

MEMÓRIA DE PROCEDIMENTOS E SPECT CEREBRAL

Avaliação de fluxo sanguíneo cerebelar e em córtex pré-frontal durante uma tarefa visuo-motora

Márcia Thereza Silva¹, Roberto Piedade¹, Pedro Ribeiro^{1,4},
Léa Mirian B. da Fonseca², Marcos Pinto Pellini², Maurício Cagy³

RESUMO - O objetivo deste estudo foi avaliar o fluxo sanguíneo cerebral no córtex cerebelar (4 sub-regiões) e no córtex pré-frontal, em repouso e durante uma tarefa motora. A amostra foi composta por 8 sujeitos saudáveis, ambos os sexos, entre 23 e 36 anos. O grupo foi submetido a tarefa visuo-motora (memória implícita) que consistia na ação de desviar um submarino de supostas minas que percorriam a tela do monitor. Para avaliar a perfusão, foi utilizado o método de análise semi-quantitativa para imagens de SPECT cerebral - ^{99m}Tc-ECD. Os resultados evidenciaram aumento de atividade nas áreas de interesse durante a realização da tarefa. Em conclusão, quatro sub-regiões do córtex cerebelar e ambos os hemisférios do córtex pré-frontal apontaram uma ativação simultânea durante a tarefa. Ainda, e conforme estudos prévios, nossos resultados sugerem um modo de operação em paralelo do sistema nervoso central, no intuito de integrar uma informação sensorial e motora.

PALAVRAS-CHAVE: memória implícita, tarefa visuo-motora, fluxo sanguíneo cerebral, cerebelo, córtex pré-frontal, SPECT.

Procedural memory and brain SPECT: blood flow evaluation in the cerebellum and pre-frontal cortex during a visuo-motor task

ABSTRACT - The objective of the present study was to evaluate the cerebral blood flow in the cerebellar (4 sub-regions) and pre-frontal cortex, when subjects were in rest and during a motor task performance. The sample consisted of 8 healthy subjects, male or female, between 23 and 36 of age. The visuo-motor task – implicit memory – requires the subjects to navigate and swerve a graphic submarine from missiles that run on the screen. Semi-quantitative analysis with brain SPECT (^{99m}Tc-ECD) was used to evaluate regional perfusion. The results revealed an increased activity in all areas of interest during motor task. In conclusion, four sub-regions of cerebellar cortex and both pre-frontal hemispheres showed a simultaneous activation during task. Moreover, our findings suggest as seen in previous experiments that the central nervous system operates in a parallel fashion, in order to integrate sensory and motor information.

KEY WORDS: implicit memory, visuo-motor task, cerebral blood flow, cerebellum, pre-frontal cortex, SPECT.

Na diferenciação dos sistemas de aprendizado e memória, cada qual separado e até certo ponto com mecanismos e substratos independentes no sistema nervoso central (SNC), classifica-se como conhecimento declarativo – memória explícita – aquele que requer o processamento consciente e que necessita de lembrança prévia do aprendizado adquirido; e memória de procedimentos – memória implícita – a que se dá sem o processamento consciente, construída através de sensações, percepções e gestos incorpo-

rados através da relação com o meio ambiente¹. Estruturas corticais temporais e límbicas estão classicamente relacionadas à memória explícita, enquanto estruturas córtico-cerebelares e estriatais, à memória implícita². Para o aprendizado motor, são provavelmente necessárias diferentes estruturas neuronais, as quais podem operar independentemente do sistema hipocampal, tomando-se como hipótese que o comportamento motor está envolvido em processos hierárquicos e paralelos, independentemente de

¹Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora - Instituto de Psiquiatria do Rio de Janeiro IPUB/Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil (UFRJ); ²Programa de Pós-Graduação em Radiologia da Faculdade de Medicina (UFRJ); ³Programa de Engenharia Biomédica (COPPE/UFRJ); ⁴Programa de Ciência da Motricidade Humana - Universidade Castelo Branco (UCB).

Recebido 19 Outubro 2006, recebido na forma final 16 Janeiro 2007. Aceito 16 Fevereiro 2007.

Dra. Márcia Thereza S. Silva - Rua Fernando Osório 35 / 802 - 22230-040 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E-mail: marciather@ig.com.br

conexões hipocampais³. Dos componentes do sistema motor estão incluídos o cerebelo, gânglios basais, tálamo, córtex motor, córtex pré-frontal e áreas relacionadas, assim como o córtex somatosensorial e visual⁴.

Tomografia por emissão de fóton único (SPECT) é uma tecnologia em imagem que proporciona um quadro topográfico da função cerebral, permitindo especulações sobre conexão funcional entre áreas cerebrais distantes⁵. Sua funcionalidade permite detectar variações de fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) em diferentes condições, favorecendo investigações relacionadas a atividades sensoriais, motoras, e cognitivas⁶. Os estudos de ativação com SPECT cerebral incluem estimulações sensoriais, motoras e tarefas que envolvam processos mnemônicos⁷. Neste contexto, SPECT tem sido empregado para descrever a plasticidade funcional de áreas cerebrais relacionadas com sistemas de memória em função da realização de uma tarefa específica^{5,8,9}. A maioria destes estudos envolve uma tarefa de memória declarativa para fatos e eventos, e dentre as áreas ativadas, é freqüente a participação do córtex pré-frontal e do cerebelo¹⁰.

Tomando as mesmas como regiões de interesse (ROI), o presente estudo quantificou o FSCr das áreas pré-frontal direita e esquerda, e de 4 subdivisões traçadas no cerebelo durante uma tarefa visuo-motora (memória de procedimentos). Em especial, a hipótese deste estudo foi a de que haveria uma ativação simultânea das ROI, no intuito de integrar uma informação sensorial e motora.

MÉTODOS

Amostra – Participaram do experimento 8 sujeitos saudáveis (5 mulheres e 3 homens) entre 23 e 36 anos. Todos foram submetidos à anamnese e exame físico completos, realizados por um clínico geral e por um neuropsiquiatra no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora (IPUB - UFRJ). Todos os sujeitos eram estudantes da UFRJ e com freqüente participação em estudos experimentais, com exames laboratoriais, EEG-quantitativo e ECG atualizados. O exame físico contou com avaliação clássica e investigação neurológica minuciosa, visando principalmente a avaliação de reflexos. Foi utilizado ainda o SKID - DSM-IV para o processo de seleção da amostra. Os critérios de inclusão foram: ausência de comprometimento da saúde física e mental; não usuário de substâncias psicotrópicas ou psicoativas; dominância manual destra de acordo com o inventário de Edinburg¹¹. Todos os sujeitos estavam cientes do objetivo do experimento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Procedimento experimental – Na primeira etapa do ex-

perimento, ao chegar no Setor de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) no horário previamente agendado, o sujeito foi conduzido a uma sala de repouso com isolamento de som e em penumbra, e ali permaneceu confortavelmente na posição supina, com os olhos abertos por 15 minutos. Após este tempo o sujeito então recebeu a primeira injeção endovenosa de radio traçador. Para a administração endovenosa, os participantes permaneceram em posição supina, e 6 minutos depois foram direcionados à sala para aquisição de imagens de SPECT, com 21 minutos de duração. Na segunda etapa do experimento, 24 horas após a primeira etapa, ao chegar no Setor de Medicina Nuclear do HUCFF, o sujeito foi conduzido a uma sala com pouca luz, na qual foi informado quanto ao procedimento experimental. O procedimento consistia num videogame, desenvolvido pelo Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-Motora (IPUB/UFRJ) exclusivamente para atender às necessidades deste estudo. O jogo foi, portanto, elaborado para promover incorporação de procedimentos motores (memória implícita) preferencialmente ao processo consciente. O sujeito sentou-se a uma mesa onde havia um *leptop* e um *joystick*, e ali treinou a tarefa motora (jogo de submarino) por dois minutos. A tarefa consistia em controlar um *joystick* movendo-o na horizontal ou na vertical, no intuito de desviar de minas que saíam aleatoriamente da lateral esquerda da tela do *leptop*. O tempo de duração da tarefa foi 6 minutos. Nesta etapa foi realizada uma segunda administração do radiofármaco, em veia previamente puncionada, na metade do tempo da tarefa a qual estava sendo realizada pelo sujeito, ou seja, no terceiro minuto. Após o término da tarefa, o sujeito repousou por 5 minutos, para a posterior aquisição das imagens de SPECT por 21 minutos. Todos os participantes receberam a dose de 1.110 MBq (30 mCi) de ^{99m}Tc-ECD ("ethylcysteinate dimer"), preparado de acordo com as especificações do fabricante, sendo devidamente obedecidas as normas de radioproteção estabelecidas para uso, manuseio e administração de substâncias radioativas em *anima nobili*. O radiofármaco foi preparado no Setor de Radiofarmácia do Serviço de Medicina Nuclear do HUCFF. Sua administração aos sujeitos do experimento ficou a cargo da equipe de enfermagem do Serviço de Medicina Nuclear.

Aquisição dos dados – Os sujeitos foram submetidos ao exame de SPECT cerebral (^{99m}Tc-ECD). O SPECT foi realizado em gama-câmara Anger rotatória de duplo detector GE Millenium MG. As 64 projeções, a cada 20 segundos, foram adquiridas em uma matriz de 128x128 com rotação circular de 360° a partir da posição anterior (0°). Foi utilizado o colimador LEHR ("low energy high resolution"), e as imagens foram adquiridas com fator de aumento ("zoom"=1.7). O processamento das imagens foi feito por correção de "scatter" e retroprojeção com filtros Ramp e Butterworth de ordem 10 e freqüência de corte de 0,50 Ny. Os cortes transversos originais tiveram alinhamento órbita-meatal e correção de atenuação pelo método de Chang, com coeficiente de atenuação de 0,12 cm⁻¹. Os cortes tomográficos finais, nos planos transversal, sagital e coronal, foram obtidos com es-

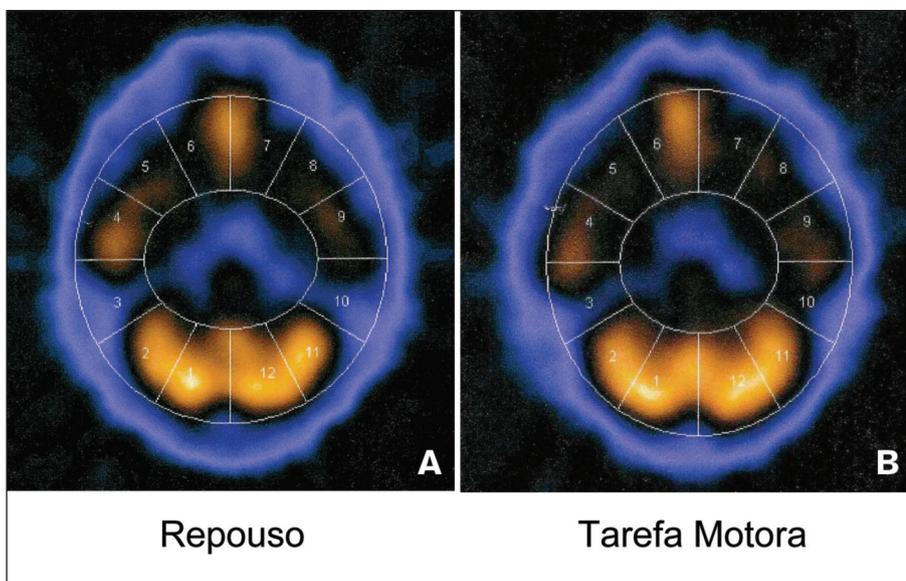


Fig 1. Quatro sub-divisões (1,2,11,12) do córtex cerebral.

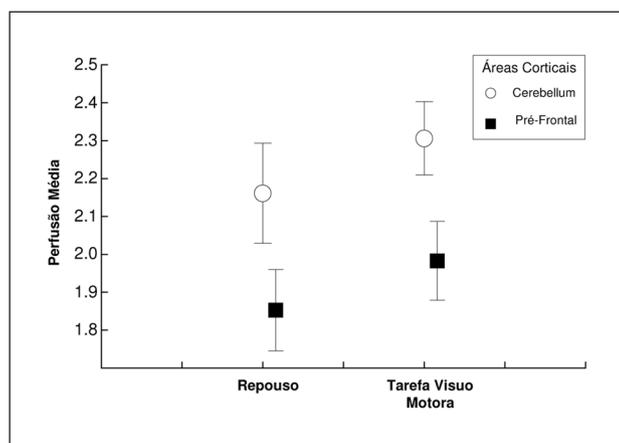


Fig 2. Interação entre condições experimentais e áreas corticais.

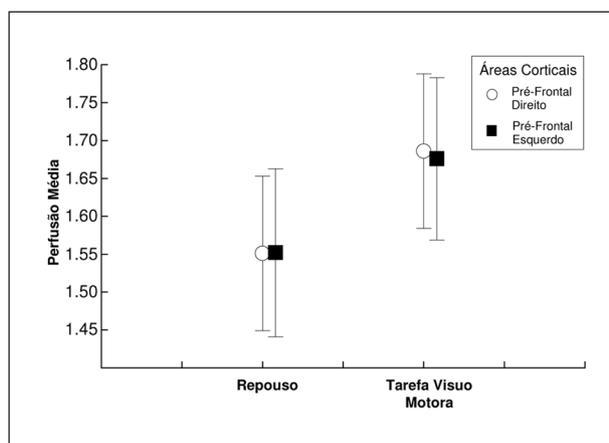


Fig 3. Interação entre condições experimentais e áreas corticais.

grossura de 1 pixel. Para a análise retrospectiva dos dados de SPECT, a regionalização das áreas de interesse (ROI) do córtex foi previamente selecionada através de um software de demarcação das áreas.

Análise estatística – Três análises estatísticas foram implementadas: a) na primeira, foi utilizada uma ANOVA (*Two-Way*) comparando os fatores momento e área. O primeiro fator representa os momentos repouso versus tarefa motora. O fator área foi constituído pelas regiões pré-frontal e córtex cerebelar; b) uma segunda ANOVA (*Two-Way*) foi realizada no córtex pré-frontal comparando momento (descrição acima) e perfusão sanguínea do hemisfério esquerdo versus direito; c) finalizando, uma terceira ANOVA (*Two-Way*) examinou a perfusão no cerebelo que foi subdividido em 4 áreas (Fig 1) nos dois momentos, repouso versus tarefa motora. Os valores de perfusão média regional foram submetidos a uma transformação logarítmica

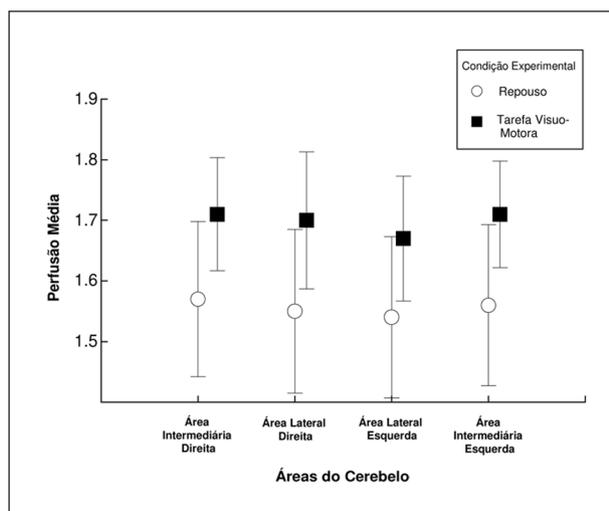


Fig 4. Interação entre condições experimentais e áreas do cerebelo.

($X' = \log_{10}X$) para adquirir uma distribuição gaussiana (distribuição normal). Uma limitação potencial da metodologia deste estudo relaciona-se à não utilização do 'Statistical Parametric Mapping' (SPM) para a análise estatística dos dados de SPECT, uma vez que as imagens foram captadas em pixel.

RESULTADOS

Os resultados a seguir expressam a distribuição dos valores de perfusão média nas condições experimentais estabelecidas, repouso versus tarefa visuo-motora, em diferentes áreas do córtex cerebral. Foram realizadas três ANOVAS 2-Way, e em especial, o que diferenciou tais análises foram as áreas de interesse (ROI): córtex cerebelar versus córtex pré-frontal (Fig 2); córtex pré-frontal direito versus esquerdo (Fig 3); e quatro subdivisões do cerebelo (Fig 4). Os resultados da primeira análise demonstraram um efeito principal para condição experimental (CE) ($p=0,007$) e área ($p=0,000$). Não houve interação entre os fatores momento por área ($p=0,871$). Portanto, houve aumento significativo dos valores de perfusão no córtex pré-frontal e no cerebelo durante a realização da tarefa, quando comparado com o repouso. Em relação ao efeito principal nas áreas cerebrais, os resultados demonstraram que o cerebelo apontou um valor médio de perfusão maior que o córtex pré-frontal. A segunda análise, comparando os hemisférios direito e esquerdo do córtex pré-frontal durante o repouso e na realização da tarefa, evidenciou efeito principal para CE ($p=0,007$). Desta forma, ocorreu um aumento significativo de perfusão na área pré-frontal durante a realização da tarefa visuo-motora quando comparado ao repouso. Nesta análise, não foram identificadas diferenças entre as áreas cerebrais ($p=0,914$), e nem houve interação entre os fatores (CE versus áreas cerebrais). Finalmente, uma terceira análise comparou as quatro subdivisões cerebelares nas duas condições. Os resultados demonstraram diferenças para CE, ou seja, aumento de perfusão durante a tarefa ($p=0,000$), e as quatro sub-regiões cerebelares demonstraram uma perfusão média similar ($p=0,997$). Sendo assim, houve aumento de perfusão nas quatro subdivisões do córtex cerebelar durante a realização da tarefa, sem que houvesse diferença significativa de perfusão entre as quatro regiões.

DISCUSSÃO

O presente estudo comparou o fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) em repouso e durante a realização de uma tarefa motora (memória implícita) em sujeitos saudáveis, usando a técnica de SPECT. Qua-

tro subdivisões do córtex cerebelar e os hemisférios direito e esquerdo do córtex pré-frontal foram utilizados como áreas de interesse selecionadas. SPECT possibilita observar a atividade de populações neuronais de forma não invasiva em diferentes regiões cerebrais, e tem se mostrado bastante sensível em tarefas que envolvam funções sensoriais, cognitivas e motoras¹²⁻¹⁴. E tarefas que requerem predominância da memória implícita podem ser adequadas sob a forma de videogames, havendo estudos similares anteriormente desenvolvidos¹⁵. Em geral, nossos dados demonstraram interrelação entre aumento de perfusão cerebral e procedimentos motores. Na primeira análise houve hiperperfusão durante a realização da tarefa visuo-motora no córtex cerebelar e no pré-frontal. Estes achados suportam a hipótese de que ambas as regiões concomitantemente estão envolvidas na execução do gesto motor¹⁶. Processos em paralelo têm sido sugeridos como uma suposta explicação para se entender os mecanismos de integração sensorio-motora na execução de uma tarefa motora¹⁷, seja no constante planejamento da ação (córtex pré-frontal), quanto na retro-alimentação em tempo real do erro (cerebelo). Em relação à atividade neuronal, esta depende da continuidade de suprimento de oxigênio e glicose, os quais são fornecidos por fluxo sanguíneo cerebral¹⁸. Oxigenação e glicose adequadas chegam em cada região cerebral de acordo com sua necessidade metabólica, a qual é determinada pela intensidade da atividade neuronal. Desta forma, o fluxo sanguíneo cerebral está associado à atividade neuronal e, na ausência de doenças cerebrovasculares, áreas de hiperperfusão podem ser relacionadas a um aumento de atividade neuronal em resposta a uma determinada tarefa¹⁹.

A segunda análise avaliou o comportamento das áreas pré-frontais direita e esquerda, nas condições de repouso e durante a tarefa visuo-motora. Os resultados demonstraram aumento de perfusão em área pré-frontal durante a realização da tarefa. Tais dados apontam para uma participação do córtex pré-frontal em supostas decisões e pré-seleção (escolhas) que os sujeitos deveriam tomar durante a tarefa, um videogame. Em especial, a tarefa requeria que os indivíduos desviassem um submarino de supostas minas que vinham na sua direção. Os participantes tinham que, durante a tarefa, tomar decisões para onde conduziram o submarino, já que as minas vinham aleatoriamente da lateral do monitor. Com o intuito de examinar se os dois hemisférios pré-frontais exerciam influência particularizada nos processos de tomada de decisão, houve uma separação da região em áreas

direita e esquerda. Nossos resultados evidenciaram hiperperfusão equivalente nos hemisférios, em repouso e durante a realização da tarefa. Esses resultados diferem de estudos prévios de neuroimagem envolvendo adultos jovens e tarefas cognitivas. Tais estudos apontam uma ativação do córtex pré-frontal direito em tarefas de evocação²⁰, e esquerdo em tarefas de reconhecimento²¹. A não lateralização nos padrões de ativação do córtex pré-frontal na tarefa visuo-motora sugere que ambos os hemisférios participam ativamente de tarefas de caráter implícito. Ainda, o córtex pré-frontal participa na formação do gesto motor e está envolvido no processo de integração sensorio-motora²². Apesar da dificuldade de definir suas funções, estudos convergem para a atribuição de pelo menos três subdivisões funcionais: o planejamento, a preparação e o direcionamento das ações²³. O córtex pré-frontal tem um desempenho crítico para a organização temporal do comportamento, mediando e integrando parâmetros sensoriais e motores através de correções imediatas em todos os estágios do processamento²⁴. Neste contexto, a integração de informações sensoriais, combinadas ao planejamento e à execução motora é facilitada por processos atencionais, o que envolve também a região parieto-occipital, uma das regiões responsáveis pela modulação dos processos de atenção²⁵.

A última análise deste experimento avaliou a perfusão das quatro áreas igualmente subdivididas do cerebelo no momento da realização da tarefa. Os resultados não apontaram diferenças significativas entre as sub-regiões do córtex cerebelar observadas (Fig 4). Em contrapartida, como nas análises prévias, a tarefa motora produziu aumento de atividade nas quatro porções do cerebelo durante a tarefa. Estes achados reafirmam a hipótese de múltiplas conexões envolvendo as zonas laterais e intermediárias do cerebelo com as áreas corticais participatórias no gesto motor²¹. Provavelmente, estes resultados apresentariam maior especificidade caso fosse utilizado o PET (tomografia por emissão de pósitron). Porém, a partir do método de Avaliação Semi-Quantitativa/ROI, SPECT gera dados quantitativos que permitem reportar de forma mais objetiva o grau de mudanças do fluxo sanguíneo nas regiões de interesse. Possivelmente, a perfusão equivalente encontrada nas quatro sub-regiões cerebelares está associada a uma superposição das mesmas. Entretanto, a hiperperfusão global nas sub-regiões delineadas sugere a íntima relação do cerebelo com processos de controle e aprendizagem visuo-motora (memória implícita). A participação do cerebelo na incorporação de uma

nova tarefa motora vem sendo demonstrada^{26,27}, e a ele atribui-se o papel de incorporar informações sensoriais externas e proprioceptivas internas que permeiam controle da ação motora e processos de seleção²⁸. Ainda, estudos prévios têm verificado que sua atuação independe do tipo de processo motor envolvido na realização da tarefa²⁹. Estes achados sugerem não só a ativa participação do cerebelo numa tarefa de memória implícita, mas também favorecem a hipótese de seu envolvimento nos estágios iniciais de aquisição do aprendizado de procedimentos^{30,31}.

Em conclusão, nosso experimento reitera a possibilidade do uso de SPECT como ferramenta de utilidade na dinâmica cortical, em especial, quando indivíduos são submetidos a uma tarefa sensorio-motora. O presente experimento evidenciou a participação do cerebelo e do córtex pré-frontal durante a execução de um gesto motor, envolvendo funções executivas, perceptuais e de seleção de resposta (atenção). Nosso estudo examinou possíveis alterações de perfusão em indivíduos obrigados a tomar decisões que aumentassem o tempo de duração do videogame. Os dados, além de demonstrarem uma completa diferença de perfusão durante repouso vs. tarefa, também evidenciaram processos em paralelo que permeavam a realização da mesma. Sendo assim, foi percebido um trabalho simultâneo de regiões corticais durante a prática do videogame, havendo paralelismo entre as regiões pré-frontais preocupadas na seleção de ações, e o cerebelo, per si, mais vinculado a retro-alimentação em tempo real do gesto executado.

REFERÊNCIAS

1. Schacter DL. Understanding implicit memory: a cognitive neuroscience approach. *Am Psychol* 1992;47:559-569.
2. Eslinger PJ, Damasio AR. Preserved motor learning in Alzheimer's disease: implications for anatomy and behavior. *J Neurosci* 1986;6:3006-3009.
3. Fuster JM. Memory in the cerebral cortex: an empirical approach to neural networks in the human and non-human primate. Cambridge, MA: MIT Press, 1995:161-190.
4. McCormick DA, Thompson RF. Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response. *Science* 1984;223:296-299.
5. Nobili F, Brugnolo A, Calvini P, et al. Resting SPECT-neuropsychology correlation in very mild Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:364-375.
6. Catafau AM, Parellada E, Lomena F, et al. Baseline, visual deprivation and visual stimulation 99mTc-HMPAO related changes can be detected with a single-head SPECT system. *Nucl Med Commun* 1996;17:480-484.
7. Camargo E. Brain SPECT in neurology and psychiatry. *J Nucl Med* 2001;42:611-623.
8. George MS, Ring HA, Costa DC, Ell PJ, Kouris J, Jarritt PH. Neuroactivation and neuroimaging with SPET. London: Springer-Verlag, 1991.
9. Woods SW, Hegeman IM, Zupal G, et al. Visual stimulation increases technetium-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med* 1991;32:210-215.
10. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000;12:1-47.
11. Oldfield R. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychology* 1971;9:97-113.

12. Catafau AM, Parellada E, Lomena F, et al. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med* 1994;35:935-941.
13. Busatto G Filho, Garrido GE, Cid CG, et al. Brain activation patterns during verbal recognition memory in elderly healthy volunteers: a single-photon emission computerized tomography study. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23:71-78.
14. Ueda H, Kitabayashi Y, Narumoto J, et al. Relationship between clock drawing test performance and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease: a single photon emission computed tomography study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:25-29.
15. Green TD, Flowers JH. Comparison of implicit and explicit learning processes in a probabilistic task. *Percept Mot Skills* 2003;97:299-314.
16. Middleton FA, Strick PL Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 2001;21:700-712.
17. Katsuyuki S, Okihide H, Ryoussuke T, et al. What and when: parallel and convergent processing in motor control. *J Neurosci* 2000;20:2691-2700.
18. Miller JD, Bell BA. Cerebral blood flow variations with perfusion pressure and metabolism. In Wood JH (Ed). *Cerebral blood flow: physiologic and clinical aspects*. New York: McGraw-Hill, 1987:19-130.
19. Silverman DH. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004;45:594-607.
20. Nyberg L, Cabeza R, Tulving E. PET studies of encoding and retrieval: the HERA model. *Psychonomic Bull Rev* 1995;3:135-148.
21. Thach WT. On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from PET activation and lesion studies in man. *Behav Brain Sci* 1996;19:411-431.
22. Eliassen JC, Souza T, Sanes JN. Experience-dependent activation patterns in human brain during visual-motor associative learning. *J Neurosci* 2003;23:10540-10547.
23. Miller A, Tomarken AJ. Task-dependent changes in frontal brain asymmetry: effects of incentive cues, outcome expectancies, and motor responses. *Psychophysiology* 2001;38:500-511.
24. Fuster JM. The prefrontal cortex and its relation to behavior. *Prog Brain Res* 1991;87:201-211.
25. Vanni S, Revonsuo A, Hari R. Modulation of the parieto-occipital alpha rhythm during object detection. *J Neurosci* 1997;17:7141-7147.
26. Frings M, Boenisch R, Gerwig M, Diener HC, Timmann D. Learning of sensory sequences in cerebellar patients. *Learn Mem* 2004;11:347-355.
27. Molinari M, Leggio MG, Solida A, et al. Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain* 1997;120:1753-1762.
28. Dolan RJ. A cognitive affective role for the cerebellum. *Brain* 1998;121:545-546.
29. Timmann D, Drepper J, Maschke M, et al. Motor deficits cannot explain impaired cognitive associative learning in cerebellar patients. *Neuropsychologia* 2002;40:788-800.
30. Daum I, Ackermann H, Schugens MM, Reimold C, Dichgans J, Birkbaumer N. The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav Neurosci* 1993;107:411-419.
31. Doyon J, BenAli H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:161-167.