigial oculomotor region) is mainly involved in the control of saccades but also contributes to smooth pursuit initiation and vergence

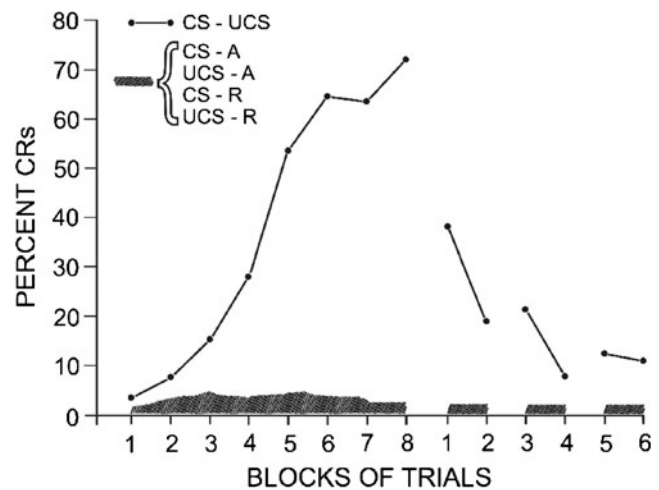
and operating mode of the error signals leading to such plastic neural changes remain debated [23, 25–30]. At functional/computational levels, a current theory states that the cerebellum steers motor responses by implementing internal models of the controlled body part. First proposed for skeletomotor responses [31], this notion is also applied to all oculomotor responses used as models of sensorimotor plasticity, namely VOR, smooth pursuit, and saccadic eye movements [18, 32].

### Classical Conditioning—Eyeblink Conditioning: Evidence in Animals (JM. Delgado-Garcia)

The classical conditioning of eyelid responses has a long trajectory going back to the 1930s of the past century [33–35]. Those early studies carried out in human volunteers provided basic information regarding the different types of eyelid response evoked by the conditioning (true conditioned responses, sensitization, pseudoconditioning, alpha responses, etc.) depending on the selected conditioned (CS) and unconditioned (US) stimuli or on their temporal relationships. For example, in delay conditioning, the US is presented in the presence of the CS and co-terminates with it, while in trace conditioning there is a time interval between the end of the CS and the beginning of the US. The latter has the advantage of allowing the formation of the conditioned response in the absence of any sensory stimulus [36, 37], although in this regard, it is frequently overlooked that sensory receptors are activated by changes in the stimulus presented to them and not by its sustained presence. Thus, delay conditioning could be considered a particular case of trace conditioning.

Ormezano's group and many others popularized the classical conditioning of the nictitating membrane/eyelid response in animals (mostly rabbits) during the 1960s [37]. In a seminal paper, Schneiderman et al. [38] had already noticed that the eyelid reflex can easily be conditioned using Pavlovian procedures (Fig. 1), although they did not mention that facial muscles belong to a special type of visceral muscle, a fact that could explain why eyeblinks are so easily conditioned as compared with other types of motor response involving skeletal muscles.

Indeed, both the orbicularis oculi (the muscle that closes the eyelids) and the retractor bulbi (the muscle retracting the eye in the orbit, allowing the passive displacement of the nictitating membrane in mammals) are peculiar in the sense that they are devoid of a stretch reflex (they have no proprioceptors). As a consequence, motoneurons receive no signal indicating the position of the lids on the eye [39]. Finally, these muscles have a constant mass (no extra weights on them), and their innervating motoneurons have no axon collaterals and control eyelid velocity only during



**Fig. 1** Mean percentage of responses collected in rabbits during classical conditioning of the nictitating membrane response. The conditioned stimulus (CS) consisted of an 800-Hz, 72-dB tone lasting for 600 ms. The unconditioned stimulus consisted of a 100-ms air puff directed at the right cornea. Nictitating membrane responses were recorded with the help of a potentiometer attached to the ipsilateral nictitating membrane. Experimental groups were as follows: the CS–UCS group received paired CS–UCS presentations. CA–A and UCS–A groups received sole presentations of CS or UCS stimuli, respectively. CS–R and UCS–R groups received unpaired presentations of CS and USC stimuli. Figure taken with permission from [33]

reflexively evoked blinks [39]. Although the recording of nictitating membrane responses has provided valuable information about the biomechanics of eyeblink conditioning, it has been the use of the search coil in a magnetic field technique that has allowed a quantitative study of reflex and conditioned eyelid responses in humans [40], cats [41], and rabbits [42]. Recently, the magnetic distance measurement technique has enabled similar studies in the small eyelid of behaving mice [43]. Those quantitative studies of eyeblink kinematics have allowed the determination of the main sequence of eyelid responses [40–42] and of their oscillatory properties. The latter are dependent on eyelid mass and compliance [43] and are nicely tuned to the firing properties of facial motoneurons [39]. It should be stressed that a proper understanding of eyelid kinematics and of the firing properties of innervating facial and accessory abducens motoneurons is necessary to understand how acquired eyeblinks are generated and the functional possibilities offered by this motor system for the acquisition of new motor responses [44]. Another important requisite for understanding the organization of the eyelid motor system is knowing the location of the neural premotor system controlling spontaneous, reflex, and acquired eyelid responses. This was achieved recently using attenuated rabies virus injected as a transneuronal retrograde tracer in the orbicularis oculi muscle of the adult rat [45]. As expected, many brainstem, cerebellar, and cerebral cortex structures mediating reflex, voluntary, and limbic related

eyelid responses were labeled, indicating the neuronal complexity of this apparently simple motor system.

While a large number of neural regions are implicated in various aspects of eyelid responses, the cerebellum has been the primary focus in the study of eyeblink conditioning. Indeed, hundreds of research studies and reviews have been devoted to determining the involvement of cerebellar structures in the acquisition and storage of this type of associative learning [46–49]. In an influential series of studies, Thompson's group has popularized a basic brainstem–cerebellar circuit certainly involved in the generation and control of classically conditioned eyelid responses [46, 49] that is not completely in agreement with anatomical [45], kinematic [41], and electrophysiological and pharmacological [50, 51] findings. For example, the precise latency analysis (using both delay and trace conditioning paradigms) of identified cerebellar interpositus neurons indicates that they start firing after the beginning of the eyelid conditioned response [50]. Moreover, it is still under discussion whether cerebellar structures are involved in learning (i.e., in the acquisition and storage of newly acquired eyelid responses) or in the proper performance of eyelid responses independently of their reflex or acquired nature [51–54]. As illustrated in Fig. 2, learning and performance of conditioned eyeblinks can easily be differentiated in alert behaving cats [51]. Recently, it has been proposed [55] that the cerebellar output represented by the activity of interpositus neurons plays a modulating role in the dynamic control of eyeblink learned responses, i.e., they could be considered a phase-modulating device helping to reinforce, as well as to damp, the oscillatory properties of facial motoneurons (Fig. 3).

Even if the debate about the contribution of cerebellar circuits to the acquisition of new eyelid responses remains open for a while, we should keep in mind that many other brain structures, such as the hippocampus [44] or the amygdala [56], are also involved in this type of associative learning, and that, surprisingly, only a few studies have been devoted to the most important center for the generation of voluntary and acquired movements namely, the motor cortex [57].

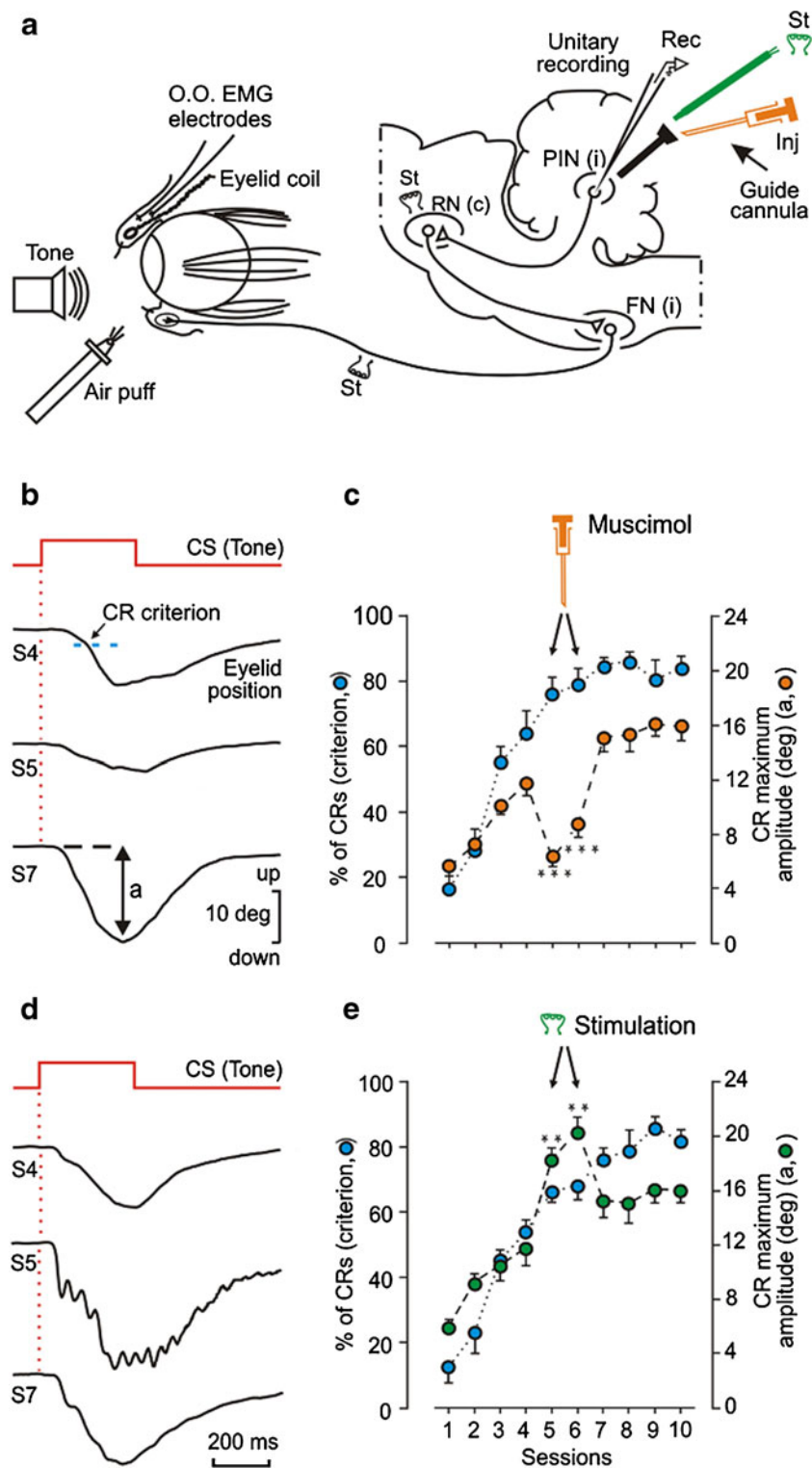
### Classical Conditioning—Eyeblink Conditioning: Evidence in Humans (M. Gerwig, D. Timmann)

The role of the cerebellum in eyeblink conditioning has been examined in great detail from the behavioral to the molecular level in animal models. It has been of early interest whether or not findings in animals can be translated to humans. Both cerebellar lesion and functional brain imaging data provide evidence that findings in humans are in very good agreement with those in other mammals [58, 59]. Most human studies examined delay eyeblink condition-

**Fig. 2** Effects of muscimol injection in, and microstimulation of, the posterior interpositus nucleus on the percentage and amplitude of conditioned eyelid responses (CRs) collected from alert behaving cats. **a** Diagram illustrating the experimental design. Animals were implanted with electromyographic recording electrodes in the orbicularis oculi muscle (*O.O. EMG*) and with a chronic guide cannula in the posterior interpositus nucleus (*PIN*) allowing neuronal recording (*Rec*), microstimulation (*St*), and microinjection (*Inj*). Animals were also implanted with stimulating electrodes in selected brain sites for antidromic identification of recorded facial motoneurons and posterior interpositus neurons [46, 50]. Delayed eyeblink conditioning was achieved by the paired presentation of a 370-ms tone used as a conditioned stimulus (*CS*), followed 270 ms from its start by a 100-ms air puff as an unconditioned stimulus (*US*). **b** Representative examples of CRs evoked by the sole CS presentation, collected from the fourth, fifth, and seventh conditioning sessions. Muscimol (a GABA<sub>A</sub> agonist, 1.25 μg/kg) was injected 20 min before the fifth session. The double-headed line (*a*) indicates CR amplitude. **c** Quantitative analysis of data collected from three animals (mean ± SEM). Muscimol was injected before the fifth and sixth sessions. Note that, according to the selected CR criterion [*dashed blue line* in **b**], the expected percentage of CRs (*blue circles* and *dotted line*) was not modified by muscimol, but the amplitude of the evoked CRs (*red circles* and *dashed line*) was significantly decreased (\*\**p*<0.001; ANOVA). **d** Representative examples of CRs evoked by single CS presentations without (fourth and seventh sessions) and with (fifth session) microstimulation (20 Hz for 1 s; pulses of 50 μs and 50 μA) of the posterior interpositus nucleus. **e** Quantitative analysis of data collected from three animals (mean ± SEM). Microstimulation was applied during the fifth and sixth sessions in trials in which the CS was presented alone. Note that, according to the selected CR criterion, the expected percentage of CRs (*blue circles* and *dotted line*) was not modified by the microstimulation, but the amplitude of the evoked CRs (*green circles* and *dashed line*) was significantly increased (\*\**p*<0.01; ANOVA). Data collected from [46]. Figure reproduced with permission from [39]

ing. Patients with various cerebellar disorders are impaired in their ability to acquire classically conditioned eyeblink responses. This is true for patients with cerebellar degeneration and patients with focal cerebellar disorders due to stroke or cerebellar tumors [60–63]. Acquisition of conditioned responses is impaired even after multiple sessions of conditioning (Fig. 4) [64, 65]. Whereas in patients with cerebellar cortical degeneration the incidence of conditioned responses (CR) is commonly close to the spontaneous blink rate, conditioned responses can be acquired to some extent in patients with focal cerebellar lesions [65]. Differences in lesion localization are a likely reason.

The use of high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) has helped to outline the cerebellum-related neuronal networks in humans. Both human lesion and brain imaging studies indicate that the cerebellar cortex is critically involved in CR acquisition. Woodruff-Pak and coworkers found a significant correlation between cerebellar volume and the ability to acquire conditioned responses in healthy subjects [66]. A more recent study in healthy subjects showed that the number of acquired conditioned eyeblink responses was significantly related to the volume of the gray matter of the posterior lobe (including lobule VI), but

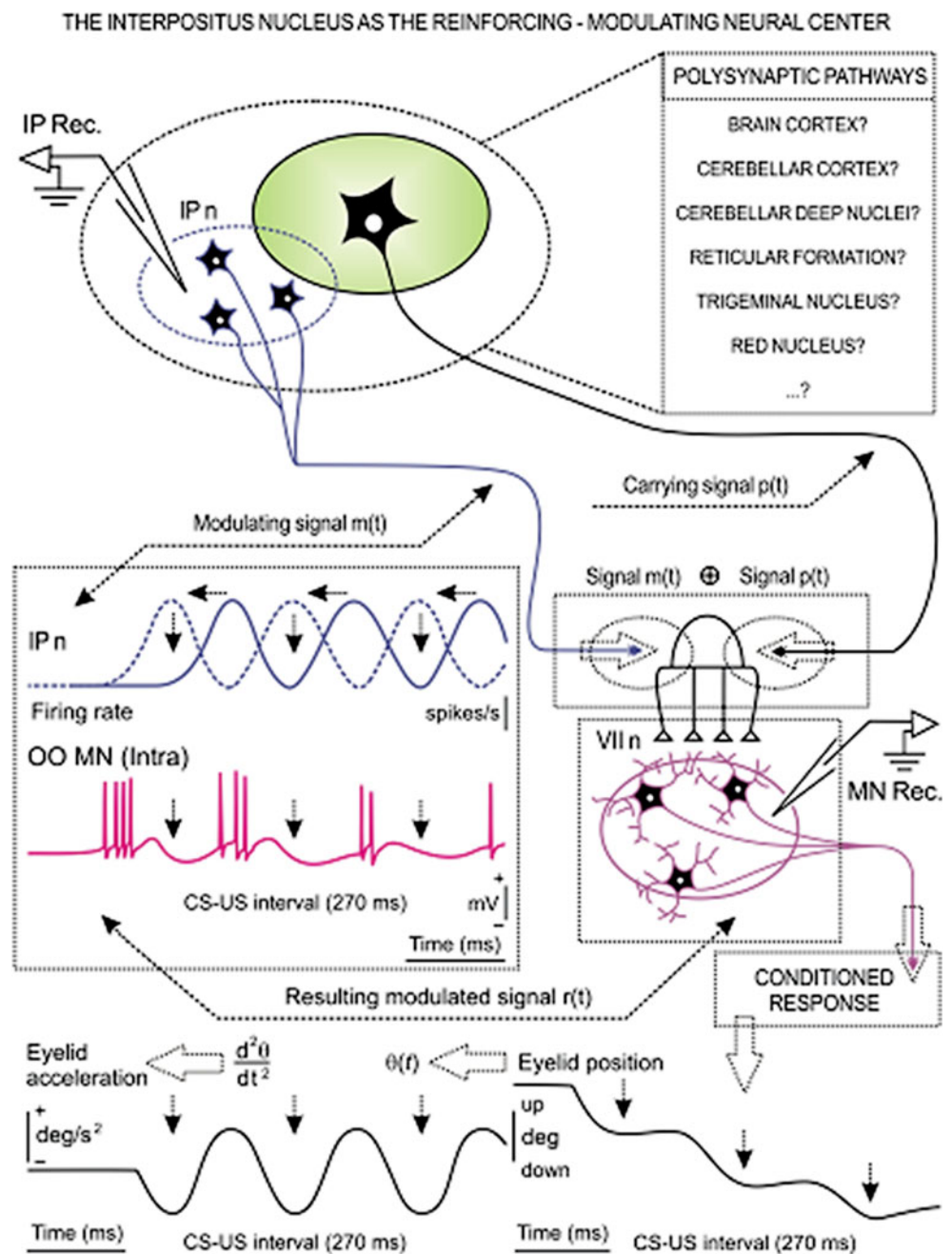


not to the volume of the gray matter of the anterior lobe, the cerebellar white matter, or cerebrum [67].

More detailed information has been gained examining patients with focal cerebellar lesions. Early case reports and group studies have shown that eyeblink conditioning is reduced on the affected side in patients with unilateral

cerebellar lesions [62, 68]. A study by Gerwig et al. [63] found that eyeblink conditioning was significantly reduced on the ipsilesional side in subjects with lesions (most of them due to stroke) within the common territory of the superior cerebellar artery (lobule crus I and above), but within normal limits on the contralesional side. In subjects

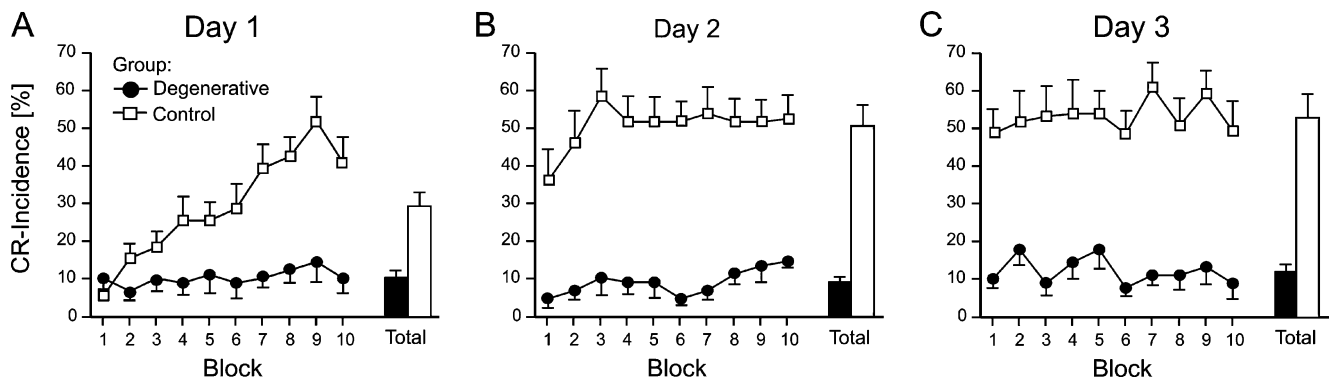
**Fig. 3** Schematic representation of the reinforcing–modulating role of cerebellar interpositus neurons (*IP n*) during the acquisition of an associative learning task such as the classical eyeblink conditioning. This representation is based on data published elsewhere [23]. The experimental design is illustrated in Fig. 2. Neuronal inputs (*green set* of premotor nuclei) arriving at the orbicularis oculi motoneurons (*OO MNs*) and carrying eyeblink conditioned signals  $p(t)$  need the reinforcing–modulating role of cerebellar nuclei signals  $m(t)$ . In order to be efficient, IP neuronal signals need to go through a learning process in order to become  $180^\circ$  out-of-phase with *OO MN* firing. Thus, *IP* neuronal activities (following a relay in the red nucleus) reach *OO MNs* right at the moment of maximum motoneuronal hyperpolarization [34], and *IP* neurons facilitate a quick repolarization of *OO MNs*, reinforcing their tonic firing during the performance of those classically conditioned eyelid responses. Abbreviation: *VII n* facial nucleus. Figure reproduced with permission from [50]



with lesions restricted to the common territory of the posterior inferior cerebellar artery (crus II and below), no significant difference in eyeblink conditioning was observed comparing the affected and unaffected side. Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) analysis revealed that learning rate was significantly reduced in subjects with focal lesions including superior parts of the posterior lobe, in particular hemispherical lobule VI [69]. Likewise, functional MRI studies (fMRI) report eyeblink conditioning-related activation of lobule VI in healthy subjects [70, 71]. Findings are in good accordance with animal data which emphasize the role of lobule VI [72]. Other groups, however,

point out the importance of the anterior lobe (that is lobules I–V with a focus on lobule V; [73]).

As yet, there is little information about the importance of the cerebellar nuclei in humans. Animal experiments show that the interposed nuclei, but not the dentate or fastigial nuclei, are critically involved [74]. Human data are sparse because human lesion models with circumscribed damage of the cerebellar nuclei are lacking [75]. None of the fMRI studies has reported activations of the cerebellar nuclei during eyeblink conditioning, most likely because of methodological limitations [70, 71]. Recently improved methods of fMRI of the cerebellar nuclei may permit



**Fig. 4** a–c Acquisition of conditioned eyeblink responses across 3 days in patients with pure cerebellar degeneration compared to healthy controls. Mean percentage CR incidence and standard errors (SE) in paired trials (CS = tone; US = air-puff) are shown per block of

ten trials and per session of 100 paired trials (total = mean total percentage CR incidence). In the group of patients, CR incidences were significantly reduced. No clear increase could be observed across the 3 days (adapted from [60])

investigation of interposed nucleus activation in the future [76].

Beyond acquisition, appropriate CR timing has been found disrupted in patients with cerebellar disorders [69]. CRs occur significantly earlier in subjects with cerebellar cortical degeneration and with lesions of superior parts of the cerebellar hemisphere compared to healthy controls. Disordered timing has also been reported in alcoholic patients and in abstinent chronic alcoholics in whom cortical degeneration of the anterior cerebellar lobe is to be expected [77]. Corresponding to animal findings of Mauk's group [73], VLSM analysis in focal cerebellar patients revealed that CR onset was significantly earlier in subjects with cortical lesions including parts of the ipsilateral anterior lobe, in particular hemispherical lobule V [69].

Good agreement between animal and human data and its comparatively simple application allow for universal usage of eyeblink conditioning as a model of cerebellar learning. Eyeblink conditioning can be used for direct comparison of cerebellar dysfunction in animal models of cerebellar disease and the corresponding human patient populations. For example, there are increasing numbers of mouse models of hereditary cerebellar disease. Furthermore, eyeblink conditioning is helpful to search for cerebellar dysfunction in various neurological diseases. In essential tremor [78], dystonia [79], fragile X syndrome [80], and neuropsychiatric disorders (including autism, schizophrenia, dyslexia, attention deficit hyperactivity disorder [81, 82]), impaired CR acquisition has been interpreted in favor of a cerebellar role in the pathogenesis of these disorders.

### Cerebellar Control of Motor Speech (P. Mariën)

The articulation of speech is a highly complex process and a unique human capacity that poses high demands on the mechanisms of motor control. At the motor level, linguistically

meaningful sound production in human communication involves an estimated 80 muscles (many of which are paired) to realize rapid, highly coordinated and smooth buccolabio-lingual movements which are meticulously synchronized to laryngeal and respiratory activity. The production of speech involves an estimated 1,400 motor commands per second [83].

At least two distinct neural networks have been identified to subservise human speech sound production [84, 85]. The first network consists of a phylogenetically ancient motor pathway for primitive vocalizations such as innate vocal reactions to painful stimuli. This network encompasses the anterior cingulate gyrus and the adjacent mesiofrontal regions and projects via midbrain (tegmentum and periaqueductal gray), basal ganglia, and pons (central pattern generator) to cranial nerve motor nuclei in the lower brainstem that are responsible for the innervation of the vocal tract musculature. The second, more extensive neural network subserves more complex forms of motor speech production such as linguistically meaningful sounds, words, and phrases. At the cortical level, this second pathway involves the lateral and medial premotor regions—among which are the Broca's area and the supplementary motor area—the primary motor cortex and the anterior insula. At the subcortical level, the basal ganglia and the cerebellum are crucially involved in this network [86].

In his classic 1917 paper on the effects of gunshot wounds in victims of the First World War, Gordon Holmes described disturbed muscular control of speech production after cerebellar lesions and added evidence to the view that the cerebellum plays an important role in motor speech control [87]. Holmes characterized motor speech symptoms following cerebellar damage as typically slow, monotonous, staccato, scanned, indistinct, remarkable irregular, jerky, explosive, slurred, and labored. Darley, Aronson, and Brown designated these alterations in phonation and articulation as “ataxic dysarthria” and identified the imprecise production of consonants and vowels, irregular

articulatory breakdowns, excess and equal stress, and harsh voice quality as the cardinal symptoms of cerebellar motor speech disorder [88]. Holmes, as well as many investigators after him, maintained that the causative lesion for ataxic dysarthria could be situated in either one or both cerebellar hemispheres [87, 89]. By contrast, Lechtenberg and Gilman found that ataxic dysarthria mainly follows from damage to the superior anterior vermal and paravermal regions and also showed that motor speech deficits resulted more frequently from left than right cerebellar lesions [90]. However, anatomoclinical studies investigating the topographic correlates of ataxic dysarthria have not been able to provide a coherent picture with regard to lateralization nor localization of the causative lesion within the cerebellum [91, 92].

On the other hand, perceptual and parametric studies of ataxic dysarthria have consistently shown a reduction of the maximum speaking rate as well as a distorted coordination and slowed execution of articulatory movements [93, 94]. Based upon these findings, the functional contribution of the cerebellum to motor speech production has primarily been defined as a major regulator of the temporal, online sequencing and adaptation of overlearned, basic speech movement patterns (mental syllables) into linguistically larger segments such as words, phrases, and sentences during overt speech production [84, 92].

Functional neuroimaging studies of healthy persons and patients with cerebellar disorders substantially added to this view demonstrating crucial involvement of the frontocerebellar network at the prearticulatory stage of silent (covert, internal) speech as well [95]. In addition, a consistent lateralized distribution of metabolic or hemodynamic responses located in the prefrontal areas of the language dominant hemisphere and the anatomically connected contralateral cerebellar hemisphere has been observed during various conditions of internal speech processing [96, 97]. In line with these insights, clinical studies reported patients with apraxic speech disorders (such as developmental apraxia of speech and foreign accent syndrome) as well as patients with apraxic agraphia following disruption of the cerebello-cerebral network crucially implicated in the processing of oral and written language planning [98–102].

Involvement of the cerebellum in the sequencing phase of silent speech computation is in agreement with the recently acknowledged role of the cerebellum in a broad variety of nonmotor cognitive and linguistic functions. Indeed, during the last three decades, advances in the understanding of the neuroanatomy subserving the cerebello-cerebral network combined with evidence from functional neuroimaging, neurophysiological, and neuropsychological research have substantially extended the traditional view on the cerebellum from a mere coordinator

of automatic and somatic motor functions to a topographically organized and highly specialized neural mechanism crucially implicated in a variety of nonmotor cognitive, linguistic, and affective processes [103–107].

### Control of Grip Forces (D.A. Nowak)

The cerebellum plays a major role in the predictive timing and coordination of isometric grip forces when grasping and handling objects in the environment. The involvement of the cerebellum in predictive grip force control originates from its peculiar role in the anticipatory tuning of muscle activity during voluntary motor actions [108]. The exquisite control of grip forces when manipulating objects is an essential part of our daily motor repertoire. Skilled control of grip force involves different modes of control that rely on prediction and sensory feedback to different extents [109]. When we handle objects in the environment that exhibit stable properties, predictive control mechanisms can effectively be exploited. When, for example, the load of a handheld object is increased by a self-generated action, such as moving the arm to transport the object or dropping a weight from one hand into a receptacle held by the opposite hand, grip forces increase in parallel with load forces without an obvious time delay [110, 111]. When, on the other hand, we handle objects with unpredictable behavior, such as catching a weight that is unexpectedly dropped from another person into a handheld receptacle, sensory feedback provides the most useful source to signal a change in load with the consequence that grip forces tend to lag behind load [111].

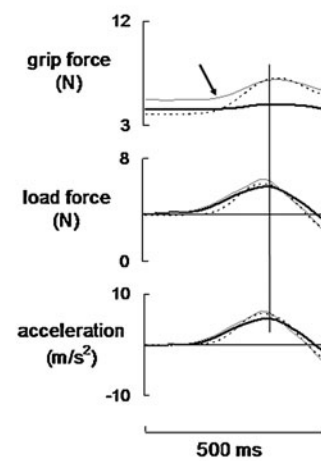
Subjects with cerebellar disorders show deficits of predictive grip force control, whereas reactive control mechanisms are relatively unimpaired [112–115]. Figure 5 illustrates the control of grip forces during discrete upward and downward directed movements of a handheld object for three healthy control subjects in comparison to a subject with cerebellar agenesis [116]. Impaired predictive grip force control in cerebellar disorders has been documented for a variety of manipulative tasks, such as lifting an object, catching a weight, and transporting an object [112, 114, 115, 117, 118]. In particular, damage to the dentate nucleus and to the Purkinje cells of the cerebellar cortex has been associated with deficits in predictive grip force control [117].

Commonly, subjects with cerebellar disorders exert excessive grip force levels when grasping, lifting, and transporting objects in the environment [114, 115, 117]. The force overshoot observed in subjects with cerebellar pathologies has been interpreted to reflect an acquired strategy to ensure a stable grasp in situations the motor system works suboptimally [116]. In contrast, the timing

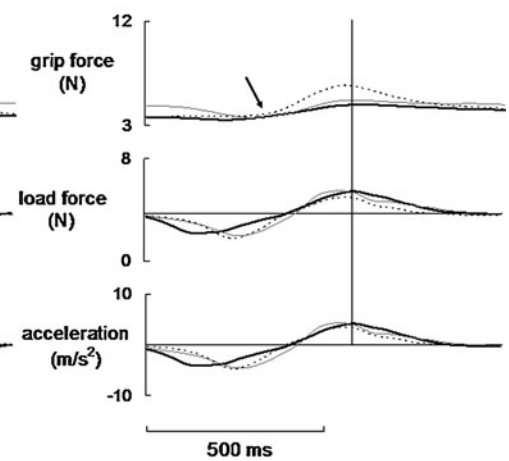
**Fig. 5** Average data of grip force, load force, and acceleration obtained from vertical movements performed by three healthy subjects (a) (female, right-handed, aged 59, 63, and 65 years) and subject H. K. with cerebellar agenesis (b). Subjects moved a handheld instrumented object upward and downward. The handheld object incorporates a grip force sensor and three linear accelerations sensors registering acceleration in three dimensions including gravity. In healthy subjects, grip force starts to rise early in upward and late in downward movements (arrows). Grip and load force profiles change in parallel and peaks in load force coincide with peaks in grip force suggesting predictive force planning, regardless of movement direction. In H.K., the grip force profile does not exactly match the profile in load. Grip force starts to rise at movement onset, regardless of whether the movement is directed upward or downward (arrows). Peak grip force lags behind peak load force for upward movements, but precedes peak load force for downward movements. These findings indicate that H.K. was unable to plan and process the grip force output differentially to the direction-dependent loading requirements of the upcoming movement

### (a) healthy subjects

#### upward movement

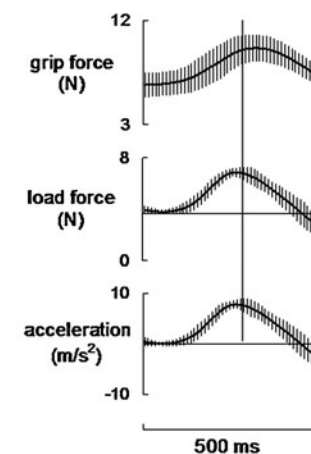


#### downward movement

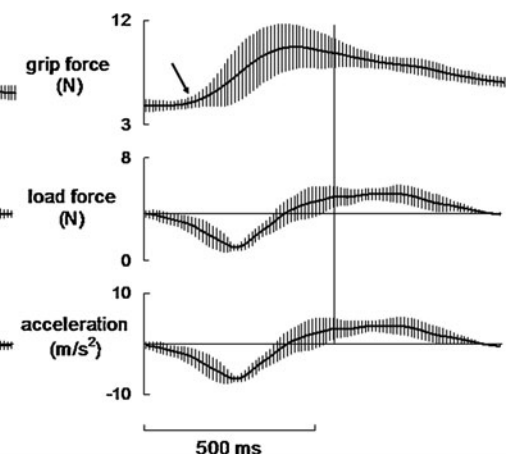


### (b) cerebellar agenesis

#### upward movement



#### downward movement

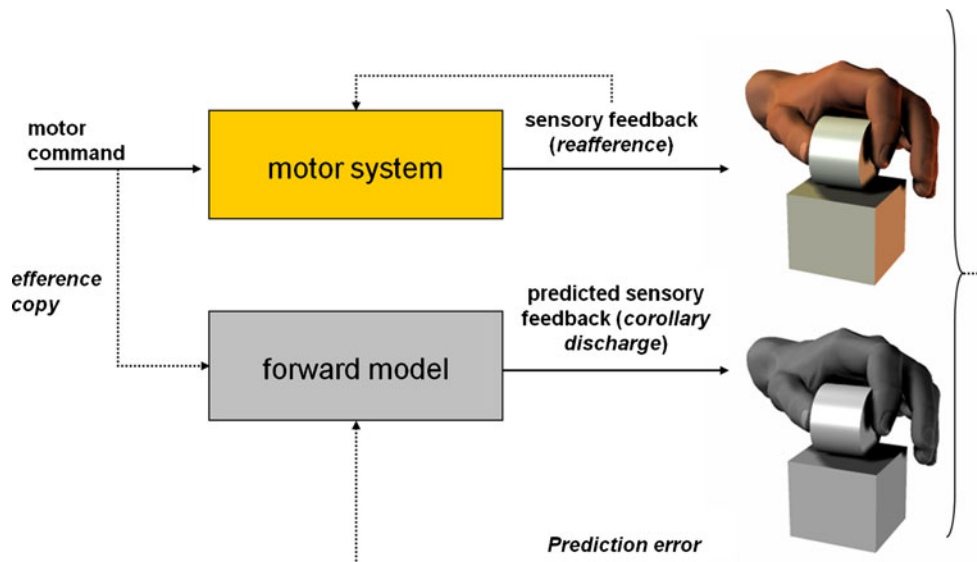


deficits in grip force modulation reflect impaired prediction of external loads arising from voluntary object manipulation [112, 113, 115, 117]. However, the correlation between these impairments and clinical ataxia rating scales, such as the International Cooperative Ataxia Rating Score subscales [119], appears to be weak, implying that kinetic measures may serve as a valuable adjunct measure for testing dexterity in cerebellar disorders [115].

The predictive coupling between grip and load force profiles has been interpreted within the theoretical concept of *internal models* [109]. Figure 6 illustrates the theoretical concept of an *internal forward model* within the context of grip force control. Predictions of the consequences of voluntary motor actions are necessary as the cerebral motor cortex cannot respond on the basis of slowly evolving sensory and somatosensory feedback. The latter would produce essential time delays of around 100 ms [109].

Given the regular anatomical cytoarchitecture of the cerebellar cortex and the well-characterized functional circuitry with only one output cell and four main classes of interneurons, the cerebellum has been considered to incorporate such internal forward models [120–122]. The cerebellum may function similar to a *forward model* by using *efferece copies* of motor commands to predict the sensory effects (*corollary discharge*) of voluntary actions. Accurate predictions reduce the dependence on time-delayed somatosensory feedback. Cerebellar circuitry would be necessary to learn how to establish accurate predictions using error information about the discrepancies between actual and predicted sensory consequences (*prediction error*) of voluntary actions. Given its anatomical connections, the cerebellum is well suited to compute expected sensory outcomes of voluntary motor actions. Data from functional brain imaging have provided





**Fig. 6** Internal forward models enable a parallel modulation of grip force with the movement-induced loads when transporting a handheld object. The motor system generates a descending motor command that results in sensory feedback (reafference). A forward model of this system uses a copy of the descending motor command (efference copy) and generates an estimate of the sensory feedback likely to

result from the movement (corollary discharge). The cerebellum computes an estimate of the sensory feedback. A mismatch between the predicted and actual sensory outcomes (prediction error) triggers force corrections along with an updating of the relevant internal models

additional support to the idea that the cerebellum is relevant for implementing the equivalent of internal forward models within the central nervous system [123–125].

### Dysfunction of Voluntary Limb Movements in Cerebellar Patients (M. Manto, N. Oulad Ben Taib)

Limb movements in cerebellar patients are characterized by overshooting/undershooting, increased variability from trial to trial, impaired timing, overall slowness, and increased curvature of trajectories. Direction and gravity are two factors influencing the severity of these deficits [126]. Both movement initiation and termination are impaired. Errors in position, directional tuning, and velocity profiles are common, supporting the general hypothesis that the kinematic parameters of movements are affected in cerebellar disorders. Patients with cerebellar damage show difficulties with predictive motor timing [127]. Muscle tone may be decreased [128], although this is often subtle.

#### Control of Single-Joint Movements

Hypermetria is a classic sign of a lesion of the cerebellum or in the cerebellar connections. The term refers to the overshoot of a target when the patient makes a voluntary movement towards the target [129]. When a single-joint movement such as a wrist or elbow movement is performed quickly, a triphasic burst of electromyographic (EMG)

activity can be identified: a first burst of activity in the agonist muscle launches the movement. This burst is followed by a second burst of EMG activity in the antagonist muscle to provide the braking torque [129]. This is often followed by a third burst at the level of the agonist muscle to reach the final position. The most prominent EMG defect associated with cerebellar hypermetria is a delayed onset latency of the antagonist activity [130, 131]. However, other defects have been identified, and cerebellar patients may show various combinations of the following elemental abnormalities: decreased intensities in both the agonist and the antagonist EMG activities, decreased rate of rise in the antagonist EMG activity, and inability to adapt appropriately the intensity of EMG activities to an increased inertia of the moving limb [132]. Indeed, hypermetria is larger when inertial loads are added to the moving hand, as a consequence of the inability to adequately tune the intensity of the antagonist activity. Cerebellar patients may also show impairments in the adaptation to external damping during fast reversal movements [133]. Dysmetria may be associated with a kinetic tremor, which predominates in visually guided tasks performed at slow or moderate velocities. Tremor may be obvious during maintenance of limbs against gravity.

#### Control of Multi-joint Movements

The investigation of unrestrained vertical arm movements executed at different movement velocities has shown that

hypermetria of multi-joint movements is associated with smaller peak muscular torques, and smaller rates of torque change at elbow and shoulder joints [134]. In patients performing forward pointing movements, peak muscular torques at the elbow are reduced during the initial phase of the movement when simultaneous shoulder joint ante-flexion generates extension upon the elbow joint. Impairment in generating appropriate muscular torques significantly contributes to the patients' difficulties in controlling the mechanical consequences of dynamic interaction forces during multi-joint movements [134].

During throwing, patients with ataxia exhibit more variable hand trajectories and increased variability in timing/amplitude/velocity of finger opening [135, 136]. The increased timing variability of finger opening cannot be explained by an impairment in the generation of torques at the fingers level.

### Lesion-Symptom Mapping for the Control of Limb Movements

Correlations between clinical/behavioral deficits associated with motor coordination as well as motor learning and high-resolution MRI have been investigated both in patients with degenerative disorders and in those with focal lesions [137]. In patients with cerebellar cortical atrophy, the deficits in limb movements correlate with the atrophy of the intermediate and lateral cerebellum. In case of acute cerebellar lesion, upper limb ataxia is correlated with lesions of lobules IV–VI, whereas lower limb ataxia is correlated with lesions of lobules III and IV, in agreement with the somatotopic organization of two homunculoïd representations revealed by fMRI, with the more extended located upside down in the superior cerebellum [138]. Limb ataxia is correlated with lesions of the interposed and part of the dentate nuclei [139].

In terms of recovery of dysmetria following an acute cerebellar lesion, there is a trend toward a lower degree of recovery when cerebellar nuclei are involved. Lesions of the cerebellar nuclei are not fully compensated at any age and are independent of the pathology [139].

### The Cerebellum and Timing (R. Ivry)

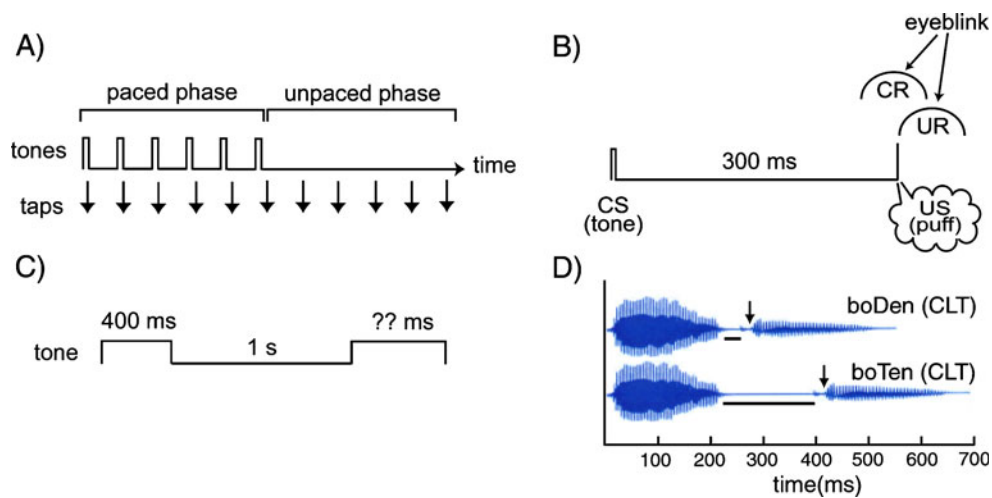
Understanding cerebellar function requires consideration of the temporal domain. The roots of this idea are found in the clinical literature. The cardinal feature of ataxia is the breakdown of the temporal patterning of coordinated movement. Patients with ataxia are unable to precisely control the timing essential for producing rapid movements [140] or coordinate dynamic interactions that arise in multi-joint movements [141].

These clinical observations inspired the experimental analysis of temporal control. Patients with cerebellar pathology have difficulty producing well-timed movements [142], especially if the damage encompasses superior cerebellar regions [143]. Similarly, cerebellar dysarthria is prominent for phonological features that rely on the precise timing of articulatory gestures; the deficit is less evident if the phonological contrasts are based on the configuration of the articulators [84, 144].

Reports of temporal processing deficits on perceptual tasks expanded the functional domain of cerebellar timing beyond motor control (Fig. 7). Patients with cerebellar degeneration have difficulty making perceptual judgments when the critical information requires fine temporal discrimination [142, 145]. Interestingly, this deficit is pronounced when the perceptual judgments are based on simple temporal features such as duration, but not for more complex rhythms, indicating that extracerebellar structures support abstract, hierarchical representations of time [146]. Cerebellar activation is also a consistent feature of neuroimaging studies of perceptual timing, although meta-analyses underscore the inconsistency of these data [147]. A cerebellar role in detecting violations of sensory expectancies is especially pronounced for temporal violations [148, 149].

Two issues have engendered considerable debate concerning how to characterize temporal processing within the cerebellum. The first centers on the distinction between event and emergent timing [150, 151]. Cerebellar pathology produces marked impairments on tasks in which movements are time-locked to specific events. Eyeblink conditioning serves as a model task of event timing; the animal learns to produce a singular response in anticipation of the unconditioned stimulus. Movements marked by the anticipation of precisely timed sensory inputs [152] or in which sequential transitions must be precisely coordinated [153] can also be viewed as event-based. In contrast, patients with cerebellar deficits show reduced deficits when temporal regularities are not associated with salient events [154], leading to the hypothesis that timing in such tasks is an emergent feature, reflecting the operation of other control parameters. For example, to produce continuous movements at a constant rate (e.g., circle drawing at 1 Hz), consistent timing can be achieved by maintaining a constant angular velocity.

The second issue centers on the question of absolute versus relative temporal representation. Computational models of cerebellar timing have focused on the representation of absolute intervals, for example, asking how an animal learns the precise interval between a CS and US. Models of absolute time naturally incorporate the idea that the temporal range of the cerebellum may be limited to the subsecond range. For longer intervals, extracerebellar structures either are sufficient, or interact with the cerebellum to provide a memory system for time [155, 156]. The



**Fig. 7** Representative tasks associated with timing deficits in patients with cerebellar pathology. **a** Sensorimotor prediction task: SCA patients were highly variable in timing a button press to release a missile to intercept a moving target. **b** Temporal learning: the conditioned response is either abolished, takes longer to learn, or is

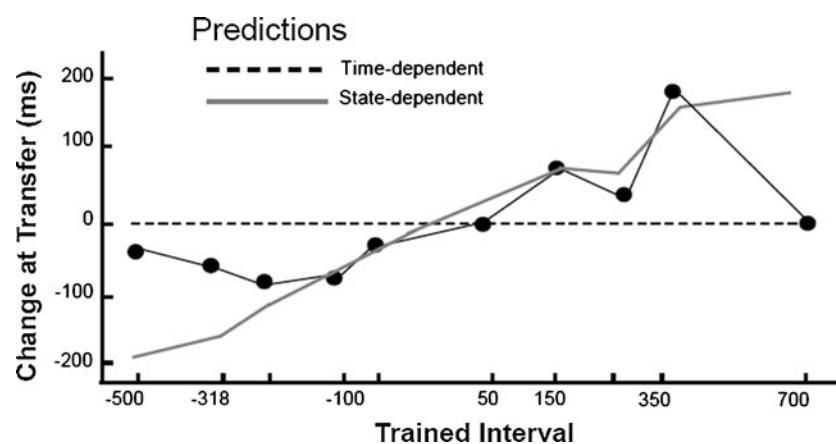
produced without the appropriate delay. **c** A larger difference is required for the comparison interval. **d** Speech discrimination is disrupted when the phonetic contrast is based on the duration of a silent period (**a** from [122], **c** from [160], **d** from [140])

idea of absolute interval timing was at the core of Braitenberg's seminal conjecture concerning the cerebellum as a millisecond timer [157]. While experimental analyses revealed shortcomings with a fixed delay line model, subsequent computational studies have explored alternative mechanisms to provide interval-based representations [158]. Consensus is emerging from this work that temporal encoding arises from processing within the granular layer of the cerebellar cortex [159].

Alternatively, an orderly succession of states may serve as “trigger points” during the production of a skilled movement, even though the overall rate of the movement may vary from one instantiation to the next (Fig. 8). Models

in which the cerebellum is viewed as a state estimator highlight how this structure imposes temporal regularities with relative rather than absolute timing [160, 161]. This formulation captures the flexible nature of skilled behavior, providing a compelling account of how the cerebellum contributes to tasks such as ball throwing [135], in which the action of one effector (e.g., the wrist) is dependent on the state of another effector (e.g., the rotating arm). The temporal processing capabilities of the cerebellum impose the dynamics that allow a desired action to unfold in a smooth, coordinated manner.

In summary, consensus holds for three core ideas concerning the cerebellum and timing. First, the represen-



**Fig. 8** Absolute and relative timing. Participants are trained to make an action composed of two parts, an arm reach and a thumb button press. During training, the reach lasts 350 ms and the button press either precedes the onset of the reach (negative values), occurs during the reach (50–350 ms), or occurs after the reach is terminated (700 ms). At transfer, the participant is told to slow down the reaching

movement. When the actions are successive, the absolute timing between the components is maintained. When the actions are coordinated (overlap), the timing of the thumb press is delayed to maintain relative timing. fMRI revealed a cerebellar response for the coordination condition compared to either component alone (adapted from [156])

tation of time has proven to be a core concept for experimental and theoretical studies of the cerebellum. Second, while all brain activity is, at its core, about prediction, the cerebellum is critical for behaviors requiring real-time prediction. Third, activity in the granular layer of the cerebellar cortex is critical for temporal encoding.

We can also agree on issues that remain open questions: Are certain forms of temporal representation uniquely performed by specific brain structures such as the cerebellum, or is temporal encoding a ubiquitous and generic feature of neural activity [150, 162]? Does timing provide a characterization of the cerebellum at a functional level, or is accurate timing required for cerebellar-specific computations such as error detection? Are there unique features of cerebellar anatomy and physiology that support temporal processing [159]?

### Sensorimotor Synchronization (M. Molinari)

Sensorimotor synchronization (SMS) is a form of referential behavior in which an action is coordinated temporally with a predictable external event—the referent [163]. Usually, the term *SMS* refers to a situation in which both the action and referent are periodic, such that the predictability of the referent arises from its regular recurrence.

Studies on the neurophysiological basis of SMS in humans have implemented various protocols. In general, testing is required to decode the time information from different sensory modalities to guide the motor response as movement timing (e.g., in tapping) or interception time (e.g., in reaching paradigms). Cerebellar involvement in sensory processing and time perception is well established [164, 165], and both areas focus on the cerebellum as the key structure in SMS.

Tapping protocols require one to produce a motor response in a time-locked manner with a sensory rhythmic stimulus. To achieve this goal, time information that is embedded in the sensory stimulus must be extracted and inserted into the motor output. This information must be processed to allow the motor commands to anticipate the sensory input—i.e., to synchronize the actions, the planning must be based on the prediction of an incoming input. Similarly, to intercept an object successfully, a motor system must be provided with all of the information that is needed to predict the interception point. Predictions that are based on sensory analyses constitute the crux in interpreting cerebellar processing for motor control learning when no SMS is required [166].

But how it is possible to predict something and how does cerebellar processing intervene? One explanation implicates cerebellar importance in sequence processing

[167]. If events are organized in fixed sequences, then, after recognition of the initial elements, it would be possible to predict the elements that follow.

Convergent neuroimaging, neurophysiological, behavioral, and lesion data indicate the importance of cerebellar sequence recognition in SMS [168–170]. Neurophysiological data in humans have shed light on the cerebellar mechanisms of detecting expected and unexpected somatosensory events. In magnetoencephalographic (MEG) recordings, Tesche and Karhu [171] demonstrated that the cerebellar response to a time-locked somatosensory stimulus is higher when an expected stimulus is not presented compared to when it is perceived as expected. The importance of cerebellar processing in alerting the cerebral cortex to incoming sensory inputs has also been confirmed using time-based mismatch negativity (MMN) paradigms [148].

Cerebellar damage also impairs sequence recognition when the sequences are based on spatial, linguistic, or behavioral information [172]. Neurophysiological cerebellar function in discerning expected and unexpected conditions has been also demonstrated in a spatial MMN paradigm [173], in which the spatial location stimulus was changed at random within a time regular sequence of stimuli. Under this condition, the MMN cortical response developed only if cerebellar processing was preserved. Thus, cerebellar damage deprives the cerebral cortex of its capacity to react to changes in the spatial location of somatosensory stimuli.

The importance of recognizing the next item in a sequence and predicting what comes next based on experience has been also analyzed using ad hoc cart sorting tests that are based on spatial, verbal, or behavioral content. All patients with focal or atrophic cerebellar damage had impaired sequence detection, irrespective of the content; the sole differences in performance were related to the topography of cerebellar lesions [174]. In particular, behaviorally relevant scenes were ordered incorrectly by subjects with left cerebellar damage, and verbal sequences were ordered incorrectly by those with right cerebellar damage.

In a broader sense, SMS can be considered the ability to modulate motor behavior not only in the time domain but in general according to predictable environmental changes. At present, no direct experiments have been performed to analyze the cerebellar role in SMS to nontime-relevant stimuli. Nevertheless, cerebellar involvement in the detection of behaviorally relevant scenes [174] and its hypothesized importance in behavioural disturbances, such as autism [175] and schizophrenia [176], suggest that cerebellar synchronization functions must be considered in a wider scenario. If someone recognizes a known sequence of events, he can synchronize or adapt his behavior to a

specific context and thus promptly and correctly react to sensory stimuli. This hypothesis is particularly relevant, considering the holistic view of human motor cognition [177].

Such an approach stresses the idea that the same processes that mediate the production of actions mediate perceptual, conceptual, lexical, and behavioral processing. Within this framework, SMS and cerebellar processing can be considered the basis of human adaptation to environmental changes—not only at the motor level but for virtually all human abilities in general, given the wide range of cerebellar functional domains [178].

In closing, it is important to emphasize that SMS is achieved not only by processing within the cerebellum. Implicit SMS, at least in the time domain, can also be attained after cerebellar damage [179]. Similarly, precerebellar sensory processing for motor control has been recently and elegantly demonstrated in dorsal column nuclei [180].

Thus, as is often the case in neuroscience, SMS appears to be a more complex event than believed. SMS can link a motor response to a sensory stimulus in the absence of cerebellar processing. Conversely, the synchronization of human motor cognition with the environment, as perceived by our senses, requires the recognition of specific complex multisensory patterns. The cerebellum represents the only structure of the brain in which actual sensory information and previously experienced complex patterns can be compared and thus recognized. Cerebellar research is advancing rapidly, and soon, our knowledge of the cerebellar mechanisms that are involved in complex SMS will help us address pathologies, such as autism and schizophrenia.

### The Cerebellum and Control of Corticomotor Excitability (AB. Conforto, SN. Farias da Guarda)

The cerebellum receives information from the contralateral motor cortex (M1), sensory cortex, and spinal cord. This information is integrated, processed, and relayed to the contralateral M1 [181]. The cerebellum has a putative facilitatory effect on excitability of the opposite M1 through dentothalamocortical projections [182]. Here, we review evidence from transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) studies, showing that cerebellar input regulates excitability of M1 in humans. The basic modes of action of TMS will not be discussed here (see also [183, 184]).

#### Cerebellar Modulation of M1 in Healthy Subjects

When TMS of M1 is preceded by TMS of the contralateral cerebellar hemisphere by 5–7 ms, motor-evoked potential

(MEP) amplitudes decrease, compared to MEP amplitudes obtained by TMS of M1 alone. This phenomenon is called cerebellum–brain inhibition (CBI) and is likely mediated by excitation of Purkinje cells by TMS. Purkinje cells send inhibitory projections to deep cerebellar nuclei that in turn send excitatory projections to thalamic nuclei. Therefore, inhibition of the dentatothalamic excitatory projection leads to decrease in M1 excitability, reflected in decreased MEP amplitudes [185, 186].

Repetitive administration of pulses (repetitive TMS, rTMS) administered over several minutes can have effects that outlast the stimulation period. For example, 1-Hz rTMS often decreases neuronal excitability; 1-Hz rTMS of the cerebellum decreases CBI for 30 min [187]. A variant of rTMS is theta-burst stimulation (TBS) consisting of repetitive bursts of three TMS pulses delivered at a frequency of 50 Hz, every 200 ms. When administered continuously, TBS of the cerebellum also reduces CBI [188, 189].

In tDCS, anodal stimulation usually increases neuronal excitability while cathodal stimulation has the opposite effect [188]. Cathodal tDCS of the cerebellum decreases CBI and anodal tDCS enhances CBI [185]. It has been shown that peripheral electrical somatosensory stimulation increases contralateral M1 excitability reflected in increased MEP amplitudes in healthy humans and animals [190, 191]. In rodents, this effect is blocked by cerebellar lesions [191–193] indicating that the cerebellum facilitates this type of plasticity.

#### Modulation of M1 in Patients with Cerebellar Lesions

Resting motor threshold (rMT), short-interval intracortical inhibition (SICI), intracortical facilitation (ICF), and long-interval intracortical inhibition (LICI) are measures of M1 excitability. When a subthreshold magnetic stimulus is followed 1–6 ms later by a suprathreshold stimulus delivered to the same M1, there is a decrease in M1 amplitude (SICI). When the interval is larger (10–15 ms), MEP amplitudes increase (ICF). When two suprathreshold stimuli are delivered at an interval of 50–200 ms, LICI is observed [194–196]. SICI is believed to be mediated by GABA<sub>A</sub> and LICI, by GABA<sub>B</sub> interneurons [197]. Table 2 summarizes TMS measures of excitability in patients with cerebellar lesions. In patients with unilateral cerebellar infarcts, SICI of the contralateral M1 is increased at an early phase (<2 weeks) [198] and decreases at later stages [198, 199].

Degenerative and paraneoplastic cerebellar ataxias lead to heterogeneous clinical syndromes with different abnormalities in corticomotor excitability. While Friedreich ataxia is an autosomal recessive disorder, spinocerebellar ataxias (SCA) include autosomal dominant, recessive, or X-

**Table 2** Corticomotor excitability in cerebellar diseases

Measures of M1 excitability	Unilateral cerebellar infarct, early stage	Unilateral cerebellar infarct, chronic stage	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	FA	SCS	PCD
rMT	↑↓	n	↑	n	n	n	n	n	n
SICI	↑	↓	n	n	n	n	n	n	n
ICF	↓	n	n	↓	↓	n	n	n	n

*M1* primary motor cortex, *rMT* resting motor threshold, *SICI* short intracortical inhibition, *ICF* intracortical facilitation, ↑ enhanced, ↓ reduced, *n* normal, *SCA* spinocerebellar ataxias, *FA* Friedreich ataxia, *SCS* sporadic cerebellar syndrome, *PCD* paraneoplastic cerebellar degeneration

linked disorders characterized by progressive degeneration of the cerebellum and its connections. There is a correlation between genetic defects and corticomotor excitability changes [200–202]. For instance, SICI is normal in patients with sporadic cerebellar syndrome and paraneoplastic cerebellar degeneration, but LICI is increased in both conditions [200, 201]. rMT has been found to increase in SCA1 and remains unchanged in other conditions.

Also, absence of CBI occurs in patients with lesions in the cerebellar efferent pathways from different etiologies such as SCA3, SCA6, paraneoplastic cerebellar cortical atrophy, and cerebellar stroke [203]. Therefore, even though some measures of cortical excitability are affected in different ways by conditions that affect the cerebellum, CBI absence is common to various syndromes that share defective cerebellar output.

Altogether, these results suggest that cerebellar output influences different neuronal populations in M1 and that timing and etiology of cerebellar lesions impact their effects on M1 excitability. Novel treatment strategies are expected to target specific abnormalities of M1–cerebellum interactions.

### The Cerebellum and the Control of Movement-Related Sensory Data Acquisition (J. Bower)

The proposal that the cerebellum is directly and primarily involved in coordinating movement has been the dominant theory of cerebellar function since the mid-eighteenth century when Marie Jean Pierre Flourens observed that cerebellar ablation in rabbits resulted in the loss of motor coordination [204]. The majority of the mechanistic theories supporting this hypothesis since have assumed that cerebellar circuitry itself computes some function that then directly creates or modifies the patterns of muscle activations and synergies that underlie coordinated movement [205, 206]. In distinct contrast, we have proposed that cerebellar circuitry is not concerned with the coordination of smooth movement at all, but instead coordinates the acquisition of sensory data on which motor systems, and in fact, all other brain systems depend [166]. While in some,

maybe even most brain systems, the cerebellum effects its control over sensory data acquisition through an influence on the physical position of sensory surfaces and thus through motoneurons (the extraocular eye muscles as part of the vestibulo-ocular reflex, for example), computationally, the cerebellum's influence on those motoneurons subtly controls the position of sensory surfaces (the retina for example in the case of the VOR) and, therefore, reflects a concern for the quality of the sensory data being obtained (in the case of the VOR minimizing retinal slip). Computationally, this control over sensory data acquisition is predicted to directly affect the efficiency and thus the processing power of other brain systems (the rest of the visual system in the case of the VOR) enhancing its performance (for the VOR, the maintenance of visual acuity with self movement). For the axial movements that have been assumed for 150 years to be coordinated by the cerebellum, this hypothesis therefore predicts that disruption in the timing or pattern of movements does not reflect a direct involvement of the cerebellum in calculating muscle synergies, but instead is a secondary consequence of the degradation in the quality of the sensory data motor cortex, the basal ganglia, the spinal cord, and the rest of the primary motor system used to coordinate patterns of muscle activation to produce coordinated movement.

The idea that the cerebellum is a sensory data acquisition and not a motor coordination device emerged from the study of the spatial pattern of tactile projections to the lateral hemispheres of the rat cerebellum [207] as well as the pattern of cerebellar cortical responses to those inputs [208]. The hypothesis, however, sheds a different light on several very basic cerebellar properties:

1. In order to continually assess the quality of sensory data, the cerebellum should receive direct and rapid projections from sensory structures collecting data relevant to movement. The spinocerebellar proprioceptive and tactile pathways are the most rapidly conducting pathways in the brain and provide extensive input to the cerebellum [209].
2. In order to coordinate sensory data acquisition, cerebellar output should directly influence the transduction

- of sensory information at the earliest stages. Outputs from the cerebellum projecting via the red nucleus [210] directly influence the fusimotor system responsible for controlling sensory transduction in muscle spindles [211, 212].
3. Careful examination of specific movement-related effects of cerebellar lesions, like for example, the long known inability of cerebellar patients to respond to postural perturbations [213], should reveal specific deficits in the control of sensory surfaces either during or prior to movement onset. Experiments of this type have demonstrated a specific inability to use predictive feed-forward control to establish the correct “central sensory set” for upcoming movements [214].
  4. This sensory acquisition theory also suggests that the particular influence of cerebellar deficits on complex multi-joint movements reflects those movements heightened requirement for the coordination of sensory data across multiple sensory surfaces, rather than a specific breakdown in active cerebellar involvement in motor control. Accordingly, the finding that cerebellar patients break complex movements into a series of simpler movements [141] can be viewed as an adaptive strategy to deal with the lack of coordinated sensory data.
  5. In fact, the rather remarkable ability of motor coordination to recover from cerebellar ablations, which may be the best kept secret of cerebellar motor studies, we believe reflects the ability of the structures that are, in fact, responsible for motor coordination (motor cortex, the basal ganglia, the spinal cord) to develop new computational strategies to work around poorly coordinated sensory data at the cost that movements are slower, less complex, and less efficient. Consistent with this idea, the most commonly found clinical effect of cerebellar lesions is the general slowing down of behavioral execution [141, 215]. Again, the sensory acquisition theory predicts that this slow down reflects the additional computational time necessary to organize behavior using poorly coordinated sensory data, a prediction consistent with evoked potential studies [216].
  6. Finally, the cerebellum receives projections from all known sensory surfaces and is structurally, and therefore almost likely computationally, uniform [164]. Accordingly, any proposed theory of cerebellar function will eventually need to extend to all sensory systems. The theory of sensory data acquisition clearly meets this standard, predicting that behavioral performance deficits associated with cerebellar removal or dysfunction will be manifested in all other sensory systems and attributable to disruptions in sensory data acquisition control (c.f. [173, 217]). Of course, it has

been known for a many years that cerebellar lesions disrupt the performance of visual tracking systems, including the vestibular ocular reflex [218]. As mentioned briefly above, while executed through the activation of ocular motor muscles, these cerebellar-related mechanisms are functionally sensory, as they are responsible for increasing overall visual acuity by fine-tuning the position of the retina [219, 220]. No one has ever claimed that the cerebellum is involved in visual object recognition because disruption of the VOR results in a decrease in visual acuity. In a specific test of the idea that the cerebellum provides the same function for all sensory systems, it has recently been demonstrated that cerebellar patients have significant auditory deficits, for example, in pitch perception [221], even though data acquisition in the auditory system is not dependent on the movement of axial muscles. Again, it has never been suggested that the cerebellum is responsible itself for pitch perception. By direct analogy, it makes a little sense to suggest that the cerebellum is involved in coordinating smooth movements through influencing sensory processing.

In summary and put as simply as possible, the core question is whether the cerebellum itself computes how to make movements smooth and coordinated and drives motor neurons accordingly, or instead works to assure that the motor system has the best sensory data with which to calculate and execute behavior, including smooth and coordinated movements. While this distinction may at first seem somewhat subtle, it is not subtle at all with respect to the analysis of cerebellar cortical circuitry and what that circuitry actually computes [164], or with respect to understanding how the cerebellum is involved in the myriad and growing number of behaviors and systems beyond those traditionally associated with motor control now suggested to involve the cerebellum [106, 222].

#### **Cerebro-cerebellar Interaction in Visuokinesthetic Perception of Hand Movement (N. Hagura, E. Naito)**

Extracting the continuously changing spatial location of an effector during movement is essential for accurate motor control of that effector (limbs). The sensory afferent information the brain utilizes for inferring the state (position/movement) of the limbs is primarily the kinesthetic/proprioceptive information signaled by the firing of muscle spindles, cutaneous and joint receptors [223–229]. Also, visual information of the limb is often available to indicate its state to the brain [230–233]. Since sensory input from the two different sources is potentially conflicting, combination of visual and kinesthetic information is a

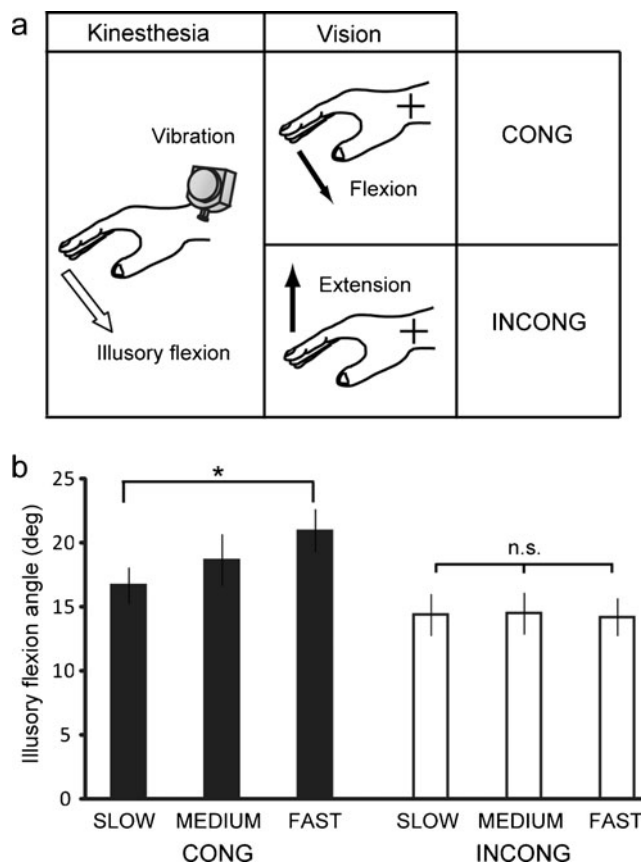
critical step for the brain to identify the unified spatial state of the limb.

Classically, it has been regarded that areas in the cerebral cortex take dominant role in this visuokinesthetic integration. Clinical studies have reported that brain lesions in frontal and parietal cortices, especially lesions in the right side, elicit severe deficit in body localization and ownership of the body [234–236]. Bimodal neurons found in these areas of nonhuman primates that respond to both tactile and visual information at the same spatial location also supported this view [237, 238]. However, it is still unclear whether and how the cerebellum is involved in this multisensory processing.

From the studies of motor control, evidence has been accumulated that the cerebellum is an important locus for the process of predicting the sensory consequence of action [31] and for the estimation of the effector state for online correction of action [160]. It has also been shown that cerebellar damage disturbs matching of visual and kinesthetic information when making continuous movements [239, 240]. From the sensory processing side, it is known that in nonhuman primates, visual [240–244] and kinesthetic [245–247] inputs reach the cerebellum, either indirectly via the cerebro-pontine-cerebellar pathway or directly via the spinocerebellar pathway. Since sensory function of the cerebellum has been also highlighted [248, 249], it is plausible to assume that the cerebellum is also involved in the visuokinesthetic integration process that enables humans to estimate the current bodily state. In particular, regarding the literature published in the motor control field, one may infer that the cerebellum is involved in the visuokinesthetic integration under a dynamical situation (during movement), where continuous online combination of the two sensory input channels is required. Results from a recent study [250] support this view and further suggest the importance of cerebro-cerebellar interaction during this computation.

In this study, healthy volunteers experienced kinesthetic illusion of hand flexion movement elicited by tendon vibration of wrist extensor muscle [251] while they viewed either flexion (CONG) or extension (INCONG) of their video-recorded hand motions (Fig. 9a). When the effect of visual velocity of hand motion on kinesthetic perception was examined in each condition (CONG or INCONG), the amount of illusory experience was graded by the visual velocities only in the CONG condition (Fig. 9b). Thus, the brain appeared to continuously match and combine visual and kinesthetic information, only when movement directions sensed by vision and kinesthesia were matched.

When brain activity was measured with fMRI, only the left posterolateral cerebellum was specifically recruited under the CONG condition (Fig. 10c, d), and the degree of left cerebellar activity was well correlated with the

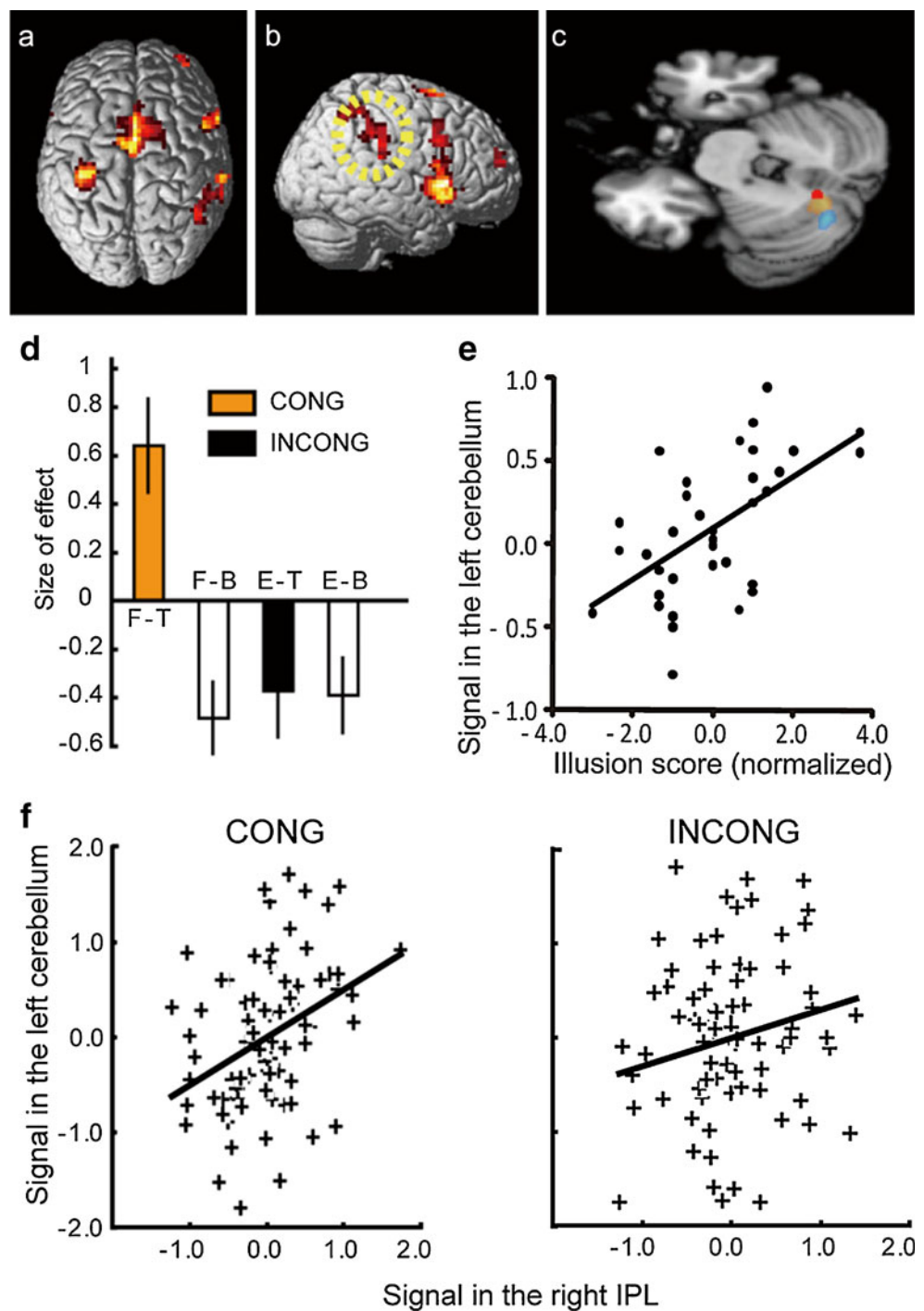


**Fig. 9** Conditions (a) and behavioral results (b) in the experiment [245]. **a** Participants experienced illusory flexions of their right hands while viewing their video-recorded hand flexion (CONG) or extension motion (INCONG). Crosses on the wrist joints indicate fixation points. Open arrow indicates the direction of illusory movement, and solid arrows indicate the directions of visual hand motions. Three different velocities were used for each condition. **b** Filled bars represent the mean illusory angles across all participants under the CONG condition and open bars indicate those under the INCONG condition. Error bars indicate the standard errors of means across participants.  $*p < 0.05$

participants' perceived intensity of illusory hand movement under the CONG condition (Fig. 10c, e). This cerebellar activation was not observed when people experienced the illusion with their eyes closed [251]. Another finding was that the cerebellar activation was lateralized to the left irrespective of the hand (left or right) side (Fig. 10c). This finding contrasted with the right-dominant cerebral activations (Fig. 10a, b) normally observed during kinesthetic illusions irrespective of the left and right hands [251] and from the broad literature showing importance of the right cerebral cortex in bodily related sensory processing in humans [234–236]. From the nonhuman primate anatomical studies, it is now evident that the cerebral cortex and the cerebellum are mainly contralaterally interconnected (cerebellar projection to the cerebral cortex via the thalamus or projection from the cerebral cortex to the cerebellum via the



**Fig. 10** Results from the fMRI experiments [245]. **a, b** Right-dominant cerebral activations (**a** top view, **b** lateral view) during visuokinesthetic processing in the CONG and INCONG conditions. **c** Left cerebellar activations exclusively under the CONG condition. Orange and blue sections correspond to the results obtained from the right and left hands, respectively. Red section represents the area where strength of activity correlated with the subjective experience of hand movement. The horizontal plane ( $z=-27$ ) is displayed. **d** The size of effects of left cerebellar activation (orange in **c**) across conditions. Bars indicate the means of contrast parameter estimates (size of effect in arbitrary units) for the left cerebellar activation ( $-27, -69, -30$ ) during the CONG (orange bar), INCONG (black bar), and other control conditions (open bars; see [245] for details). Error bars represent standard errors of means across participants. **e** Significant correlation between the behavioral ratings (illusion scores) and the left cerebellar activity (red in **c**;  $r=0.57$ ,  $df=34$ ,  $p<0.001$  one-tailed). The illusion scores are mean-corrected. **f** Relationship of activities between the right IPL (Dashed yellow circle in panel **b**) and the left cerebellum in a representative participant, revealed by functional connectivity analysis. The regression slopes were 0.52 and 0.29 for the CONG and INCONG conditions, respectively. The activities ( $x$ -axis for right IPL;  $y$ -axis for left cerebellum) are mean-adjusted (arbitrary units)



pontine nuclei) [252–255]. Thus, the recruitment of the left cerebellum for this multisensory processing may be reflecting the communication with the bodily information processing areas of the right cerebral cortex. Functional connectivity analysis provided supportive data for this idea; we found that the activity of the left cerebellum enhanced its coupling with that of the right inferior parietal lobe (IPL; Fig. 10a, b), only when visual and kinesthetic information was combined (CONG; Fig. 10f).

The study demonstrated that the *left* cerebellum, working closely together with the anatomically connected high-order bodily region of the *right* parietal cortex, participates in online combination of exteroceptive (vision) and interoceptive (kinesthesia) information to maintain perceptual coherence of momentarily updated hand position, presumably, to maintain the unified bodily state. The cerebellum may play particularly important roles in visuokinesthetic combination when the bodily movement is sensed, allowing prediction

and updating of the bodily state, for online correction of ongoing action. The roles of the cerebellum in the build-up of action–perception linkage will be an important issue for future studies.

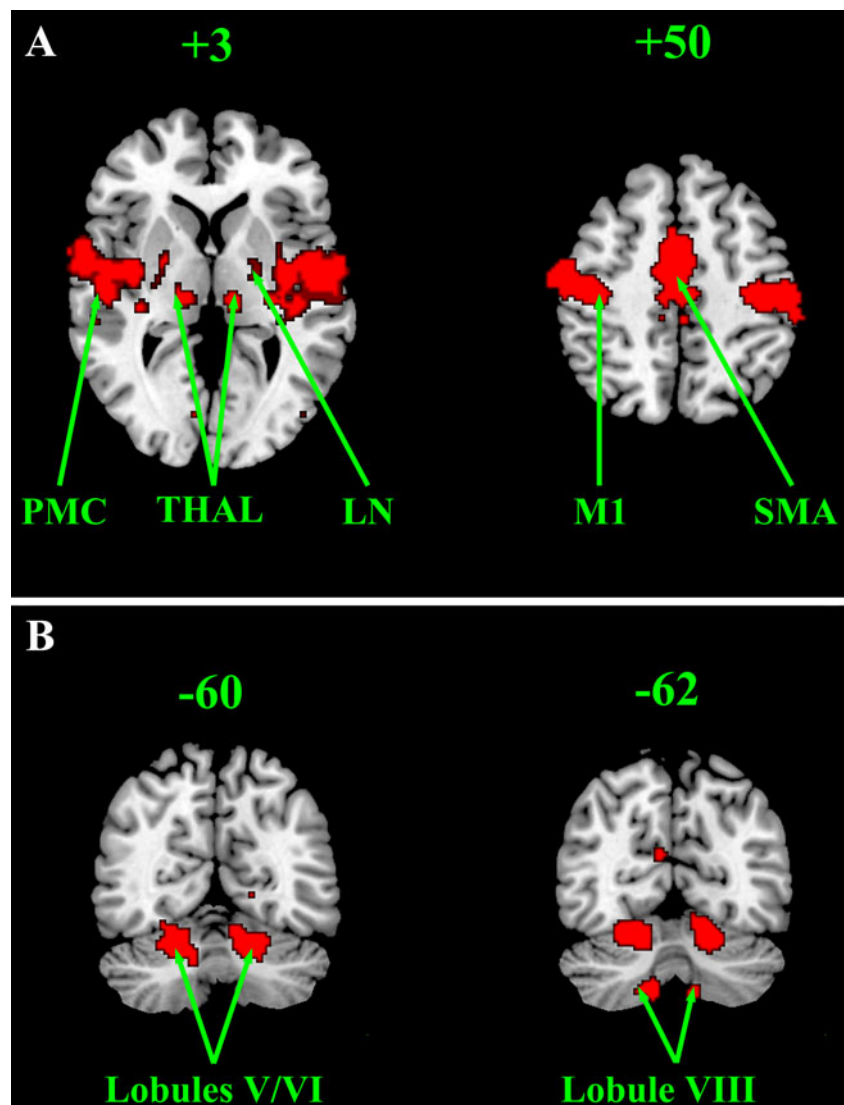
### Functional Neuroimaging Studies (C. Habas)

Functional imaging studies (fMRI and PET) have substantiated the role of the cerebellum in motor control, automation, and learning (motor skill acquisition). Resting-state functional connectivity studies have showed that the (sensori-)motor cerebellar system is intrinsically connected and encompasses (Fig. 11) the sensorimotor, lateral premotor, supplementary motor, anterior cingulate, and insular cortices, striatum, ventral thalamus, red nucleus, and cerebellum including the dentate nuclei (DN) and cerebellar cortex [256]. The cerebellar motor cortex

includes the hemispheres of lobules V/VI/VIII, especially their paravermian part, and the anterior vermis [256–259]. These cerebellar regions must correspond to the hand representation of the anterior (lobules V/VI) and posterior cerebellar homunculi (lobule VIII), revealed in fMRI studies [138, 260]. A third cerebellar homunculus has been postulated in the cerebellar pyramis, which is specifically activated on the right side during self-paced movements. Lobule VII can also be recruited during self-initiated and complex rhythmic movements [261, 262] and, in conjunction with lobule VIII, during different conditions of tool use [263]. Recently, another motor domain specifically devoted to ipsilateral and bilateral complex movements has been described in lobules VI and VIIA [264].

Specific activation of lobules V/VI/VIII is observed during simple right-handed finger movement tasks, such as flexion–extension or tapping [265], abduction–adduction [261], pronosupination [266], and index pointing towards a

**Fig. 11** The intrinsically connected motor network at rest (from [251]). **a** Axial slices (Arabic numbers indicate z-coordinates). **b** Coronal slices passing through the cerebellum (Arabic numbers indicate y-coordinates). Abbreviations: *LN* lentiform nucleus (pallidum), *MI* motor cortex, *PMC* lateral premotor cortex (clusters also include insula/clastrum), *SMA* supplementary motor cortex, *THAL* thalamus



visual target [267]. All kinds of movements are accompanied by anterior lobe activation (except oculomotor and phonation that specifically activated vermis of lobules VI/VII and lobule VI/crus I, respectively). However, the amount of cerebellar activation and the recruitment of dentate nuclei and posterior lobe are related to the complexity of the motor performance. First, for instance, lobule VIII [138, 261, 268, 269] and anterior and posterior vermis [266] are preferentially involved in unilateral or bilateral, simultaneous or rhythmic movements. Second, DN activation remained weak during simple motor task [270] and increases in parallel with the complexity of the task, reaching a maximum during tactile sensorimotor discrimination tasks (reviewed in [271]).

Cerebellar activation (especially, anterior lobe) is strongly correlated with (reviewed in [272, 273]) (1) movement frequency (in relationship with the premotor cortex [266]), (2) movement quantity, (3) speed [275, 276], (4) spatial and temporal complexity [267, 274], and (5) movement uncoupling [277]. Vermis of lobule VI is preferentially activated during discrete movements whereas its lateral part is activated in a similar manner during discrete and continuous movements [278]. Lobule V takes part in a state-dependent control during which a predicted state estimation of an effector is needed to coordinate actions of another [161]. Left lobule V activation is also increased with decreasing movement rate and strongly correlated with force error detection/correction [279]. The cerebellum appears to subserve spatiotemporal motor coordination and kinematical/dynamical implementation or control based on online sensory feedback for slow movements or on efferent copy for ballistic movements. Moreover, anterior lobe activations partially overlap during execution and imagination of the same movement, even if lobular VI(–VII) activation appears more posterior and lateral [280].

The cerebellum is differentially engaged in the successive phases of motor sequence learning (procedural memory) and automation. During the learning process, cerebellar activation progressively decreased while DN activation increased, suggesting transfer of plasticity of the motor engram from cortical to deep nuclear zones [281–283]. In the overlearning phase, DN activation diminished so that activation of the cerebellar motor activation is partly superseded by the striatal one. Lobule VII can be recruited during the late stage of the performance, likely due to executive requirement rather than motor control per se [265]. Therefore, increasing performance and movement automaticity is globally associated with decreasing anterior cerebellar activation. As activation of lobules V/VI and red nuclei is positively correlated with errors in performance, the anterior cerebellum may intervene in error-driven motor adjustments and learning [276].

In conclusion, the cerebellar motor system consists of an intrinsically connected network involved in kinematical, dynamical, and temporal planning and in error-driven online adjustments necessary to optimize movement performance, especially for complex, ballistic movements and during the early phases of motor learning. This cerebellar command can rely on sensory feedbacks during slow exploratory movements, or can remain independent of them and/or may subserve state estimation based on forward and inverse models. This network centered on lobules V/VI/VIII can also recruit neocerebellar regions (lobule VII) when executive/cognitive functions are required to execute very complex movements.

### **Magnetoencephalographic Mapping of Cortico-cerebellar Dynamics (C. Tesche)**

Noninvasive neurophysiological methods have the capacity to reveal the dynamics of cortico-cerebellar interactions in both normal human subjects and patient populations with exquisite temporal resolution. Although scalp EEG recordings have long contributed to the understanding of motor planning and execution in the cerebral cortex, elucidation of cortico-cerebellar network dynamics has emerged only recently following the development of MEG arrays. Early recordings of isolated turtle cerebellum *in vitro* revealed strong neuromagnetic signals attributed to postsynaptic current flow in Purkinje cells [284]. Detailed whole-scalp MEG mapping of neuronal population dynamics elicited by median nerve stimulation demonstrated the feasibility of characterization and interpretation of both evoked and ongoing oscillatory activity in human cerebellum [171, 284–286].

Coherent oscillatory activity is believed to play a critical role in the sculpting and coordination of disparate neural populations in the sensorimotor system [287, 288]. Pre- and post-central cortical oscillations have been detected by MEG arrays in the alpha- (8–12 Hz), beta- (15–30 Hz), and high-frequency gamma-band (65–100 Hz) ([289]; for a review, see [290]). Changes in movement-related oscillatory activity begin as early as 1,500 ms before the initiation of a movement and endure for up to several seconds following cessation of movement. Specific sensorimotor areas participating to movement planning and execution may show increases in oscillatory power, whereas noninvolved areas typically display a reduction in power [291].

MEG has been used to characterize oscillatory activity in the motor system in normal individuals and patients with Parkinson's disease and hepatic encephalopathy ([292–294; for a review, see [295]). Data reveal that precise motor control is mediated by an 8-Hz oscillatory drive of spinal motor neurons that is coherent with oscillations in the

cerebellum, thalamus, and premotor and motor cortex. In parkinsonian resting tremor, a more extensive network, including the basal ganglia, posterior parietal cortex, secondary somatosensory cortex, and supplementary motor cortex, is recruited into coherent oscillation, with cortico-muscular entrainment at 8 and 16 Hz and coupling of sensorimotor areas emerging at 10 Hz. Abnormalities in oscillatory network level activity observed in patients with mini-asterixis due to hepatic encephalopathy include a slowing of cortico-muscular drive. These observations demonstrate that MEG can reveal abnormalities in cortico-cerebellar dynamics in patients with movement disorders.

An adaptive functional role for coherence within cortico-cerebellar networks in normal subjects is supported by the association of increased intercerebellar coupling and alpha- and beta-band coherence in bilateral cerebello-thalamo-cortical networks with reduced variability during rhythmic bimanual finger tapping [296]. In adults, the cerebellum and SMA are typically engaged in more difficult bimanual movements and auditory pacing tasks. Interestingly, children from 8 to 15 years old, who have less mature cerebello-frontal circuitry, also recruit SMA and cerebellum in the performance of simple unilateral flexion–extension tasks [297]. A detailed study of the maturation of coherence in the sensorimotor system of typically developing adolescents may provide insights into developmental transitions in cortico-cerebellar networks which falter in disorders such as autism and schizophrenia.

MEG responses to tactile stimulation have been recorded in adolescents with psychosis [297]. Differences in the modulation of alpha- and gamma-band activity between patients and controls were observed in post-central gyrus and in the left and right cerebellar cortex, supporting the notion that abnormal connectivity and function within cortico-thalamic cerebellar-cortical loops may be a contributing factor to the development of schizophrenia [298, 299]. MEG has also been used to characterize oscillatory activity and long-range synchronization in individuals with autism. Although analysis of waveforms recorded by individual MEG sensors do show differences in oscillatory activity and synchronization over the parietal and frontal cortex, measures of cerebellar dynamics and cortico-cerebellar coupling have yet to be extracted from these data [300].

Transcranial TBS of cerebellar vermis shows potential for the modulation of emotion and affect in individuals with schizophrenia [301]. The development of noninvasive transcranial stimulation for both research and clinical applications motivates continued efforts to image cortico-cerebellar dynamics within the broader context of sensory processing and attention, working memory, classical conditioning and emotional learning and affect in both normally developing children and adults and individuals with developmental disorders. Research studies have been

initiated on attention to temporal cues [171, 302], musical training [303], decision making [304], the human mirror neuron system [305], and epilepsy [306, 307]. Clearly, much work remains to be done.

## Conclusion

In this consensus paper, we have attempted to capture the diversity of the current opinions on the involvement of the cerebellum in sensorimotor control, by gathering contributions from a panel of experts. While a definite consensus statement on the roles of the cerebellum in motor control has not yet been reached, these contributions clearly highlight the broad range and diversity of current cerebellar studies.

The exact nature of the basic operations performed by the cerebellum remains unknown. Several major theories have emerged these last decades. The cerebellum copes with the highly complex nonlinear biomechanical features of the body. The hypothesis of Marr-Albus suggests that the climbing fiber input carries an error signal weakening the strength of a subset of parallel fibers/Purkinje neuron synapses in the cerebellar cortex, so that the cerebellum would gain the control of movement through trial-and-error practice. Because expectations and estimates of future motor states are essential to perform fast movements and due to the intrinsic time delay of sensory feedback related to motion, it has been suggested that the cerebellum contains internal models to emulate movements. Clumsiness and errors in motion would result from a distorted predictive control. Another influential theory relates to the inverse models that would be lodged in the cerebellum, the input being the aimed trajectory and the output the motor command. Both forward models and inverse models can be viewed as inter-related. Acquisition of a motor act would require forward models. The acquisition process itself would create an inverse model to allow an unconscious skilled movement.

What is the clinical relevance of these insights to the understanding of the exact cerebellar contributions in terms of cerebellar symptoms? The literature shows that the leading theories reviewed in this paper can explain to some extent the clinical deficits encountered in daily practice:

- Oculomotor deficits: disorders in timing
- Speech deficits: disorders in timing, sensory acquisition, and motor predictions
- Limb deficits: disorders in timing, sensory acquisition, sensorimotor synchronization, control of corticomotor excitability, visuokinesthetic cerebro-cerebellar interactions
- Ataxia of stance/gait: disorders in timing, sensory acquisition, and motor predictions

We would like to underline that these theories do not necessarily exclude each other. We have not discussed here the contributions of the cerebellum in cognitive operations. Analogies exist with the mechanisms underlying these deficits and those involved in motor control, the cerebellum encoding internal models reproducing the essential properties of mental representations in the cerebral cortex [308].

**Conflict of Interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- Baier B, Stoeter P, Dieterich M. Anatomical correlates of ocular motor deficits in cerebellar lesions. *Brain*. 2009;132:2114–24.
- Ohki M, Kitazawa H, Hiramatsu T, Kaga K, Kitamura T, Yamada J, Nagao S. Role of primate cerebellar hemisphere in voluntary eye movement control revealed by lesion effects. *J Neurophysiol*. 2009;101(2):934–47.
- Hiramatsu T, Ohki M, Kitazawa H, Xiong G, Kitamura T, Yamada J, Nagao S. Role of primate cerebellar lobulus petrosus of paraflocculus in smooth pursuit eye movement control revealed by chemical lesion. *Neurosci Res*. 2008;60(3):250–8.
- Zee DS, Leigh RJ, Mathieu-Millaire F. Cerebellar control of ocular gaze stability. *Ann Neurol*. 1980;7:37–40.
- Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gücer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol*. 1981;46:878–99.
- Baier B, Dieterich M. Incidence and anatomy of gaze-evoked nystagmus in patients with cerebellar lesions. *Neurology*. 2011;76:361–5.
- Waespe W, Cohen B, Raphan T. Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula. *Science*. 1985;228:199–202.
- Jeong HS, Oh JY, Kim JS, Kim J, Lee AY, Oh SY. Periodic alternating nystagmus in isolated nodular infarction. *Neurology*. 2007;68:956–7.
- Leigh RJ, Robinson DA, Zee DS. A hypothetical explanation for periodic alternating nystagmus: instability in the optokinetic-vestibular system. *Ann NY Acad Sci*. 1981;374:619–35.
- Solomon D, Cohen B. Stimulation of the nodulus and uvula discharges velocity storage in the vestibulo-ocular reflex. *Exp Brain Res*. 1994;102:57–68.
- Cohen B, Helwig D, Raphan T. Baclofen and velocity storage: a model of the effects of the drug on the vestibulo-ocular reflex in the rhesus monkey. *J Physiol*. 1987;393:703–25.
- Halmagyi GM, Rudge P, Gresty MA, Leigh RJ, Zee DS. Treatment of periodic alternating nystagmus. *Ann Neurol*. 1980;8:609–11.
- Tilikete C, Vighetto A, Trouillas P, Honnorat J. Anti-GAD antibodies and periodic alternating nystagmus. *Arch Neurol*. 2005;62:1300–3.
- Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- Serra A, Liao K, Martinez-Conde S, Optican LM, Leigh RJ. Suppression of saccadic intrusions in hereditary ataxia by memantine. *Neurology*. 2008;70:810–2.
- Shaikh AG, Marti S, Tamutzer AA, et al. Gaze fixation deficits and their implication in ataxia-telangiectasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:858–64.
- Dean P, Porrill J. Adaptive-filter models of the cerebellum: computational analysis. *Cerebellum*. 2008;7:567–71.
- Xu-Wilson M, Chen-Harris H, Zee DS, Shadmehr R. Cerebellar contributions to adaptive control of saccades in humans. *J Neurosci*. 2009;29:12930–9.
- Alahyane N, Fontteille V, Urquizar C, Salemm R, Nighoghossian N, Pélisson D, Tilikete C. Separate neural substrates in the human cerebellum for sensory-motor adaptation of reactive and of scanning voluntary saccades. *Cerebellum*. 2008;7:595–601.
- Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P. Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J Neurosci*. 1999;19:10931–9.
- Straube A, Deubel H, Ditterich J, Eggert T. Cerebellar lesions impair rapid saccade amplitude adaptation. *Neurology*. 2001;57:2105–8.
- Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol*. 1998;80:1911–31.
- Rambold H, Churchland A, Selig Y, Jasmin L, Lisberger SG. Partial ablations of the flocculus and ventral paraflocculus in monkeys cause linked deficits in smooth pursuit eye movements and adaptive modification of the VOR. *J Neurophysiol*. 2002;87:912–24.
- Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor cerebellar vermis on eye movements in primate: smooth pursuit. *J Neurophysiol*. 2000;83:2047–62.
- Catz N, Dicke PW, Thier P. Cerebellar complex spike firing is suitable to induce as well as to stabilize motor learning. *Curr Biol*. 2005;15:2179–89.
- Pélisson D, Alahyane N, Panouilleres M, Tilikete C. Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34:1103–20.
- Soetedjo R, Kojima Y, Fuchs AF. Complex spike activity in the oculomotor vermis of the cerebellum: a vectorial error signal for saccade motor learning? *J Neurophysiol*. 2008;100:1949–66.
- Shelhamer M, Tiliket C, Roberts D, Kramer PD, Zee DS. Short-term vestibulo-ocular reflex adaptation in humans. II. Error signals. *Exp Brain Res*. 1994;100:328–36.
- Porrill J, Dean P. Cerebellar motor learning: when is cortical plasticity not enough? *PLoS Comput Biol*. 2007;3:1935–50.
- Dash S, Catz N, Dicke PW, Thier P. Specific vermal complex spike responses build up during the course of smooth-pursuit adaptation, paralleling the decrease of performance error. *Exp Brain Res*. 2010;205:41–55.
- Wolpert DM, Miall RC. Forward models for physiological motor control. *Neural Netw*. 1996;9:1265–79.
- Ito M. Mechanisms of motor learning in the cerebellum. *Brain Res*. 2000;886:237–45.
- Bernstein AL. Temporal factors in the formation of conditioned eyelid reactions in human subjects. *J Gen Psychol*. 1934;10:173–97.
- Marquis DG, Porter JM. Differential characteristics of conditioned eyelid responses established by reflex and voluntary reinforcement. *J Exp Psychol*. 1939;24:347–65.
- Grant DA, Adams JK. ‘Alpha’ conditioning in the eyelid. *J Exp Psychol*. 1944;34:136–42.
- Hilgard ER, Marquis DG. *Conditioning and learning*. 2nd ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1968.
- Gomezano I, Kehoe EJ, Marshall BS. Twenty years of classical conditioning research with the rabbit. *Prog Psychobiol Physiol Psychol*. 1983;10:197–275.
- Schneiderman N, Fuentes I, Gomezano I. Acquisition and extinction of the classically conditioned eyelid response in the albino rabbit. *Science*. 1962;136:650–2.
- Trigo JA, Gruart A, Delgado-García JM. Discharge profiles of abducens, accessory abducens, and orbicularis oculi motoneurons

- during reflex and conditioned blinks in alert cats. *J Neurophysiol.* 1999;81:1666–84.
40. Evinger C, Manning KA, Sibony PA. Eyelid movements. Mechanisms and normal data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:387–400.
  41. Gruart A, Blázquez P, Delgado-García JM. Kinematics of spontaneous, reflex, and conditioned eyelid movements in the alert cat. *J Neurophysiol.* 1995;74:226–48.
  42. Gruart A, Schreurs BG, del Toro ED, Delgado-García JM. Kinetic and frequency-domain properties of reflex and conditioned eyelid responses in the rabbit. *J Neurophysiol.* 2000;83:836–52.
  43. Koekkoek SK, Den Ouden WL, Perry G, Highstein SM, De Zeeuw CI. Monitoring kinetic and frequency-domain properties of eyelid responses in mice with magnetic distance measurement technique. *J Neurophysiol.* 2002;88:2124–33.
  44. Delgado-García JM, Gruart A. Building new motor responses: eyelid conditioning revisited. *Trends Neurosci.* 2006;29:330–8.
  45. Morcuende S, Delgado-García JM, Ugolini G. Neuronal premotor networks involved in eyelid responses: retrograde trans-neuronal tracing with rabies virus from the orbicularis oculi muscle in the rat. *J Neurosci.* 2002;22:8808–18.
  46. Thompson RF. The neurobiology of learning and memory. *Science.* 1986;233:941–7.
  47. Woody CD. Understanding the cellular basis of memory and learning. *Annu Rev Psychol.* 1986;37:433–93.
  48. Yeo CH, Hardiman M. J. Cerebellar cortex and eyeblink conditioning: a reexamination. *Exp Brain Res.* 1992;88:623–38.
  49. Thompson RF. In search of memory traces. *Annu Rev Psychol.* 2005;56:1–23.
  50. Gruart A, Guillazo-Blanch G, Fernández-Mas R, Jiménez-Díaz L, Delgado-García JM. Cerebellar posterior interpositus nucleus as an enhancer of classically conditioned eyelid responses in alert cats. *J Neurophysiol.* 2000;84:2680–90.
  51. Jiménez-Díaz L, Navarro-López Jde D, Gruart A, Delgado-García JM. Role of cerebellar interpositus nucleus in the genesis and control of reflex and conditioned eyelid responses. *J Neurosci.* 2004;24:9138–45.
  52. Welsh JP, Harvey JA. Pavlovian conditioning in the rabbit during inactivation of the interpositus nucleus. *J Physiol (Lond).* 1991;444:459–80.
  53. Welsh JP. Changes in the motor pattern of learned and unlearned responses following cerebellar lesions: a kinematic analysis of the nictitating membrane reflex. *Neuroscience.* 1992;47:1–19.
  54. Bracha V, Zbarska S, Parker K, Carrel A, Zenitsky G, Bloedel JR. The cerebellum and eye-blink conditioning: learning versus network performance hypotheses. *Neuroscience.* 2009;162:787–96.
  55. Sánchez-Campusano R, Gruart A, Delgado-García JM. Dynamic associations in the cerebellar–motoneuron network during motor learning. *J Neurosci.* 2009;29:10750–63.
  56. Boele HJ, Koekkoek SKE, De Zeeuw CI. Cerebellar and extracerebellar involvement in mouse eyeblink conditioning: the ACDC model. *Front Cell Neurosci.* 2009;3:19.
  57. Aou S, Woody CD, Birt D. Changes in the activity of units of the cat motor cortex with rapid conditioning and extinction of a compound eye blink movement. *J Neurosci.* 1992;12:549–59.
  58. Woodruff-Pak DS, Steinmetz JE. Past, present, and future of human eyeblink classical conditioning. In: Woodruff-Pak DS, Steinmetz JE, editors. *Eyeblink classical conditioning: volume I. Applications in humans.* Kluwer: Norwell; 2000. p. 1–17.
  59. Gerwig M, Kolb FP, Timmann D. The involvement of the human cerebellum in eyeblink conditioning. *Cerebellum.* 2007;6:38–57.
  60. Daum I, Schugens MM, Ackermann H, Lutzenberger W, Dichgans J, Birbaumer N. Classical conditioning after cerebellar lesions in humans. *Behav Neurosci.* 1993;107:748–56.
  61. Topka H, Valls-Sole J, Massaquoi SG, Hallett M. Deficit in classical conditioning in patients with cerebellar degeneration. *Brain.* 1993;116:961–9.
  62. Woodruff-Pak DS, Papka M, Ivry RB. Cerebellar involvement in eyeblink classical conditioning in humans. *Neuropsychology.* 1996;10:443–58.
  63. Gerwig M, Dimitrova A, Kolb FP, Maschke M, Brol B, Kunnel A, et al. Comparison of eyeblink conditioning in patients with superior and posterior inferior cerebellar lesions. *Brain.* 2003;126:71–94.
  64. Bracha V, Zhao L, Wunderlich DA, Morrissy SJ, Bloedel JR. Patients with cerebellar lesions cannot acquire but are able to retain conditioned eyeblink reflexes. *Brain.* 1997;120:1401–13.
  65. Gerwig M, Guberina H, Esser AC, Siebler M, Schoch B, Frings M, Kolb FP, Aurich V, Beck A, Forsting M, Timmann D. Evaluation of multiple-session delay eyeblink conditioning comparing patients with focal cerebellar lesions and cerebellar degeneration. *Behav Brain Res.* 2010;212:143–51.
  66. Woodruff-Pak DS, Vogel 3rd RW, Ewers M, Coffey J, Boyko OB, Lemieux SK. MRI assessed volume of cerebellum correlates with associative learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2001;76:342–57.
  67. Dimitrova A, Gerwig M, Brol B, Gizewski ER, Forsting M, Beck A, Aurich V, Kolb FP, Timmann D. Correlation of cerebellar volume with eyeblink conditioning in healthy subjects and in patients with cerebellar cortical degeneration. *Brain Res.* 2008;1198:73–84.
  68. Lye RH, Boyle DJ, Ramsden RT, Schady W. Effects of a unilateral cerebellar lesion on the acquisition of eye-blink conditioning in man. *J Physiol.* 1988;403:58P.
  69. Gerwig M, Hajjar K, Dimitrova A, Maschke M, Kolb FP, Frings M, Thilmann AF, Forsting M, Diener HC, Timmann D. Timing of conditioned eyeblink responses is impaired in cerebellar patients. *J Neurosci.* 2005;25:3919–31.
  70. Ramnani N, Toni I, Josephs O, Ashburner J, Passingham RE. Learning and expectation related changes in the human brain during motor learning. *J Neurophysiol.* 2000;84:3026–35.
  71. Cheng DT, Disterhoft JF, Power JM, Ellis DA, Desmond JE. Neural substrates underlying human delay and trace eyeblink conditioning. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:8108–13.
  72. Yeo CH, Hardiman MJ, Glickstein M. Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit II. Lesions of the cerebellar cortex. *Exp Brain Res.* 1985;60:99–113.
  73. Perrett SP, Ruiz BP, Mauk MD. Cerebellar cortex lesions disrupt learning-dependent timing of conditioned eyelid responses. *J Neurosci.* 1993;13:1708–18.
  74. Christian KM, Thompson RF. Neural substrates of eyeblink conditioning: acquisition and retention. *Learn Mem.* 2003;11:427–55.
  75. Timmann D, Konczak J, Ilg W, Donchin O, Hermsdörfer J, Gizewski ER, Schoch B. Current advances in lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Neuroscience.* 2009;162:836–51. Review.
  76. Diedrichsen J, Maderwald S, Küper M, Thürling M, Rabe K, Gizewski ER, Ladd ME, Timmann D. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *Neuroimage.* 2011;54(3):1786–94.
  77. McGlinchey-Berroth R, Fortier CB, Cermak LS, Disterhoft JF. Temporal discrimination learning in abstinent chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002;26:804–11.
  78. Kronenburger M, Gerwig M, Brol B, Block F, Timmann D. Eyeblink conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain.* 2007;130:1538–51.
  79. Teo JT, van de Warrenburg BP, Schneider SA, Rothwell JC, Bhatia KP. Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:80–3.

80. Smit AE, van der Geest JN, Vellema M, Koekkoek SK, Willemsen R, Govaerts LC, Oostra BA, De Zeeuw CI, VanderWerf F. Savings and extinction of conditioned eyeblink responses in fragile X syndrome. *Genes Brain Behav.* 2008;7:770–7.
81. Forsyth JK, Bolbecker AR, Mehta CS, Klaunig MJ, Steinmetz JE, O'Donnell BF, Hetrick WP. Cerebellar-dependent eyeblink conditioning deficits in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull.* 2011; in press.
82. Frings M, Gaertner K, Buderath P, Gerwig M, Christiansen H, Schoch B, Gizewski ER, Hebebrand J, Timmann D. Timing of conditioned eyeblink responses is impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Exp Brain Res.* 2010;201:167–76.
83. Lenneberg EH. *Biological foundations of language.* New York: Wiley; 1967.
84. Ackermann H. Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives. *Trends Neurosci.* 2008;31:265–72.
85. Riecker A, Mathiak K, Wildgruber D, Erb M, Hertrich I, Grodd W, Ackermann H. fMRI reveals two distinct cerebral networks subserving speech motor control. *Neurology.* 2005;64:700–6.
86. Jürgens U. Neural pathways underlying vocal control. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26:232–58.
87. Holmes G. The symptoms of acute cerebellar injuries due to gunshot injuries. *Brain.* 1917;40:461–535.
88. Darley FL, Aronson AE, Brown JR. *Motor speech disorders.* Philadelphia: WB Saunders; 1975.
89. Holmes G. Clinical symptoms cerebellar disease and their interpretation. *Lancet.* 1922;2:59–65.
90. Lechtenberg R, Gilman S. Speech disorders in cerebellar disease. *Ann Neurol.* 1978;3:285–90.
91. Ackermann H, Hertrich I. The contribution of the cerebellum to speech processing. *J Neurol.* 2000;13:95–116.
92. Ackermann H, Mathiak K, Riecker A. The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: clinical and functional imaging data. *Cerebellum.* 2007;6:202–13.
93. Ackermann H, Ziegler W. Acoustic analysis of vocal instability in cerebellar dysfunctions. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103:98–104.
94. Kent RD, Kent JF, Rosenbek JC, Vorperian HK, Weismer G. A speaking task analysis of the dysarthria in cerebellar disease. *Folia Phon Logop.* 1997;49:63–82.
95. Callan DE, Tsytarev V, Hanakawa T, Callan AM, Katsuhara M, Fukuyama H, Turner R. Song and speech: brain regions involved with perception and covert production. *Neuroimage.* 2006;31:1327–42.
96. Fiez JA, Raichle ME. Linguistic processing. In: Schmahmann JD, editor. *The cerebellum and cognition. International review of neurobiology,* vol. 41. San Diego: Academic; 1997. p. 233–54.
97. Marvel CL, Desmond JE. Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. *Neuropsychol Rev.* 2010;20(3):271–9.
98. Mariën P, Verhoeven J, Engelborghs S, Rooker S, Pickut BA, De Deyn PP. A role for the cerebellum in motor speech planning: evidence from foreign accent syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108:518–25.
99. Mariën P, Verhoeven J. Cerebellar involvement in motor speech planning: some further evidence from foreign accent syndrome. *Folia Phoniatr Logop.* 2007;59:210–7.
100. Cohen DA, Kurowski K, Steven MS, Blumstein SE, Pascual-Leone A. Paradoxical facilitation: the resolution of foreign accent syndrome after cerebellar stroke. *Neurology.* 2009;73:566–7.
101. Mariën P, Verhoeven J, Brouns R, De Witte L, Dobbeleir A, De Deyn PP. Apraxic agraphia following a right cerebellar hemorrhage. *Neurology.* 2007;69:926–9.
102. Mariën P, Wackenier P, De Surgeloose D, De Deyn PP, Verhoeven J. Developmental coordination disorder: disruption of the cerebello-cerebral network evidenced by SPECT. *Cerebellum.* 2010;9:405–10.
103. Beaton A, Mariën P. Language, cognition and the cerebellum: grappling with an enigma. *Cortex.* 2010;46:811–20.
104. Baillieux H, De Smet HJ, Paquier PF, De Deyn PP, Mariën P. Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110:763–73.
105. Murdoch BE. The cerebellum and language: historical perspective and review. *Cortex.* 2010;46:858–68.
106. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex.* 2010;46:831–44.
107. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998;121:561–79.
108. Manto MU. Physiology of the cerebellum. In: *Cerebellar disorders. A practical approach to diagnosis and management.* Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 23–35.
109. Wolpert DM, Flanagan JR. Motor prediction. *Curr Biol.* 2001;11:R729–32.
110. Flanagan JR, Wing AM. Modulation of grip force with load force during point-to-point arm movements. *Exp Brain Res.* 1993;95:131–43.
111. Johansson RS, Westling G. Programmed and triggered actions to rapid load changes during precision grip. *Exp Brain Res.* 1988;71:72–86.
112. Nowak DA, Hermsdörfer J, Marquardt C, Fuchs HH. Grip and load force coupling during discrete vertical movements in cerebellar atrophy. *Exp Brain Res.* 2002;145:28–39.
113. Nowak DA, Topka H, Timmann D, Boecker H, Hermsdörfer J. The role of the cerebellum for predictive control of grasping. *Cerebellum.* 2007;6:7–17.
114. Rost K, Nowak DA, Timmann D, Hermsdörfer J. Preserved and impaired aspects of predictive grip force control in cerebellar patients. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:1405–14.
115. Brandauer B, Hermsdörfer J, Beck A, Aurich V, Gizewski ER, Marquardt C, Timmann D. Impairments of prehension kinematics and grasping forces in patients with cerebellar degeneration and the relationship to cerebellar atrophy. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(11):2528–37.
116. Nowak DA, Timmann D, Hermsdörfer J. Dexterity in cerebellar agenesis. *Neuropsychologia.* 2007;45:696–703.
117. Fellows SJ, Ernst J, Schwarz M, Topper R, Noth J. Precision grip in cerebellar disorders in man. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1793–802.
118. Serrien JD, Wiesendanger M. Grip-load coordination in cerebellar patients. *Exp Brain Res.* 1999;128:76–80.
119. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci.* 1997;145:205–11.
120. Blakemore SJ, Frith CD, Wolpert DM. The cerebellum is involved in predicting the sensory consequences of action. *Neuroreport* 2001; 1879–1884.
121. Ramnani N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:511–22.
122. Wolpert DM, Miall RC, Kawato M. Internal models in the cerebellum. *Trends Cogn Sci.* 1998;2:338–47.
123. Boecker H, Lee A, Mühlau M, Ceballos-Baumann AO, Ritzl A, Spilker M, Marquardt C, Hermsdörfer J. Force level independent representation of predictive grip force–load force

- coupling: a PET activation study. *Neuroimage*. 2005;25(1):243–52.
124. Kawato M, Kuroda T, Imamizu H, Nakano E, Miyauchi S, Yoshioka T. Internal forward models in the cerebellum: fMRI study on grip force and load force coupling. *Progr Brain Res*. 2003;142:171–88.
  125. Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T, Kawato M. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature*. 2000;403:192–5.
  126. Goodkin HP, Keating JG, Martin TA, Thach WT. Preserved simple and impaired compound movement after infarction in the territory of the superior cerebellar artery. *Can J Neurol Sci*. 1993;20 Suppl 3:S93–S104.
  127. Bares M, Lungu OV, Husárová I, Gescheidt T. Predictive motor timing performance dissociates between early diseases of the cerebellum and Parkinson's disease. *Cerebellum*. 2010;9(1):124–35.
  128. Gilman S. The mechanism of cerebellar hypotonia. An experimental study in the monkey. *Brain*. 1969;92(3):621–38.
  129. Gilman S, Bloedel JR, Lechtenberg R. Disorders of the cerebellum. Contemporary Neurology Series, vol. 21. Philadelphia: F.A. Davis; 1981.
  130. Hallett M, Shahani BT, Young RR. EMG analysis in patients with cerebellar deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975;38:1163–9.
  131. Flament D, Hore J. Movement and electromyographic disorders associated with cerebellar dysmetria. *J Neurophysiol*. 1986;55(6):1221–33.
  132. Manto M, Godaux E, Jacquy J, Hildebrand J. Cerebellar hypermetria associated with a selective decrease in the rate of rise of the antagonist electromyographic activity. *Ann Neurol*. 1996;39:271–4.
  133. Manto M, Van Den Braber N, Grimaldi G, Lammertse P. A new myohaptic instrument to assess wrist motion dynamically. *Sensors*. 2010;10:3180–94.
  134. Topka H, Konczak J, Schneider K, Boose A, Dichgans J. Multijoint arm movements in cerebellar ataxia: abnormal control of movement dynamics. *Exp Brain Res*. 1998;119(4):493–503.
  135. Timmann D, Watts S, Hore J. Failure of cerebellar patients to time finger opening precisely causes ball high-low inaccuracy in overarm throws. *J Neurophysiol*. 1999;82(1):103–14.
  136. Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT. Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain*. 1996;119(Pt 4):1183–98.
  137. Timmann D, Brandauer B, Hermsdörfer J, Ilg W, Konczak J, Gerwig M, Gizewski ER, Schoch B. Lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Cerebellum*. 2008;7(4):602–6.
  138. Grodd W, Hülsmann E, Lotze M, Wildgruber D, Erb M. Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Hum Brain Mapp*. 2001;13(2):55–73.
  139. Schoch B, Dimitrova A, Gizewski ER, Timmann D. Functional localization in the human cerebellum based on voxelwise statistical analysis: a study of 90 patients. *Neuroimage*. 2006;30(1):36–51.
  140. Berardelli A, Hallett M, Rothwell JC, Agostino R, Manfredi M, Thompson PD, Marsden CD. Single-joint rapid arm movements in normal subjects and in patients with motor disorders. *Brain*. 1996;119(Pt 2):661–74.
  141. Bastian AJ, Martin TA, Keating JG, Thach WT. Cerebellar ataxia: abnormal control of interaction torques across multiple joints. *J Neurophysiol*. 1996;76(1):492–509.
  142. Ivry R. Cerebellar timing systems. *Int Rev Neurobiol*. 1997;41:555–73.
  143. 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(Pt 3):561–74.
  144. Kent RD, Netsell R, Abbs JH. Acoustic characteristics of dysarthria associated with cerebellar disease. *J Speech Hear Res*. 1979;22(3):627–48.
  145. Ackermann H, Gräber S, Hertrich I, Daum I. Categorical speech perception in cerebellar disorders. *Brain Lang*. 1997;60(2):323–31.
  146. Grube M, Cooper FE, Chinnery PF, Griffiths TD. Dissociation of duration-based and beat-based auditory timing in cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(25):11597–601.
  147. Lewis PA, Miall RC. Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*. 2003;13(2):250–5.
  148. Moberget T, Karns CM, Deouell LY, Lindgren M, Knight RT, Ivry RB. Detecting violations of sensory expectancies following cerebellar degeneration: a mismatch negativity study. *Neuropsychologia*. 2008;46(10):2569–79.
  149. O'Reilly JX, Mesulam MM, Nobre AC. The cerebellum predicts the timing of perceptual events. *J Neurosci*. 2008;28(9):2252–60.
  150. Ivry RB, Schlerf JE. Dedicated and intrinsic models of time perception. *Trends Cogn Sci*. 2008;12(7):273–80.
  151. Coull J, Nobre A. Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18(2):137–44. Epub 2008 Aug 12.
  152. Bares M, Lungu O, Liu T, Waechter T, Gomez CM, Ashe J. Impaired predictive motor timing in patients with cerebellar disorders. *Exp Brain Res*. 2007;180(2):355–65.
  153. Bullock D. Adaptive neural models of queuing and timing in fluent action. *Trends Cogn Sci*. 2004;8(9):426–33.
  154. Spencer RM, Zelaznik HN, Diedrichsen J, Ivry RB. Disrupted timing of discontinuous but not continuous movements by cerebellar lesions. *Science*. 2003;300(5624):1437–9.
  155. Kalmbach BE, Ohyama T, Kreider JC, Riusech F, Mauk MD. Interactions between prefrontal cortex and cerebellum revealed by trace eyelid conditioning. *Learn Mem*. 2009;16(1):86–95.
  156. Mangels JA, Ivry RB, Shimizu N. Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1998;7(1):15–39.
  157. Braitenberg V. Is the cerebellar cortex a biological clock in the millisecond range? *Prog Brain Res*. 1967;25:334–46.
  158. Yamazaki T, Tanaka S. Computational models of timing mechanisms in the cerebellar granular layer. *Cerebellum*. 2009;8(4):423–32.
  159. D'Angelo E, De Zeeuw CI. Timing and plasticity in the cerebellum: focus on the granular layer. *Trends Neurosci*. 2009;32(1):30–40.
  160. Miall RC, Christensen LO, Cain O, Stanley J. Disruption of state estimation in the human lateral cerebellum. *PLoS Biol*. 2007;5(11):e316.
  161. Diedrichsen J, Criscimagna-Hemminger SE, Shadmehr R. Dissociating timing and coordination as functions of the cerebellum. *J Neurosci*. 2007;27(23):6291–301.
  162. Karmarkar UR, Buonomano DV. Timing in the absence of clocks: encoding time in neural network states. *Neuron*. 2007;53(3):427–38.
  163. Pressing J. The referential dynamics of cognition and action. *Psychol Rev*. 1999;106:714–47.
  164. Bower JM. Control of sensory data acquisition. *Int Rev Neurobiol*. 1997;41:489–513.
  165. Ivry R, Keele S. Timing functions of the cerebellum. *J Cogn Neurosci*. 1989;1:136–52.
  166. Bastian AJ. Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16:645–9.



167. Braitenberg V, Heck D, Sultan F. The detection and generation of sequences as a key to cerebellar function: experiments and theory. *Behav Brain Sci.* 1997;20:229–77.
168. Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia.* 2003;41:252–62.
169. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge [see comments]. *Science.* 1994;263:1287–9.
170. Molinari M, Leggio MG, Solida A, Ciorra R, Misciagna S, Silveri MC, Petrosini L. Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain.* 1997;120:1753–62.
171. Tesche CD, Karhu JJ. Anticipatory cerebellar responses during somatosensory omission in man [see comments]. *Hum Brain Mapp.* 2000;9:119–42.
172. Molinari M, Chiricozzi F, Clausi S, Tedesco A, De Lisa M, Leggio M. Cerebellum and detection of sequences, from perception to cognition. *Cerebellum.* 2008;7:611–5.
173. Restuccia D, Della MG, Valeriani M, Leggio MG, Molinari M. Cerebellar damage impairs detection of somatosensory input changes. A somatosensory mismatch-negativity study. *Brain.* 2007;130:276–87.
174. Leggio MG, Tedesco AM, Chiricozzi FR, Clausi S, Orsini A, Molinari M. Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. *Brain.* 2008;131:1332–43.
175. Penn HE. Neurobiological correlates of autism: a review of recent research. *Child Neuropsychol.* 2006;12:57–79.
176. Ho BC, Mola C, Andreasen NC. Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol Psychiatry.* 2004;55:1146–53.
177. Rumiati RI, Papeo L, Corradi-Dell'Acqua C. Higher-level motor processes. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1191:219–41.
178. Leggio MG, Chiricozzi FR, Clausi S, Tedesco AM, Molinari M. The neuropsychological profile of cerebellar damage: the sequencing hypothesis. *Cortex.* 2011;47:137–44.
179. Molinari M, Leggio MG, Filippini V, Gioia MC, Cerasa A, Thaut MH. Sensorimotor transduction of time information is preserved in subjects with cerebellar damage. *Brain Res Bull.* 2005;67:448–58.
180. Hantman AW, Jessell TM. Clarke's column neurons as the focus of a corticospinal corollary circuit. *Nat Neurosci.* 2010;13:1233–9.
181. Manto M. Mechanisms of human cerebellar dysmetria: experimental evidence and current conceptual bases. *J Neuroeng Rehabil.* 2009;13:6–10.
182. Holdefer RN, Miller LE, Chen LL, Houk JC. Functional connectivity between cerebellum and primary motor cortex in the awake monkey. *J Neurophysiol.* 2000;84:585–90.
183. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol.* 2008;586:325–51.
184. Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;93(5):358–71.
185. Galea JM, Jayaram G, Ajagbe L, Celnik P. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. *J Neurosci.* 2009;29(28):9115–22.
186. Daskalakis ZJ, Paradiso GO, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J Physiol.* 2004;557:689–700.
187. Popa T, Russo M, Meunier S. Long-lasting inhibition of cerebellar output. *Brain Stimul.* 2010;3:161–9.
188. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527.3:633–9.
189. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45(2):201–6.
190. Kaelin-Lang A, Luft AR, Sawaki L, Burstein AH, Sohn YH, Cohen LG. Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input. *J Physiol.* 2002;540:623–33.
191. Luft AR, Manto MU, Taib NOB. Modulation of motor cortex excitability by sustained peripheral stimulation: the interaction between the motor cortex and the cerebellum. *Cerebellum.* 2005;4:90–6.
192. Oulad Ben Taib N, Manto M, Laute MA, Brotchi J. The cerebellum modulates rodent cortical motor output after repetitive somatosensory stimulation. *Neurosurgery.* 2005;56:811–20.
193. Oulad Ben Taib N, Manto M, Massimo P, Brotchi J. Hemispherectomy blocks the enhancement of cortical motor output associated with repetitive somatosensory stimulation in the rat. *J Physiol.* 2005;567:293–300.
194. Hanajima R, Wang R, Nakatani-Enomoto S, Hamada M, Terao Y, Furubayashi T, et al. Comparison of different methods for estimating motor threshold with transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:2120–2.
195. Lee H, Gunraj C, Chen R. The effects of inhibitory and facilitatory intracortical circuits on interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol.* 2007;580.3:1021–32.
196. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol (Lond).* 1993;471:501–19.
197. Benardo LS. Recruitment of GABAergic inhibition and synchronization of inhibitory interneurons in rat neocortex. *J Neurophysiol.* 1997;22:3134–44.
198. Liepert J, Kucinski T, Tüscher O, Pawlas F, Bäumer T, Weiller C. Motor cortex excitability after cerebellar infarction. *Stroke.* 2004;35:2484–8.
199. Da Guarda SNF, Cohen LG, Pinho MC, Yamamoto FI, Marchiori PE, Scaff M, Conforto AB. Interhemispheric asymmetry of corticomotor excitability after chronic cerebellar infarcts. *Cerebellum.* 2010;9:398–404.
200. Schwenkreis P, Tegenthoff M, Witscher K, Börnke C, Przuntek H, Malin JP, et al. Motor cortex activation by transcranial magnetic stimulation in ataxia patients depends on the genetic defect. *Brain.* 2002;125(2):301–9.
201. Tamburin S, Fiaschi A, Marani S, Andreoli A, Manganotti P, Zanette G. Enhanced intracortical inhibition in cerebellar patients. *J Neurol Sci.* 2004;217(2):205–10.
202. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2004;3:291–304.
203. Iwata NK, Ugawa Y. The effects of cerebellar stimulation on the motor cortical excitability in neurological disorders: a review. *Cerebellum.* 2005;4:218–23.
204. Clarac F. Some historical reflections on the neural control of locomotion. *Brain Res Rev.* 2008;57(1):13–21.
205. Apps R, Garwicz M. Anatomical and physiological foundations for cerebellar information processing. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(4):297–311.
206. Jueptner M, Weiller C. A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain.* 2010;121(8):1437–49.
207. Bower JM, Kassel J. Variability in tactile projection patterns to cerebellar folia crus IIA in the Norway rat. *J Comp Neurol.* 1990;302:768–78.

208. Santamaria F, Tripp P, Bower JM. Feed-forward inhibition controls the spread of granule cell induced Purkinje cell activity in the cerebellar cortex. *J Neurophysiol.* 2007;97:248–63.
209. Bloedel JR, Courville J. Cerebellar afferent systems. In: Brookhart JM, Mountcastle VB, editors. *Handbook of physiology*, Sect. 1, Vol. II, Pt. 2. Bethesda: American Physiological Society; 1981. p. 735–829.
210. Keifer J, Houk JC. Motor function of the cerebellorubrospinal system. *Physiol Rev.* 1994;74(3):509–42.
211. Grillner S. Supraspinal and segmental control of static and dynamic gamma-motoneurons in the cat. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1969;327:1–34.
212. Flament D, Fortier PA, Fetz EE. Response patterns and postspike effects of peripheral afferents in dorsal-root ganglia of behaving monkeys. *J Neurophysiol.* 1992;67:875–89.
213. Holmes G. The cerebellum of man. The Hughlings Jackson memorial lecture. *Brain.* 1939;62:1–30.
214. Jacobs JV, Horak FB. Cortical control of postural responses. *J Neural Transm.* 2007;114(10):1339–48.
215. Diener HC, Dichgans J. Pathophysiology of cerebellar ataxia. *Mov Disord.* 1992;7(2):95–109.
216. Wessel K, Verleger R, Nazareus D, Vieregge P, Kompf D. Movement-related cortical potentials preceding sequential and goal-directed finger and arm movements in patients with cerebellar atrophy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;92:331–41.
217. Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(6):399–402.
218. Lisberger S. Visual guidance of smooth-pursuit eye movements: sensation, action, and what happens in between. *Neuron.* 2010;66(4):477–91.
219. Guerrasio L, Quinet J, Buttner U, Goffart L. Fastigial oculomotor region and the control of foveation during fixation. *J Neurophysiol.* 2010;103(4):1988–2001.
220. Handel B, Their P, Haarmeier T. Visual motion perception deficits due to cerebellar lesions are paralleled by specific changes in cerebro-cortical activity. *J Neurosci.* 2009;29(48):15126–33.
221. Parsons LM, Petacchi A, Schmähmann JD, Bower JM. Pitch discrimination in cerebellar patients: evidence for a sensory deficit. *Brain Res.* 2009;1303:84–96.
222. Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:413–34.
223. Vallbo ÅB. Afferent discharge from human muscle spindles in non-contracting muscle. Steady state impulse frequency as function of joint angle. *Acta Physiol Scand.* 1974;90:303–18.
224. Johansson RS, Landström U, Lundström R. Responses of mechanoreceptive afferent units in the glabrous skin of the human hand to sinusoidal skin displacement. *Brain Res.* 1982;244:17–25.
225. Burke D, Gandevia SC, Macefield G. Responses to passive movement of receptors in joint, skin, and muscle of the human hand. *J Physiol.* 1988;401:347–61.
226. Edin BB. Finger joint movement sensitivity of non-cutaneous mechanoreceptor afferents in the human radial nerve. *Exp Brain Res.* 1990;82:417–22.
227. Edin BB. Quantitative analysis of static strain sensitivity in human mechanoreceptors from hairy skin. *J Neurophysiol.* 1992;67:1105–13.
228. Edin BB, Abbs JH. Finger movement responses of cutaneous mechanoreceptors in the dorsal skin of human hand. *J Neurophysiol.* 1991;65:657–70.
229. Edin BB, Johansson N. Skin strain patterns provide kinaesthetic information to the human central nervous system. *J Physiol.* 1995;487:243–51.
230. Rothwell JC, Traub MM, Day BL, Obeso JA, Thomas PK, Marsden CD. Manual motor performance in a deafferented man. *Brain.* 1982;105:515–42.
231. Bard C, Fleury M, Teasdale N, Paillard J, Nougier V. Contribution of proprioception for calibrating and updating the motor space. *Can J Physiol Pharmacol.* 1995;73:246–54.
232. Ghez C, Sainburg R. Proprioceptive control of interjoint coordination. *Can J Physiol Pharmacol.* 1995;73:273–84.
233. Sainburg RL, Ghilardi MF, Poizner H, Ghez C. Control of limb dynamics in normal participants and patients without proprioception. *J Neurophysiol.* 1995;73:820–35.
234. Berlucchi G, Aglioti S. The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci.* 1997;20:560–4.
235. Berti A, Bottini G, Gandola M, Pia L, Smania N, Stracciari A, et al. Shared cortical anatomy for motor awareness and motor control. *Science.* 2005;309:488–91.
236. Committeri G, Pitzalis S, Galati G, Patria F, Pelle G, Sabatini U, et al. Neural bases of personal and extrapersonal neglect in humans. *Brain.* 2007;130:431–41.
237. Graziano MS. Where is my arm? The relative role of vision and proprioception in the neuronal representation of limb position. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:10418–21.
238. Graziano MSA, Cooke DF, Taylor CSR. Coding the location of the arm by sight. *Science.* 2000;290:1782–6.
239. Beppu H, Suda M, Tanaka R. Analysis of cerebellar motor disorders by visually guided elbow tracking movement. *Brain.* 1984;107:787–809.
240. Liu X, Ingram HA, Palace JA, Miall RC. Dissociation of ‘on-line’ and ‘off-line’ visuomotor control of the arm by focal lesions in the cerebellum and brainstem. *Neurosci Lett.* 1999;264:121–4.
241. Ungerleider LG, Desimone R, Galkin TW, Mishkin M. Subcortical projections of area MT in the macaque. *J Comp Neurol.* 1984;223:368–86.
242. Schmähmann JD, Pandya DN. Projections to the basis pontis from the superior temporal sulcus and superior temporal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1991;308:224–48.
243. Stein JF, Glickstein M. Role of the cerebellum in visual guidance of movement. *Physiol Rev.* 1992;72:967–1017.
244. Glickstein M. How are visual areas of the brain connected to motor areas for the sensory guidance of movement? *Trends Neurosci.* 2000;23:613–7.
245. Murphy JT, MacKay WA, Johnson F. Responses of cerebellar cortical neurons to dynamic proprioceptive inputs from forelimb muscles. *J Neurophysiol.* 1973;36:711–23.
246. Bauswein E, Kolb FP, Leimbeck B, Rubia FJ. Simple and complex spike activity of cerebellar Purkinje cells during active and passive movements in the awake monkey. *J Physiol.* 1983;339:379–94.
247. van Kan PLE, Gibson AR, Houk JC. Movement-related inputs to intermediate cerebellum of the monkey. *J Neurophysiol.* 1993;69:74–94.
248. Parsons LM, Bower JM, Gao JH, Xiong J, Li J, Fox PT. Lateral cerebellar hemispheres actively support sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Learn Mem.* 1997;4:49–62.
249. Miall RC, Reckess GZ. The cerebellum and the timing of coordinated eye and hand tracking. *Brain Cogn.* 2002;48:212–26.
250. Hagura N, Oouchida Y, Aramaki Y, Okada T, Matsumura M, Sadato N, et al. Visuokinesthetic perception of hand movement is mediated by cerebro-cerebellar interaction between the left cerebellum and right parietal cortex. *Cereb Cortex.* 2009;19:176–86.
251. Naito E, Roland PE, Grefkes C, Choi HJ, Eickhoff S, Geyer S, et al. Dominance of the right hemisphere and role of area 2 in human kinesthesia. *J Neurophysiol.* 2005;93:1020–34.

252. Sasaki K, Oka H, Kawaguchi S, Jinnai K, Yasuda T. Mossy fibre and climbing fibre responses produced in the cerebellar cortex by stimulation of the cerebral cortex in monkeys. *Exp Brain Res*. 1977;29:419–28.
253. Middleton FA, Strick PL. Cerebellar output: motor and cognitive channels. *Trends Cogn Sci*. 1998;2:348–54.
254. Clower DM, West RA, Lynch JC, Strick PL. The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *J Neurosci*. 2001;21:6283–91.
255. Dum RP, Strick PL. An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 2003;89:634–9.
256. Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckmann CF, Menon V, Greicius MD. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci*. 2009;29(26):8586–94.
257. Krienen FM, Buckner RL. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cereb Cortex*. 2009;19:2485–97.
258. O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V, Ramnani N, Johansen-Berg H. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb Cortex*. 2009;20:953–96.
259. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011;106(5):2322–45.
260. Rijntjes A, Büchel C, Kiebel S, Weiller C. Multiple somatotopic representations in the human cerebellum. *Neuroreport*. 1999;10:3653–8.
261. Blouin JS, Bard C, Paillard J. Contribution of the cerebellum to self-initiated synchronized movements: a PET study. *Exp Brain Res*. 2003;115:63–8.
262. Gowen E, Miall RC. Differentiation between external and internal cuing: a fMRI study comparing tracing and drawing. *Neuroimage*. 2007;36:396–410.
263. Imamizu H, Kuroda T, Yoshioka T, Kawato M. Functional magnetic resonance imaging examination of two modular architectures for switching multiple internal models. *J Neurosci*. 2004;24:1173–81.
264. Schlerf JE, Verstynen TD, Ivry RB, Spencer RM. Evidence of a novel somatotopic map in the human neocerebellum during complex actions. *J Neurophysiol*. 2010;103:3330–6.
265. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a metaanalysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2008;44:489–501.
266. Tracy JL, Faro SS, Mohammed FB, Pinus AB, Madi SM, Laskas JW. Cerebellar mediation of the complexity of bimanual compared to unimanual movements. *Neurology*. 2001;57:1862–9.
267. Ramnani N, Toni I, Passingham RE, Haggard P. The cerebellum and parietal cortex play a specific role in coordination: a PET study. *Neuroimage*. 2001;14:899–911.
268. Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL. Dual representation of the hand in the cerebellum: activation with voluntary and passive finger movement. *Neuroimage*. 2003;18:670–4.
269. Habas C, Axelrad CAH, Nguyen TH, Cabanis EA. Specific neocerebellar activation during out-of-phase bimanual movements. *Neuroreport*. 2004;15:595–9.
270. Küper M, Dimitrova A, Thürling M, Maderwald S, Roths J, Elles HG, Gizewski ER, Ladd ME, Diedrichsen J, Timmann D. Evidence for a motor and a non-motor domain in the human dentate nucleus—an fMRI study. *Neuroimage*. 2011;54:2612–22.
271. Habas C. Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: a review. *Cerebellum*. 2009;9:22–8.
272. Chan RCK, Huang J, Din X. Dexterous movement complexity and cerebellar activation: a metaanalysis. *Brain Res Rev*. 2009;59:316–23.
273. Witt ST, Meyerand ME, Laird AR. Functional neuroimaging correlates of finger tapping task variations: an ALE meta-analysis. *Neuroimage*. 2008;42(1):343–56.
274. Debaere F, Wenderoth N, Sunaert S, Van Hecke P, Swinnen SP. Cerebellar and premotor function in bimanual coordination: parametric neural responses to spatiotemporal complexity and cycling frequency. *Neuroimage*. 2004;21:1416–27.
275. Jäncke L, Specht K, Mirzazade S, Peters M. The effect of finger-movement speed of the dominant and subdominant hand on cerebellar activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 1999;9:497–507.
276. Lehericy S, Benali H, Van de Moortele PF, Péligrini-Issac M, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J. Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(35):12566–71.
277. Meister IG, Foltys H, Gallea C, Hallett M. How the brain handles temporally uncoupled bimanual movements. *Cereb Cortex*. 2011;20(12):2996–3004.
278. Spencer RMC, Verstynen T, Brett M, Ivry R. Cerebellar activation during discrete and not continuous timed movements: an fMRI study. *Neuroimage*. 2007;36:378–87.
279. Tanaka Y, Fujimara N, Tsuji T, Maruishi M, Muranaka H, Kasai T. Functional interactions between the cerebellum and the premotor cortex for error correction during the slow rate force production task: an fMRI study. *Exp Brain Res*. 2009;193(1):143–50.
280. Lotze M, Halsband U. Motor imagery. *J Physiol Paris*. 2006;99:386–95.
281. Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci*. 1994;14:3775–90.
282. Doyon J, Song AW, Karni A, Lalonde F, Adams MM, Underleider LG. Experience dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:1017–22.
283. Floyer-Lea A, Matthews PM. Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *J Neurophysiol*. 2005;94:512–8.
284. Okada Y, Lauritzen M, Nicholson C. MEG source models and physiology. *Phys Med Biol*. 1987;32(1):43–51.
285. Tesche CD, Karhu J. Somatosensory evoked magnetic fields arising from sources in the human cerebellum. *Brain Res*. 1997;744(1):23–31.
286. Ivry R. Exploring the role of the cerebellum in sensory anticipation and timing: commentary on Tesche and Karhu. *Hum Brain Mapp*. 2000;9(3):115–8.
287. Baker SN. Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17(6):649–55.
288. Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol*. 2010;20(2):156–65.
289. Wilson TW, Slason E, Hernandez OO, Asherin R, Reite ML, Teale PD, Rojas DC. Aberrant high-frequency desynchronization of cerebellar cortices in early-onset psychosis. *Psychiatry Res*. 2009;174(1):47–56.
290. Hari R, Salmelin R. Human cortical oscillations: a neuro-magnetic view through the skull. *Trends Neurosci*. 1997;20(1):44–9.
291. Jurkiewicz MT, Gaetz WC, Bostan AC, Cheyne D. Post-movement beta rebound is generated in motor cortex: evidence from neuromagnetic recordings. *Neuroimage*. 2006;32(3):1281–9.
292. Gross J, Timmermann L, Kujala J, Dirks M, Schmitz F, Salmelin R, Schnitzler A. The neural basis of intermittent motor control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(4):2299–302.
293. Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain*. 2003;126(Pt 1):199–212.

294. Timmermann L, Gross J, Butz M, Kircheis G, Haussinger D, Schnitzler A. Pathological oscillatory coupling within the human motor system in different tremor syndromes as revealed by magnetoencephalography. *Neurol Clin Neurophysiol.* 2004;2004:26.
295. Schnitzler A, Timmermann L, Gross J. Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. *J Physiol Paris.* 2006;99(1):3–7.
296. Pollok B, Butz M, Gross J, Schnitzler A. Intercerebellar coupling contributes to bimanual coordination. *J Cogn Neurosci.* 2007;19(4):704–19.
297. Wilson TW, Slason E, Asherin R, Kronberg E, Reite ML, Teale PD, Rojas DC. An extended motor network generates beta and gamma oscillatory perturbations during development. *Brain Cogn.* 2010;73(2):75–84.
298. Schmähmann JD. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol.* 1991;48(11):1178–87.
299. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(18):9985–90.
300. Perez Velazquez JL, Barcelo F, Hung Y, Leshchenko Y, Nenadovic V, Belkas J, Raghavan V, Brian J, Garcia Dominguez L. Decreased brain coordinated activity in autism spectrum disorders during executive tasks: reduced long-range synchronization in the frontoparietal networks. *Int J Psychophysiol.* 2009;73(3):341–9.
301. Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, Safar L, Ongur D, Stone WS, Seidman LJ, Schmähmann JD, Pascual-Leone A. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;124(1–3):91–100.
302. Martin T, Houck JM, Bish JP, Kicia D, Woodruff CC, Moses SN, Lee DC, Tesche CD. MEG reveals different contributions of somatomotor cortex and cerebellum to simple reaction time after temporally structured cues. *Hum Brain Mapp.* 2006;27(7):552–61.
303. Krause V, Schnitzler A, Pollok B. Functional network interactions during sensorimotor synchronization in musicians and non-musicians. *Neuroimage.* 2010;52(1):245–51.
304. Guggisberg AG, Dalal SS, Findlay AM, Nagarajan SS. High-frequency oscillations in distributed neural networks reveal the dynamics of human decision making. *Front Hum Neurosci.* 2007;1:14.
305. Kessler K, Biermann-Ruben K, Jonas M, Siebner HR, Bäumer T, Münchau A, Schnitzler A. Investigating the human mirror neuron system by means of cortical synchronization during the imitation of biological movements. *Neuroimage.* 2006;33(1):227–38.
306. Dalal SS, Guggisberg AG, Edwards E, Sekihara K, Findlay AM, Canolty RT, Berger MS, Knight RT, Barbaro NM, Kirsch HE, Nagarajan SS. Five-dimensional neuroimaging: localization of the time-frequency dynamics of cortical activity. *Neuroimage.* 2008;40(4):1686–700.
307. Kotini A, Mavraki E, Anninos P, Piperidou H, Prassopoulos P. Magnetoencephalographic findings in two cases of juvenile myoclonus epilepsy. *Brain Topogr.* 2010;23(1):41–5.
308. Ito M. Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(4):304–13.