

## FUNCIONES NO MOTORAS DEL CEREBELO

Cristina Mediavilla, Filomena Molina y Amadeo Puerto

Universidad de Granada

En los últimos años se está asistiendo a un interés creciente por conocer nuevas y alternativas funciones del Cerebelo además de las motoras clásicamente establecidas. Este interés se ve reflejado en la ingente cantidad de trabajos que tanto a nivel experimental como clínico intentan delimitar esas funciones. Mención especial merecen los estudios que intentan comprobar la participación del Cerebelo en funciones superiores y, en particular, en aprendizaje y memoria. La revisión de estas funciones no motoras lleva a plantearse la posibilidad de que el Cerebelo, tal y como su nombre indica, sea realmente “un pequeño cerebro”.

*Nonmotor functions of the cerebellum.* In recent years the functional approach to the cerebellum has changed. In addition to the well established motor functions other regulatory and cognitive processes have been related to the cerebellum. Both experimental and clinical research seem to support this assumption. In this sense, special attention deserve those studies involved in learning and memory. These non-motor functions are the aim of this review which considers that perhaps the cerebellum, as its name suggest, could be some kind of “small brain”.

El Cerebelo es una estructura anatómica peculiar por varias razones. En primer lugar, por su localización ya que a pesar de estar situado caudalmente, a la altura del Tronco Cerebral, no es lugar de paso obligado de ninguna vía sensorial o motora sino que se sitúa en paralelo a esas vías. Por ello, han sido numerosas, y a veces especulativas, las hipótesis sobre su función; recordemos, por ejemplo, que históricamente para Gall y sus seguidores el Cerebelo sería el lugar anatómico del amor sexual frente al lóbulo occipital en donde se situaría el amor maternal (ver Macklis y Macklis, 1992). En segundo lugar, por su

particular estructura histológica, cuya organización geométrica ya fue descrita por Ramón y Cajal en 1911 y que ha dado pie igualmente a numerosas hipótesis y controversias durante los últimos treinta años. Así, se suponía que el orden evidente que reina en el cortex cerebelar y su aparente simplicidad aseguraban una total comprensión de la función de esta estructura (Thach y Montgomery, 1990). Y, en fin, por su función, considerada inicialmente como una estructura esencialmente motora, en la actualidad se está cuestionando ampliamente que ese sea su único papel (Massion, 1993; Paulin, 1993; Gao, Parson, Bower, Xiong, Li y Fox, 1996).

La idea de que el Cerebelo está dedicado al control y coordinación de los movimientos se basa en varias líneas de investigación (Stein y Glickstein, 1992). En pri-

---

Correspondencia: Cristina Mediavilla  
Psicobiología  
Facultad de Psicología  
Universidad de Granada  
18071 Granada (Spain)

mer lugar, la constatación de que el daño en el Cerebelo causa un importante deterioro en el control motor y su coordinación. Estas alteraciones ya fueron descritas durante la primera Guerra Mundial por Gordon Holmes concluyendo que las principales manifestaciones tras lesiones cerebelares en humanos eran la ataxia (descoordinación del movimiento manifestada por disimetría, disdiadocokinesia y disiner-gia) y el temblor intencional. Holmes también describió otras alteraciones adicionales en estos pacientes como son la dificultad en iniciar o detener el movimiento, movimientos oculares anormales y disar-tría (habla lenta y costosa).

En segundo lugar, la comprobación de que la actividad de las neuronas del Cerebelo se relaciona frecuentemente con patrones de movimiento, algo que se ha puesto de manifiesto a través de muy diversas técnicas (Thach, 1987; Fox, Raichle y Thach, 1985; Decety, Sjöholm, Ryding, Stemberg e Ingvar, 1990). En tercer lugar, por razones anatómicas, y así cabría mencionar el hecho de que la información que parte del Cerebelo alcanza regiones motoras y premotoras de la corteza cerebral (Thach, 1987; Angaut y Cicirata, 1994), regiones que, a su vez, son fuente relevante de información hacia el propio Cerebelo.

Sin descartar estos hechos, el presente trabajo pretende analizar la probable participación del Cerebelo en otras funciones distintas a las motoras y la posibilidad, apuntada por algunos autores, de que las deficiencias motoras que presentan los pacientes con daño cerebelar hayan enmascarado otros déficits (visuoespaciales, de aprendizaje espacial, aprendizaje discriminativo, etc.) que, sin embargo, podrían ponerse de manifiesto mediante la aplicación de las pruebas adecuadas.

En 1978 Watson consideraba que el Cerebelo era “una de las más y una de las

menos estudiadas estructuras cerebrales”. Esta afirmación hacía referencia, por una parte, a la existencia de numerosas investigaciones acerca de la anatomía y de las funciones motoras del Cerebelo y, por otra, a la escasa atención que habían recibido las contribuciones cerebelares a otros procesos conductuales distintos de los puramente motores. Watson intentó compensar estas carencias en su revisión acerca de las funciones no motoras del Cerebelo llegando a la conclusión de que esta estructura podía intervenir en el procesamiento sensorial (auditivo, visual, táctil,...), en el aprendizaje (Marr, Albus, Eccles y otros autores habían ya desarrollado sus teorías acerca del papel de la corteza cerebelar en aprendizaje de destrezas motoras), así como en emoción, motivación y procesos de recompensa (Watson, 1978).

El problema que una revisión de este tipo planteaba en la década de los 70, aparte del escaso número de datos disponibles, era que incluso muchas de estas observaciones eran anecdóticas o circunstanciales mientras que otras, sobre todo las observaciones clínicas, no habían sido adecuadamente verificadas (Watson, 1978; Schmahmann, 1991). A ello se añadía las múltiples dificultades conceptuales y metodológicas que se presentaban para estudiar ciertas funciones como era el caso de las teorías sobre aprendizaje motor.

#### Funciones cognitivas

Durante la década de los 80 se ha intentado superar algunas de las dificultades mencionadas más arriba. Así, por ejemplo, los estudios neuropsicológicos en pacientes con trastornos cerebelares han sido más exhaustivos tanto en el análisis de las habilidades de los sujetos como en la delimitación anatómica de las lesiones; la utilización de las nuevas técnicas de neuroimagen han contribuido sustancialmente a

ello (Decety et al., 1990; Petersen y Fiez, 1993; Molchan, Sunderland, McIntosh, y Herscovitch, 1994; Jenkins y Frackowiak, 1993). Estos estudios han puesto de manifiesto la probable intervención del Cerebelo en funciones superiores comprobándose cómo tras lesiones cerebelares aparecen dificultades en la realización de operaciones espaciales y constructivas (Wallesch y Horn, 1990; Atting, Botez, Hublet, Verwonck, Jacquy y Capon, 1991; Botez-Marquard y Botez, 1993; Lalonde, 1994a), en la planificación y programación de las actividades diarias (Botez, 1992), en el cambio rápido y voluntario de atención selectiva entre modalidades sensoriales (Aksboomff y Courchesne, 1992 y 1994), en lenguaje (Leiner, Leiner y Dow, 1989 y 1993), en juzgar y en ejecutar intervalos de tiempo (Ivry y Keele, 1989; Ivry y Baldo, 1992) y, en fin, en diversos procesos de aprendizaje y memoria cuyo estudio analizaremos más adelante.

Deben mencionarse asimismo las repercusiones de diversa índole que se observan en el Cerebelo tras la aparición de determinadas patologías clínicas. Así, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer se ha constatado la presencia de placas amiloides en esta estructura (ver Schmahmann, 1991). De igual modo, algunos autores han apreciado anomalías en los hemisferios y el vermis de pacientes autistas relacionando los déficits cognitivos (atencionales, por ejemplo) de estos pacientes a una hipoplasia cerebelar (Murakami, Courchesne, Press, Yeung-Courchesne y Hesselink, 1989; Courchesne, Townsend y Saitoh, 1995). Sin embargo, y también con respecto al autismo, no todos los estudios han podido confirmar la existencia de daño en estructuras de la fosa posterior incluyendo al Cerebelo (Kleiman, Neff y Rosman, 1992), o por el contrario, han relacionado la hipoplasia neocerebelar con un déficit intelectual general (Piven y

Arndt, 1995). En una revisión reciente, Daum y Ackermann (1995) concluyen que no pueden establecerse relaciones estrechas entre los cambios morfológicos sufridos por el Cerebelo y al menos algunos de estos procesos psicopatológicos.

En cualquier caso, estos estudios son un buen ejemplo de cómo la participación del Cerebelo en funciones no motoras es un tema de actualidad. De hecho, las características de algunas de las incapacidades mostradas por los pacientes cerebelares han llevado a algunos autores a proponer que en el Cerebelo podría producirse un síndrome similar al parietal o al frontal (Botez-Marquard y Botez, 1993; Botez, 1993). Se apoyan para ello en las conexiones anatómicas que se establecen entre todas estas zonas (Leiner et al., 1989; Middleton y Strick, 1994).

De igual manera, y en el caso del lenguaje, la participación del Cerebelo, comprobada mediante PET (Petersen y Fiez, 1993; Raichle et al., 1994), es explicada en función del desarrollo evolutivo que han experimentado las zonas filogenéticamente más recientes. La expansión de los hemisferios cerebelares y del núcleo Dentado en el hombre estaría, según esta teoría, relacionada con el desarrollo del lenguaje humano y, en concreto, sería el circuito establecido entre el núcleo de la Oliva Inferior - núcleo Dentado - núcleo Rojo - núcleo de la Oliva Inferior uno de los responsables del proceso cognitivo de reconocimiento de palabras y, en particular, del proceso motor de expresión (Leiner et al., 1993). En esta misma línea se incluyen las observaciones realizadas en pacientes con el Síndrome de Williams, caracterizado por la presencia de retraso mental que contrasta con un lenguaje especialmente preservado así como por su facilidad en el establecimiento de relaciones sociales. Estas características, que parecen el reverso del autismo, han llevado a algunos autores

a examinar el Cerebelo de estos pacientes. En estos estudios se ha puesto de manifiesto, en primer lugar, una proporcionalidad cerebelo-cerebro anormal, con un volumen cerebelar significativamente mayor y, en segundo lugar, un incremento de las estructuras neocerebelares (lóbulos vermales VI y VII) frente a las paleocerebelares (lóbulos I a V), siempre todo ello en relación a pacientes con el síndrome de Down y a sujetos normales (Bellugi, Bihrlé, Neville, Jernigan y Doherty, 1992).

Hay que indicar, sin embargo, que estas propuestas no suelen ser unánimemente aceptadas. Así, hay autores que no detectan los impedimentos cognitivos mencionados, cuestionando al mismo tiempo las condiciones metodológicas en la que los estudios anteriores se llevaron a cabo (Daum y Ackermann, 1995). Para ellos, el Cerebelo intervendría sólo indirectamente en procesos cognitivos a través de las conexiones cerebeloparietales y cerebelo-frontales mientras que intervendría directamente en procesos básicos de aprendizaje asociativo así como en la rapidez de procesamiento informativo (Botez, 1993; Bracke-Tolkmitt et al., 1989).

Otra propuesta explicativa sobre el papel funcional del Cerebelo consideraría a esta estructura como un mecanismo temporizador interno que sería necesario en todas aquellas habilidades, motoras y no motoras, que requieran un control preciso del tiempo (Keely y Ivry, 1990; Ivry y Baldo, 1992). Esta teoría sobre control temporal se ha visto apoyada por casos de pacientes cerebelares que tienen alterada tanto la percepción del tiempo como su control (Ivry y Keele, 1989).

### Emoción y Motivación

La posible implicación del Cerebelo en estados emocionales no ha podido establecerse concluyentemente a partir de los da-

tos clínicos. En efecto, existen estudios clásicos que relacionaban al Cerebelo con manifestaciones emocionales particularmente en pacientes epilépticos a quienes la estimulación eléctrica de la corteza cerebelar hacía desaparecer no sólo las manifestaciones epilépticas sino también la depresión, la angustia y la agresión (ver Watson, 1978 y Schmahmann, 1991). Sin embargo, estudios más recientes han fracasado a la hora de detectar alteraciones emocionales en pacientes con patología cerebelar (Botez, 1992; Appollonio, Grafman, Schwartz, Massaquoi y Hallett, 1993).

Resultados más concluyentes aparecen al revisar la investigación experimental con animales. Concretamente se ha tratado de comprobar la posibilidad de que ciertas zonas del Cerebelo, especialmente el cortex vermal y el núcleo Fastigial, interviesen en funciones autonómicas y en conductas emocionales y motivacionales. Esta hipótesis se fundamenta en las conexiones que el Cerebelo mantiene con el Hipotálamo y con estructuras del Sistema Límbico (Haines y Dietrichs, 1990). Las relaciones funcionales entre Hipotálamo y Cerebelo han podido ser establecidas recientemente mediante técnicas electrofisiológicas que han registrado actividad recíproca entre células cerebelares e hipotálamicas (Pu, Wang, Wang y Yu, 1995).

En este sentido, estudios realizados con técnicas lesivas o estimulación del vermis cerebelar han puesto de manifiesto algunos cambios en respuestas emocionales y autonómicas específicas (Supple, Leaton y Fanselow, 1987; Supple y Leaton, 1990). En otro orden de cosas, alteraciones en conductas motivacionales tales como la nutrición, por ejemplo, han sido observadas recientemente en animales cerebelotomizados (D'Agata, Drago, Serapide y Cicirata, 1993; Mahler, Guastavino, Jacquart y Strazielle, 1993). Y, en fin, la presencia, detectada recientemente, de recep-

tores de melatonina en el Cerebelo, deja abierta la posibilidad de que esta estructura participe de alguna manera en el control de los ritmos circadianos (Fauteck et al., 1994) o de algún otro proceso regulatorio.

### Aprendizaje y Memoria

Desde finales de 1960 se han desarrollado diversas teorías implicando al Cerebelo en el aprendizaje de destrezas motoras. Según estas teorías (Marr, 1969; Eccles, 1977; Ito, Sakurai y Tongroach, 1982), el Cerebelo no participaría tanto en la adquisición de una secuencia de movimientos como en el que éstos aparecieran fluidos y diestros, es decir, bien aprendidos. De hecho, la participación del Cerebelo en procesos de aprendizaje y memoria es, de todas las funciones no motoras atribuidas a esta estructura, la que más atención y mayor evidencia experimental ha recibido. Esto no quiere decir, sin embargo, que exista un acuerdo total entre todos los investigadores acerca del papel, del peso específico o de la forma en la que el Cerebelo intervendría en el aprendizaje y la memoria. Analizaremos las principales controversias que existen sobre este punto a lo largo de este apartado.

La primera elaboración de una teoría que explicase cómo el cortex cerebelar podía ser el sustrato anatómico del aprendizaje de movimientos diestros y hábiles se debe a David Marr quien partió de los datos neuroanatómicos y neurofisiológicos de la época (1969). La principal implicación del modelo cortical propuesto por Marr sería que el Cerebelo aprende a ejecutar destrezas motoras y que, cuando eso ocurre, un simple o incompleto mensaje del Cerebro puede provocar su ejecución.

Según Marr, una célula del núcleo de la Oliva Inferior (O.I) respondería (a una orden cerebral respecto de un movimiento determinado) con un mensaje que llegaría

a través de las fibras trepadoras a la célula de Purkinje correspondiente que sería finalmente la encargada de dar la orden para la iniciación de ese movimiento. Esa célula de Purkinje dispondría además de información (gracias a las fibras musgosas) del contexto en el que la célula de la Oliva Inferior ha disparado. Cuando esta asociación se repite, la célula de Purkinje aprende a reconocer ese contexto, de manera que posteriormente la sólo ocurrencia de dicho contexto, bastaría para que la célula de Purkinje se activase.

La intervención del Cerebelo en el aprendizaje de habilidades motoras ya había sido propuesta por Brindley en 1964 y, posteriormente a la formulación del modelo cortical de Marr, se sucedieron otras extensiones y variaciones de esta propuesta básica plasmándose en teorías como las de: 1) Albus en 1971 (según él se modificaría también la sinapsis de las células en cesta; con frecuencia se alude al modelo Albus-Marr al hacer referencia a los primeros modelos sobre aprendizaje motor en el Cerebelo), 2) Gilbert en 1974 (propuso que el input noradrenérgico al Cerebelo podría ayudar a la consolidación de la señal motora), 3) Eccles en 1977 (teoría de la selección-instrucción) o 4) Ito en 1982 (demostró la depresión que ocurre en las células de Purkinje tras repetirse la estimulación eléctrica conjunta del Nervio Vestibular y la Oliva Inferior y, por tanto, la existencia en el Cerebelo del fenómeno de la Depresión a Largo Plazo -LTD).

A pesar del evidente atractivo de estas teorías y a pesar, como se ha dicho, de estar basadas en datos anatómicos y fisiológicos, su comprobación en el laboratorio no ha sido fácil debido principalmente a la dificultad para diferenciar las deficiencias de aprendizaje de las meras incapacidades motoras (Watson, 1978; Lalonde, 1994a). Sin embargo, varias líneas de investigación están poniendo de manifiesto actual-

mente la existencia de plasticidad sináptica en el Cerebelo como prueba de la participación del mismo en procesos adquisitivos con independencia del componente motor.

### *Reflejo Vestibuloocular*

Cuando la cabeza de un organismo gira hacia un lado, el reflejo vestibuloocular (VOR) genera unos movimientos compensatorios que son igualmente rápidos y en dirección opuesta al movimiento de la cabeza. La misión de este reflejo es prevenir la aparición de imágenes borrosas en la retina, asegurando así una buena visión.

La plasticidad de esta respuesta requiere la participación del Cerebelo ya que la ablación bilateral del flóculo impide las modificaciones del VOR (Lisberger, 1988). Sin embargo, el lugar exacto donde se produce la modificación sináptica no se conoce con exactitud. Para unos se situaría en las células de Purkinje y se ajustaría a los principios de las teorías de Marr y Albus tal y como defiende, por ejemplo, “la hipótesis flocular” de Ito quien ha interpretado la participación del Cerebelo en procesos de aprendizaje como resultado de un fenómeno de Depresión a Largo Plazo (Ito et al., 1982; Ito, 1993b). Lisberger, por su parte, propone la existencia de dos lugares como sede de la memoria de este aprendizaje: las neuronas dianas del flóculo (FTN) del tronco cerebral y células de Purkinje en el flóculo y paraflóculo ventral del cerebelo (Du Lac, Raymond, Sejnowski y Lisberger, 1995).

### *Modificaciones celulares durante el aprendizaje motor*

Estos estudios han sido relevantes no sólo por haber puesto de manifiesto los cambios neurobiológicos subyacentes al aprendizaje sino también porque han conseguido superar la dificultad de diferenciar entre las consecuencias motoras y ad-

quisitivas resultantes a la intervención del Cerebelo. Así, por ejemplo, registros neurofisiológicos de las células de Purkinje han detectado un cambio en la excitabilidad de estas células específicamente asociado al condicionamiento parpebral (Schreurs, Sanchez-Andrés y Alkon 1991; Hesslow e Ivarsson, 1994).

Una prueba destacable de la implicación del Cerebelo en el aprendizaje motor la proporcionó el hecho de que, tras este tipo de aprendizaje, se produjera sinaptogénesis en el cortex cerebelar. En efecto, Black, Isaacs, Anderson, Alcantara y Greenough (1990) sometieron a varios grupos de ratas a diversas tareas motoras con diferente nivel de exigencia: aprendizaje de nuevas destrezas motoras, ejercicio motor forzado, ejercicio motor voluntario e inactividad. El análisis histológico de los Lóbulos Paramedianos (LPM), regiones asociadas al movimiento de los miembros, reveló que el número de sinapsis para cada célula de Purkinje aumentaba (un 25%) sólo en la primera situación. Los resultados evidenciaban que solamente cuando existe la necesidad de utilizar movimientos hábiles bien aprendidos es cuando aparecen las modificaciones neurobiológicas en las conexiones sinápticas (Black et al., 1990).

De igual modo, se han detectado cambios neurobiológicos (pérdida de la función moduladora beta-noradrenérgica) en células de Purkinje de los Lóbulos VI y VII del vermis de ratas de edad avanzada. Estos cambios han sido relacionados con la mayor dificultad observada en estas ratas para realizar tareas de aprendizaje motor (Bickford, 1993).

### *Habitación*

Es la forma más simple de aprendizaje y se caracteriza por la disminución en la respuesta dada ante un estímulo que se repite. La habitación a largo plazo del re-

flejo de orientación podría depender del Cerebelo (Leaton y Supple, 1991) así como la habituación de la conducta de exploración (Dahhaoui, Caston, Lannou y Avenel, 1992).

#### *Aprendizaje Instrumental*

Han sido fundamentalmente los estudios con animales los que han puesto de manifiesto la probable participación del Cerebelo en aprendizaje instrumental, espacial y no espacial (ver Lalonde, 1994a). Así, la utilización de laberintos acuáticos, por ejemplo, ha ayudado a discriminar entre alteraciones motoras y adquisitivas en los animales con alteraciones cerebelares (Lalonde, Filali, Bensoula, Monnier y Guastavino, 1996).

#### *Condicionamiento Clásico*

Es en este apartado donde se han obtenido las pruebas más concluyentes de cara a la implicación del Cerebelo en el aprendizaje, y ello, fundamentalmente, a través del estudio del condicionamiento de la membrana nictitante. Este aprendizaje se produce cuando un estímulo incondicionado (E.I.), por ejemplo un soplo o un shock eléctrico periorbital, se asocia con un estímulo condicionado (E.C.), una luz o un sonido, hasta que el E.C. por sí solo genera la respuesta condicionada (R.C.), es decir, el cierre del párpado externo del conejo y el deslizamiento de la membrana nictitante.

En los últimos diez años se han sucedido las investigaciones encaminadas a delimitar la estructura o estructuras necesarias y suficientes que subyacen a este aprendizaje. Así, Thompson y colaboradores (1984) desarrollaron la idea de que esta elemental forma de movimiento hábil aprendido podía depender del Cerebelo. La comprobación, además, de que pequeñas lesiones situadas en el núcleo Interpósito (McCormick, Clark, Lavond y

Thompson, 1982; Lavond, Hembree y Thompson, 1985) interrumpían el condicionamiento de la membrana nictitante sin afectar a la respuesta incondicionada, convirtió a esta estructura en la candidata idónea para explicar este aprendizaje. Así pues, el circuito anatómico para esta respuesta propuesto por dichos autores (Thompson, 1988) y confirmado por sucesivas investigaciones se ajustaría al modelo teórico propuesto por Marr y sería el siguiente:

*Vía del E.I.:* El procesamiento del E.I. se llevaría a cabo a través de las fibras trepadoras originadas en áreas de la O.I. activadas por aferencias del Trigémino procedentes de zonas alrededor de los ojos (Glickstein y Yeo, 1990). Los estudios con lesión de la O.I. han confirmado este papel (McCormick, Steinmetz y Thompson, 1985).

*Vía del E.C.:* La transmisión del E.C. utilizaría las fibras musgosas que llegan al Cerebelo desde áreas visuales y auditivas en los núcleos Pontinos (Steinmetz, Rosen, Chapman, Lavond y Thompson, 1986).

*Vía de la R.C.:* Finalmente, las fibras con información de la RC proyectarían desde el Núcleo Interpósito y, a través del Pedúnculo Cerebelar Superior (PCS), hasta el núcleo Rojo contralateral para actuar, por último, sobre neuronas motoras (Chapman, Steinmetz y Thompson, 1988).

La integridad del Cerebelo y de sus circuitos asociados también podría ser esencial en otros aprendizajes asociativos como el CC de la flexión patelar (Marchetti-Gauthier, Meziane, Devigne y Soumireu-Mourat, 1990), la bradicardia aprendida (Supple y Leaton, 1990; Supple y Kapp, 1993) o el Aprendizaje Aversivo Gustativo (AAG) (Mediavilla, 1995). En el caso de este último modelo de aprendizaje, hemos podido comprobar en nuestro laboratorio que el Cerebelo, así como algunas estructuras aferentes y eferentes al mismo,

resultan esenciales para la adquisición específica de una modalidad concreta de AAG denominada a Corto Plazo o concurrente.

Sin embargo, han surgido dudas acerca de la exclusividad del Cerebelo como estructura esencial y suficiente en el condicionamiento. En ese sentido, se ha comprobado que animales descerebrados son capaces de manifestar RCs en algún grado (Kelly, Zuo y Bloedel, 1990) al igual que ocurre con pacientes con degeneración cerebelar (Topka, Vall-Sole, Massaquoi y Hallett, 1993) o con ratones con degeneración del sistema olivocerebelar que sin embargo retienen capacidades para el aprendizaje motor (Lalonde, 1994b).

En esta misma línea, Welsh y Harvey (1991) han demostrado que la desactivación reversible del Interpósito no impide una normal adquisición de la respuesta condicionada, si bien ésta no se manifiesta durante la inactividad celular. Estos resultados les permiten afirmar que el Interpósito sería necesario solamente para la expresión motora de la RC y no para la adquisición ni la retención y que, por tanto, el Cerebelo participaría tan sólo en la regulación de centros motores situados en el tronco cerebral (Harvey, Welsh, Yeo y Romano, 1993; Bracha, Webster, Winters, Irwin y Bloedel, 1994).

Sin embargo, lesiones reversibles realizadas en el Núcleo Interpósito con lidocaína (Nordholm, Thompson, Dersarkissian y Thompson, 1993), con muscimol (Krupa, Thompson y Thompson, 1993) o con enfriamiento (Clark, Zhang y Lavond, 1992) han fracasado sistemáticamente a la hora de reproducir los resultados de Welsh y Harvey. Thompson y sus colaboradores han ofrecido varias explicaciones (dosis y producto utilizado, transferencia del aprendizaje, etc) a resultados tan diversos y han contestado específicamente a la po-

sibilidad de que el efecto de las lesiones del Núcleo Interpósito pueda reducirse a un simple defecto en la ejecución de la RC (Steinmetz, Logue y Steinmetz, 1992; Ivkovich, Lockard y Thompson, 1993; Krupa y Thompson, 1995).

Otra explicación alternativa a los dispares resultados encontrados tras el bloqueo de los núcleos profundos sería que el aprendizaje pudo haber tenido lugar en la corteza y que, una vez recuperada la normalidad de los núcleos, el aprendizaje ya establecido, no tendría ninguna dificultad en manifestarse. El siguiente apartado analiza esta posibilidad.

#### *Corteza versus núcleos cerebelares*

Una de las controversias aún no resuelta es la relativa a la participación de la corteza cerebelar en el CC de la membrana nictitante. Esta polémica es debida en particular a las discrepancias de los resultados del laboratorio de Yeo y colaboradores y el grupo de Thompson. Así, lesiones restringidas al lóbulo simplex (lóbulo HVI) realizadas en el laboratorio de Yeo consiguen eliminar las RCs e impedir su readquisición, datos que Thompson y colaboradores, sin embargo, no consiguen reproducir (McCormick y Thompson, 1984; ver revisiones en Glickstein, 1992 y Thompson y Krupa, 1994).

En la actualidad, y a pesar de las discrepancias iniciales, se ha producido un cierto consenso acerca del efecto de las lesiones corticales en el condicionamiento parpebral. Así, lesiones limitadas a HVI causan un daño variable en la RC (Yeo y Hardiman, 1992) que se incrementa con lesiones más amplias que incluyen HVI, Crus I, Crus II y lóbulo paramediano (Perrett y Mauk, 1995). Sin embargo, la readquisición del condicionamiento tras lesiones corticales se puede lograr frecuentemente (Clark y Lavond, 1994). Recientemente se han comparado los efectos de le-

siones corticales unilaterales y bilaterales; son estas últimas las únicas que además de deteriorar las RCs previamente establecidas, impiden su readquisición (Gruart y Yeo, 1995).

Parece claro que el cortex cerebelar juega un papel crítico en el aprendizaje normal de la RC aunque permanece abierta la cuestión acerca de su carácter más o menos esencial. De hecho, hay autores que piensan que el cortex sería esencial tan sólo en algún aspecto (tiempo, amplitud) de la RC (Perrett, Ruiz y Mauk, 1993). Otros creen que la clave podría estar en que ambas estructuras, cortex y núcleos profundos, tendrían papeles diferentes en el aprendizaje. Por ejemplo, Gould y Steinmetz (1994) piensan que, si bien el cambio neural tras el aprendizaje se produciría en el N. Interpósito, la corteza modularía la actividad de éste y la topografía de la RC. En este mismo sentido, Perrett y Mauk (1995) opinan que la corteza controlaría la actividad del N. Interpósito pero que el cambio plástico residiría en ambos lugares, cortex y núcleo interno. Caston, Vasseur, Stelz, Chianale, Delhaye-Bouchaud y Mariani (1995), por otra parte, consideran que los núcleos cerebelares serían suficientes para el aprendizaje motor pero que la corteza intervendría si las demandas de la tarea aumentasen.

En cualquier caso, como vemos, la intervención del cortex cerebelar en aprendizaje no puede descartarse ni anatómicamente, ni electrofisiológicamente ni conductualmente. En concreto, y como se ha mencionado más arriba, esta participación del Cerebelo en procesos de aprendizaje ha sido interpretada como un fenómeno de Depresión a Largo Plazo (Ito et al., 1982) que tendría lugar en la sinapsis dendrita de Purkinje-fibra paralela y en el que intervendrían receptores de glutamato no-NMDA (AMPA y metabotrópicos) (Linden y Connor, 1995).

### *Estudios en sujetos humanos*

Parece comprobado que pacientes con diversa patología cerebelar manifiestan una gran dificultad en la adquisición del condicionamiento parpebral (Lye, O'Boyle, Ramsden y Schady, 1988; Daum, Schugens, Achermann, Lutzenberger, Dichgans y Birbaumer, 1993; Solomon, Stowe y Pendlbeury, 1989; Topka et al., 1993) de manera similar a lo observado en animales lesionados en el Cerebelo. Asimismo, cabe mencionar que ciertos pacientes cerebelares examinados también podrían estar incapacitados para algunos aprendizajes asociativos consistentes particularmente en aprender una relación arbitraria entre palabras y colores (Canavan, Sprengelmeier, Diener y Hömberg, 1994).

Muy prometedores son los cada vez más numerosos estudios realizados con técnicas de neuroimagen y en especial con PET (Tomografía por Emisión de Positrones) que permitirían estudiar las funciones del Cerebelo en sujetos normales. Estos estudios parecen apuntar de manera clara a la participación del Cerebelo en diversas tareas de aprendizaje. En general, dichos estudios han detectado *cambios* en la actividad del Cerebelo conforme el aprendizaje se iba desarrollando. Este hecho se ha comprobado tanto en casos de aprendizaje no motor como, por ejemplo, en tareas de generación de verbos tras la presentación de nombres (Raichle et al., 1994) como en el aprendizaje motor propio del condicionamiento parpebral (Molchan et al., 1994; Logan y Grafton, 1995) o, en fin, en el aprendizaje de secuencias motoras con los dedos (ver Jenkins y Frackowiak, 1993). Una excepción a todos estos trabajos es el estudio de Grafton, Hazeltine y Ivry, (1995) quienes no observan cambios metabólicos en el Cerebelo en relación al aprendizaje; sin embargo, estos mismos autores sugieren que sus restricciones estadísticas pueden haber ocultado diferen-

cias significativas. Igualmente, también debe mencionarse como muestra de excepción otro trabajo de Logan y Grafton (1995) que encuentran una actividad incrementada del Cerebelo en relación al aprendizaje, frente al resto de autores mencionados que observan un *decremento* en dicha actividad.

### *Memoria*

Las distintas lesiones efectuadas en la zona Interpósito-Dentado por Thompson y asociados impiden tanto la adquisición como la recuperación de las respuestas condicionadas incluso diez meses después de la lesión y tras un entrenamiento intensivo (Steinmetz, et al., 1992). Todos estos datos les llevan a concluir que la formación de la memoria del condicionamiento parpebral es sólo posible en el Cerebelo.

Otros autores creen, por el contrario, que el Núcleo Interpósito podría resultar esencial para la adquisición de un aprendizaje asociativo pero no lo sería para la retención del mismo (Marchetti-Gauthier et al., 1990) y que el Cerebelo podría participar en el proceso de consolidación pero no en el almacenamiento de la memoria (Guillaumin, Dahhaoui y Caston, 1991). En otras palabras, el Cerebelo, según estos autores, podría formar parte de un sistema distribuido necesario para el aprendizaje pero dependiendo de la tarea a aprender el cambio plástico ocurriría en uno u otro lugar de ese sistema (Bloedel y Bracha, 1995).

De acuerdo con los datos obtenidos en pacientes con lesiones cerebelares puede afirmarse que son varios los estudios que han observado en estos pacientes niveles comportamentales semejantes a los normales, e incluso superiores, y ello en pruebas de memoria, explícita e implícita, ver-

bal y visual, a corto y a largo plazo (Bracke-Tolkmitt et al., 1989; Wallesch y Horn, 1990; Appollonio et al., 1993; Canavan et al., 1994).

Teniendo en cuenta los estudios anteriores y nuestros propios datos (Mediavilla, 1995), podría proponerse que el Cerebelo puede ser necesario en los procesos de adquisición de determinados tipos de aprendizaje pero que probablemente no sea responsable del mantenimiento o almacenamiento a largo plazo de todas las modalidades de tareas implícitas aprendidas, algunas de las cuales podrían requerir otras estructuras del sistema nervioso. En esta misma línea parecen apuntar los distintos estudios con PET. En nuestra opinión, dichos trabajos (Raichle et al., 1994; Jenkins y Frackowiak, 1993; Molchan et al., 1994) muestran en general un aumento de la actividad del Cerebelo *mientras el sujeto está aprendiendo, pero dicha activación desaparece cuando el aprendizaje se ha establecido*.

En resumen, puede decirse que, salvo excepciones (Glickstein, 1993), existe un acuerdo general en atribuir al Cerebelo funciones mentales complejas pero también es patente la necesidad de esfuerzos adicionales que permitan proponer tareas complejas adecuadas que pongan de manifiesto los procesos en los que participa el Cerebelo y la manera en que lo hace. En cualquier caso, son cada vez más numerosas las evidencias que apoyan la consideración del Cerebelo como una "máquina de aprender", tal y como lo definen las teorías ya clásicas (Marr, 1969; Eccles, 1977), una función que podría servir para todo tipo de control neural, autonómico, motor o mental (verbal y no verbal) (Ito, 1993a).

## Referencias

- Akshoomoff, N.A. y Courchesne, E. (1992). A new role for the Cerebellum in cognitive operations. *Behav. Neurosci.*, 106(5), 731-738.
- Akshoomoff, N.A. y Courchesne, E. (1994). ERP evidence for a shifting attention deficit in patients with damage to the cerebellum. *J. Cogn. Neurosci.*, 6(4), 388-399.
- Angaut, P. y Cicirata, F. (1994). Organisation anatomo-fonctionnelle de la voie d'influence du néocervelet sur le cortex cérébral moteur. *Rev. Neurol.*, 150(1), 39-45.
- Appollonio, I.M., Grafman, J., Schwartz, V., Massaquoi, S. y Hallett, M. (1993). Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology*, 43, 1536-1544.
- Attig, E., Botez, M.I., Hublet, C., Vervonck, C., Jacqué, J. y Capon, A. (1991). Diaschisis cérébral croisé par lésion cérébelleuse: Rôle du cervelet dans les fonctions mentales. *Rev. Neurol.*, 147(3), 200-207.
- Bellugi, V., Bihle, A., Neville, H., Jernigan, T. y Doherty, S. (1992). Lenguaje, cognition and brain organization in a neurodevelopmental disorder. En M.R. GUNNAR y C.A. NELSON (Eds.) *Developmental Behavioral Neuroscience*. LEA
- Bickford, P. (1993). Motor learning deficits in aged rats are correlated with loss of cerebellar noradrenergic function. *Brain Res.*, 620, 133-138.
- Black, J.E., Isaacs, K.R., Anderson, B.J., Alcantara, A.A. y Greenough, W.T. (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 87, 5568-5572.
- Bloedel, J.R. y Bracha, V. (1995). On the cerebellum, cutaneomuscular reflexes, movement control and the elusive engrams of memory. *Behav. Brain Res.*, 68, 1-44.
- Botez, M.I. (1992). The neuropsychology of the Cerebellum: An emerging concept. *Arch. Neurol.*, 49, 1229-1230.
- Botez-Marquard, T. y Botez, M.I. (1993). Cognitive Behavior in heredodegenerative ataxias. *Eur. Neurol.*, 33, 351-357.
- Botez, M.I. (1993). Cerebellar cognition. *Neurology*, 43, 2153.
- Bracha, V., Webster, M.L., Winters, N.K., Irwin, K.B. y Bloedel, J.R. (1994). Effects of muscimol inactivation of the cerebellar interposed-dentate nuclear complex on the performance of the nictitating membrane response in the rabbit. *Exp. Brain.Res.*, 100, 453-468.
- Bracke-Tolkmitt, R., Linden, A., Canavan, A.G.M., Rockstroh, B., Scholz, E., Wessel, K. y Diener, H.-C. (1989). The cerebellum contributes to mental skills. *Behav. Neurosci.*, 103(2), 442-446.
- Canavan, A.G.M., Sprengelmeyer, R., Diener, H.C. y Hömberg, V. (1994). Conditional associative learning is impaired in cerebellar disease in humans. *Behav. Neurosci.*, 108(3), 475-485.
- Caston, J., Vasseur, F., Stelz, T., Chianale, C., Delhaye-Bouchaud, N. y Mariani, J. (1995). Differential roles of cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei in the learning of the equilibrium behavior: studies in intact and cerebellectomized lurcher mutant mice. *Developmental Brain Res.*, 86, 311-316.
- Chapman, P.F., Steinmetz, J.E. y Thompson, R.F. (1988). Classical conditioning does not occur when direct stimulation of the red nucleus or cerebellar nuclei is the unconditioned stimulus. *Brain Res.*, 442, 97-104.
- Clark, R.E., Zhang, A.A. y Lavond, D.G. (1992). Reversible lesions of the Cerebellar Interpositus Nucleus during acquisition and retention of a Classically Conditioned behavior. *Behav. Neurosci.*, 106(6), 879-888.
- Clark, R.E. y Lavond, D.G. (1994). Readquisition of eyeblink classical conditioning following large cerebellar cortical lesion in dutch belted rabbits. *Behav. Brain Res.*, 61, 101-106.
- Courchesne, E., Townsend, J. y Saitoh, O. (1995). The Cerebellum and autism. *Neurology*, 45, 399-402.
- D'Agata, V., Drago, F., Serapide, F. y Cicirata, F. (1993). Effects of cerebellectomy on motivation-related behavior: A time-course study. *Physiol. Behav.*, 53, 173-176.
- Dahhaoui, M., Caston, J., Lannou, J. y Avenel, S. (1992). Role of the cerebellum in habituation exploration behavior in the rat. *Physiol. Behav.*, 52, 339-344.
- Daum, I., Schugens, M.M., Achermann, H., Lutzenberger, W., Dichgans, J. y Birbaumer,

- N. (1993). Classical conditioning after Cerebellar lesion in humans. *Behav. Neurosci.*, 107(5), 748-756.
- Daum, I. y Ackermann, H. (1995). Cerebellar contributions to cognition. *Behav. Brain Res.*, 67, 201-210.
- Decety, J., Sjöholm, H., Ryding, E., Stenberg, G. y Ingvar, D.H. (1990). The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow. *Brain Res.*, 535, 313-317.
- Du Lac, S., Raymond, J.L., Sejnowski, T.J. y Lisberger, S.G. (1995). Learning and memory in the vestibulo-ocular reflex. *Annu.Rev.Neurosci.*, 18, 409-441.
- Eccles, J.C. (1977). An instruction-selection theory of learning in the cerebellar cortex. *Brain Res.*, 127, 327-352.
- Fauteck, J.D., Lerchl, A., Bergmann, M., Moller, M., Fraschini, F., Wittkowski, W., Stankov, B. (1994). The adult human cerebellum is a target of neuroendocrine system involved in the circadian timing. *Neurosci. Lett.*, 179, 60-64.
- Fox, P.T., Raichle, M.E. y Thach, W.T. (1985). Functional mapping of the human cerebellum with positron emission tomography. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 82, 7462-7466.
- Gao, J.H., Parson, L.M., Bower, J.M., Xiong, J., Li J. y Fox, T. (1996). Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science*, 272, 545-547.
- Glickstein, M. y Yeo, C.H. (1990). The cerebellum and motor learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2(2), 69-80.
- Glickstein, M. (1992). The Cerebellum and motor learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 2, 802-806.
- Glickstein, M., (1993). Motor skills but not cognitive tasks. *TINS*, 16 (11), 450-451.
- Gould, T.J. y Steinmetz, J.E. (1994). Multiple-unit activity from rabbit Cerebellar Cortex and Interpositus Nucleus during classical discrimination/reversal eyelid conditioning. *Brain Res.*, 652, 98-106.
- Grafton, S.T., Hazeltine, E. y Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J. Cogn. Neurosci.*, 7(4), 497-510
- Gruart, A. y Yeo, C.H. (1995). Cerebellar cortex and eyeblink conditioning: bilateral regulation of conditioned responses. *Exp. Brain Res.*, 104, 431-448.
- Guillaumin, S., Dahhaoui, M. y Caston, J. (1991). Cerebellum and memory: An experimental study in the rat using a passive avoidance conditioning test. *Physiol. Behav.*, 49, 507-511.
- Haines, D.E. y Dietrichs, E. (1990). Neuronal connections between the cerebellar nuclei and hypothalamus in Macaca Fascicularis: Cerebello-Visceral circuits. *J. Comp. Neurol.*, 299, 106-122.
- Harvey, J.A., Welsh, J.P., Yeo, C.H. y Romano, A.G. (1993). Recoverable and nonrecoverable deficit in conditioned responses after cerebellar cortical lesions. *J. Neurosci.*, 13(4), 1624-1635.
- Hesslow, G. e Ivarsson, M. (1994). Suppression of cerebellar Purkinje cells during conditioned responses in ferrets. *NueroReport*, 5, 649-652.
- Ito, M., Sakurai, M. y Tongroach, P. (1982). Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar purkinje cells. *J. Physiol*, 324, 113-134.
- Ito, M. (1993a). Movements and thought: identical control mechanisms by the Cerebellum. *TINS*, 16(11), 448-450.
- Ito, M. (1993b). Cerebellar flocculus hypothesis. *Nature*, 363, 24-25.
- Ivkovich, D., Lockard, J.M. y Thompson, R.F. (1993). Interpositus lesion abolition of the eyeblink conditioned response is not due to effects on performance. *Behav. Neurosci.*, 107(3), 530-532.
- Ivry, R.B. y Keele, S.W. (1989). Timing functions of the Cerebellum. *J. Cogn. Neurosci.*, 1(2), 136-152.
- Ivry, R.B. y Baldo, J.V. (1992). Is the Cerebellum involved in learning and cognition? *Current Opinion in Neurobiology*, 2, 212-216.
- Jenkins, I.H. y Frackowiak, R.S.J. (1993). Functional studies of the human cerebellum with positron emission tomography. *Rev. Neurol*, 149(11), 647-553.
- Keele, S.W. y Ivry, R. (1990). Does the Cerebellum provide a common computation for diverse tasks? En A. Diamond. *The development and neural bases of higher cognitive functions*. Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 608. N. York.
- Kelly, T.M., Zuo, C. y Bloedel, J.R. (1990). Classical conditioning of the eyeblink reflex

- in the decerebrate-decerebellate rabbit. *Behav. Brain Res.*, 38, 7-18.
- Kleiman, M.D., Neff, S. y Rosman, N.P. (1992). The brain in infantile autism: Are posterior fossa structures abnormal? *Neurology*, 42, 753-760.
- Krupa, D.J., Thompson, J.K. y Thompson, R.F. (1993). Localization of a memory trace in the mammalian brain. *Science*, 260, 989-991.
- Krupa, D.J. y Thompson, R.F. (1995). Inactivation of the superior cerebellar peduncle blocks expression but not acquisition of the rabbit's classically conditioned eye-blink response. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 92, 5097-5101.
- Lalonde, R. (1994a). Cerebellar contributions to instrumental learning. *Neurosci. Biobehav. Reviews*, 18 (2), 161-170.
- Lalonde, R. (1994b). Motor learning in lucher mutan mice. *Brain Res.*, 639, 351-353.
- Lalonde, R., Filali, M., Bensoula, A.N. Monnier y Guastavino, J.M. (1996). Spatial learning in a Z-Maze by cerebellar mutant mice. *Physiol. Behav.*, 59(1), 83-86.
- Lavond, D.G., Hembree, T.L. y Thompson, R.F. (1985). Effect of kainic acid lesion of the cerebellar Interpositus Nucleus on eyelid conditioning in the rabbit. *Brain Res.*, 326, 179-182.
- Leaton, R.N. y Supple, W.F. (1991). Medial Cerebellum and Long-Term Habituation of acoustic Startle in rats. *Behav. Neurosci.*, 105(6), 804-816.
- Leiner, H.C., Leiner, A.L. y Dow, R.S. (1989). Reappraising the Cerebellum: What does the Hindbrain contribute to the Forebrain?. *Behav. Neurosci.*, 103(5), 998-1008.
- Leiner, H.C., Leiner, A.L. y Dow, R.S. (1993). Cognitive and language functions of the human cerebellum. *TINS*, 16(11), 444-447.
- Linden, D.J. y Connor, J.A. (1995). Long-Term synaptic depression. *Annu. Rev. Neurosci.*, 18, 319-357.
- Lisberger, S.G. (1988). The neural basis for learning of simple motor skills. *Science*, 242, 728-735.
- Logan, C.G. y Grafton, S.T. (1995). Functional anatomy of human eyeblink conditioning determined with regional glucose metabolism and positron-emission tomography. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 92, 7500-7504.
- Lye, R.H., O'Boyle, D.J., Ramsden, R.T. y Schady, W. (1988). Effects of unilateral cerebellar lesion on the acquisition of eye-blink conditioning in man. *J. Physiol.*, 403, 58P.
- Macklis, R.M. y Macklis, J.D. (1992). Historical y phrenologic reflections on the nonmotor functions of the Cerebellum: Love under the tent? *Neurology*, 42, 928-932.
- Mahler, P., Guastavino, J.M., Jacquart, G. y Strazielle, C. (1993). An unexpected role of the Cerebellum: involvement in nutritional organization. *Physiol. Behav.*, 54, 1063-1067.
- Marchetti-Gauthier, E., Meziane, H., Devigne, C. y Soumireu-Mourat, B. (1990). Effects of bilateral lesions of the cerebellar Interpositus nucleus on the conditioned forelimb flexion reflex in mice. *Neurosci. Lett.*, 120, 34-37.
- Marr, D. (1969). A theory of cerebellar cortex. *J. Physiol.*, 202, 437-470.
- Massion, J. (1993). Grandes relations anatomofonctionnelles dans le Cervelet. *Rev. Neurol*, 149(11), 600-606.
- McCormick, D.A., Clark, G.A., Lavond, D.G. y Thompson, R.F. (1982). Initial localization of memory trace for a basic form of learning. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 79, 2731-2735.
- McCormick, D.A. y Thompson, R.F. (1984). Cerebellum: Essential Involvement in the classically conditioned eyelid response. *Science*, 223, 296-299.
- McCormick, D.A., Steinmetz, J.E. y Thompson, R.F. (1985). Lesion of the Inferior Olivary Complex cause extinction of the classically conditioned eyeblink response. *Brain Res.*, 359, 120-130.
- Mediavilla, C. (1995). *El Cerebelo y circuitos asociados en Aprendizaje Aversivo Gustativo*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.
- Middleton, F.A. y Strick, P.L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and Basal Ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266, 458-461.
- Molchan, S.E., Sunderland, T., McIntosh, A.R. y Herscovitch, P. (1994). A functional anatomical study of associative learning in human. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 91, 8122-8126.
- Murakami, J.W., Courchesne, E., Press, G.A., Yeung-Courchesne, R. y Hesselink, J.R. (1989). Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypoplasia in autism. *Arch. Neurol.*, 46(6), 689-694.

- Nordholm, A.F., Thompson, J.K., Dersarkisian, C. y Thompson, R.F. (1993). Lidocaine infusion in a critical region of cerebellum completely prevents learning of the conditioned eyeblink response. *Behav. Neurosci.*, *107* (5), 882-886.
- Paulin, M.G. (1993). The role of the Cerebellum in motor control and perception. *Brain Behav. Evol.*, *41*, 39-50.
- Perrett, S.P., Ruiz, B.P. y Mauk, M.D. (1993). Cerebellar Cortex lesion disrupt learning-dependent timing of conditioned eyelid responses. *J. Neurosci.*, *13*(4), 1708-1718.
- Perrett, S.P. y Mauk, M.D., (1995). Extinction of conditioned eyelid responses requires the anterior lobe of cerebellar cortex. *J. Neurosci.*, *15* (3), 2074-2080.
- Petersen, S.E. y Fiez, J.A. (1993). The processing of single words studied with positron emission tomography. *Annu.Rev.Neurosci.*, *16*, 509-530.
- Piven, J. y Arndt, S. (1995). The Cerebellum and autism. *Neurology*, *45*, 398-402.
- Pu, Y., Wang, J., Wang, T. y Yu, Q. (1995). Cerebellar interpositus nucleus modulates neuronal activity of lateral hypothalamic area. *NeuroReport*, *6*, 985-988.
- Raichle, M.E., Fiez, J.A., Videen, T.O., Macleod, A.K., Pardo, J.V., Fox, P.T. y Petersen, S.E. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during non-motor learning. *Cerebral Cortex*, *4*, 8-26.
- Schmahmann, J.D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch. Neurol.*, *48*, 1178-1187.
- Schreurs, B.G., Sanchez-Andres, J.V. y Alkon, D.L. (1991). Learning-specific differences in Purkinje-cell dendrites of lobule HVI (Lobulus simplex): intracellular recording in a rabbit cerebellar slice. *Brain Res.*, *548*, 18-22.
- Solomon, P.R., Stowe, G.T. y Pendlbeury, W.W. (1989). Disrupted eyelid conditioning in a patient with damage to cerebellar afferents. *Behav. Neurosci.*, *103*(4), 898-902.
- Stein, J.F., y Glickstein, M. (1992). Role of the cerebellum in visual guidance of movement. *Physiol. Reviews*, *72*(4), 967-1017.
- Steinmetz, J.E. Rosen, D.J., Chapman, P.F., Lavond, D.G. y Thompson, R.F. (1986). Classical conditioning of the rabbit eyelid response with a mossy-fiber stimulation CS: I. Pontine nuclei and middle cerebellar peduncle stimulation. *Behav. Neurosci.*, *100*(6), 878-887.
- Steinmetz, J.E., Logue, S.F. y Steinmetz, S.S. (1992). Rabbit classically conditioned eyelid responses do not reappear after interpositus nucleus lesion and extensive post-lesion training. *Behavioral Brain Res.*, *51*, 103-114.
- Supple, W.F., Leaton, R.N. y Fanselow, M.S. (1987). Effects of cerebellar vermal lesions on species-specific fear responses, neophobia, and taste-aversion learning in rats. *Physiol. Behav.*, *39*, 579-586.
- Supple, W.F. y Leaton, R.N. (1990). Lesions of the cerebellar vermis and cerebellar hemispheres: Effects on heart rate conditioning in rats. *Behav. Neurosci.*, *104*(6), 934-947.
- Supple, W.F. y Kapp, B.S. (1993). The anterior cerebellar vermis: Essential involvement in classically conditioned bradycardia in the rabbit. *J. Neurosci.*, *13*(9), 3705-3711.
- Tach, W.T. (1987). Cerebellar inputs to motor cortex. En *Motor Areas of the cerebral cortex*. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 132), 201-220.
- Tach, W.T. y Montgomery, E.B. (1990). Motor system. En A.L. Pearlman y R.C. Collins (Eds). *Neurobiology of Disease*. Oxford Univ. Press.
- Thompson, R.F., Clark G.A., Donegan, N.H., Lavond, D.G., Lincoln, J.S., Madden J., Mamounas, L.A., Mauk, M.D., McCormick, D.A. y Thompson, J.K. (1984). Neuronal substrates of learning and memory: A "Multiple-Trace" view. En G. Lynch (Ed). *Neurobiology of learning and memory*. The Guilford Press. N. York.
- Thompson, R.F. (1988). The neural basis of basic associative learning of discrete behavioral responses. *TINS*, *11*(4), 152-155.
- Thompson, R.F. y Krupa, D.J. (1994). Organization of memory in the mammalian brain. *Ann. Rev. Neurosci.*, *17*, 519-549.
- Topka, H., Vall-Sole, J., Massaquoi, S.G. y Hallett, M. (1993). Deficit in classical conditioning in patients with cerebellar degeneration. *Brain*, *116*, 961-969.
- Wallesch, C.W., y Horn, A. (1990). Long-Term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cogn.*, *14*, 19-25.
- Watson, P.J. (1978). Nonmotor functions of the Cerebellum. *Psychol. Bulletin*, *85*(5), 944-967.

Welsh, J.P. y Harvey, J.A. (1991). Pavlovian conditioning in the rabbit during inactivation of the Interpositus Nucleus. *J. Physiol.*, 444, 459-480.

Yeo, C.H. y Hardiman, M.J. (1992). Cerebellar cortex and eyeblink conditioning: A reexamination. *Exp. Brain Res.*, 88, 623-638.  
*Aceptado el 20 de mayo de 1996*