

# EVALUACIÓN DE LA COGNICIÓN SOCIAL Y TEORÍA DE LA MENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBELOSA DEGENERATIVA AISLADA NO DEMENTES

Carlos G. Abel<sup>1</sup>, Gustavo Stein<sup>1</sup>, Marina Galarregui<sup>1</sup>, Nélica Garretto<sup>1</sup>, Carlos Mangone<sup>2</sup>, Osvaldo Genovese<sup>1</sup>, Ricardo F. Allegri<sup>3</sup>, Roberto E.P. Sica<sup>1</sup>

**RESUMEN** - *Objetivo:* Investigar la hipótesis según la cual, el cerebelo podría participar en las alteraciones de la cognición social (CS). *Método:* Se administraron tests neuropsicológicos generales, de función ejecutiva (FE), de CS que evaluaban la capacidad de inferir el estado mental de otras personas y la escala de Depresión de Beck a 10 pacientes adultos con enfermedad cerebelosa adquirida aislada (GEC) y a 10 controles (GCO) apareados por edad, sexo y educación. Se analizaron los datos mediante ANOVA y correlación. *Resultados:* El GEC obtuvo puntajes significativamente menores ( $p \leq 0,05$ ) que el grupo GCO en tareas de FE (Test de Wisconsin) y preguntas de creencia (PCr) de Teoría de la Mente (ToM). El rendimiento en las preguntas de control (PCo) de ToM fue similar en ambos grupos. El menor rendimiento en las PCr correlacionó significativamente con una menor habilidad conceptual, la severidad de la apatía (NPI) y de la ataxia estática. Las PCo correlacionaron con medidas de atención y de recuerdo diferido libre. *Conclusión:* El cerebelo contribuiría en el monitoreo de la conducta mediante el control de datos multimodales motores, cognitivos y emocionales.

**PALABRAS CLAVE:** cerebelo, degeneración cerebelosa, cognición ejecutiva, cognición social, teoría de la mente.

## Social cognition and theory of mind assessment in non-demented patients with isolated cerebellar degeneration

**ABSTRACT** - *Aim:* To investigate whether the cerebellum could participate in social cognition (SC). *Method:* General neuropsychological tests, executive tests (EF), social cognition tests, which assess the ability to infer other peoples' mental states, and the Beck Depression Inventory were given to 10 non-demented patients with isolated cerebellar degenerative disease, and to 10 healthy controls matched for sex, age, and years of education. ANOVA and correlation coefficients were employed for the statistical analysis. *Results:* Patients within the cerebellar group were significantly impaired ( $p \geq 0.05$ ) in EF test [Wisconsin Card Sorting Test (WCST)] and belief questions (BQ) from Theory of Mind (ToM) tests. Performance in control questions (CQ) from ToM tests was similar for both groups. Lower scores in BQ correlated with a lower conceptual ability, the severity of apathy (NPI) and static ataxia. CQ correlated with measures of attention and free recall. *Conclusion:* The cerebellum may contribute in the control of social behavior through the processing of multimodal data, motor, cognitive and emotional.

**KEY WORDS:** cerebellum, degenerative cerebellar disease, executive cognition, cognition, social cognition, theory of mind.

Aunque el cerebelo ha sido tradicionalmente asociado con el control motor, el hallazgo de trastornos cognitivo-conductuales en sujetos con lesión cerebelosa adquirida<sup>1</sup> y de anomalías estructurales del cerebelo en el autismo<sup>2</sup> y la esquizofrenia<sup>3</sup> generó la hipótesis de la contribución

del cerebelo en las alteraciones conductuales de estas entidades<sup>4</sup>. Las funciones ejecutivas (FE) pueden hallarse alteradas en pacientes enfermedad cerebelosa degenerativa<sup>5</sup>.

Las FE comprenden la formulación de estrategias y planes de acción acordes con la meta propuesta, la

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Departamento de Neurología, Hospital Santojanni, Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup>Departamento de Neurología, Hospital Zubizarretta, Buenos Aires, Argentina.

Recibido 16 Janeiro 2006, recibido na forma final 29 Novembro 2006. Aceito 12 Dezembro 2006.

Dr. Carlos Gustavo Abel - División Neurología / Hospital Ramos Mejía - Urquiza 609 - 1221 Buenos Aires - Argentina. E-mail: dakar58@arnet.com.ar

ejecución del plan, el monitoreo de la conducta, el mantenimiento del plan de acción iniciado y la flexibilidad mental para variarlo frente a contingencias del entorno<sup>6</sup>. Por otro lado, en el autismo, se han descrito alteraciones estructurales del cerebelo y defectos en tareas que miden la cognición social (CS), en particular la capacidad de inferir el estado mental, los sentimientos y pensamientos de otras personas, conocida como "Teoría de la Mente" (ToM)<sup>7</sup>.

En el presente estudio nos propusimos investigar la posible contribución del cerebelo en la CS mediante la comparación del rendimiento en tareas de ToM y su relación con el desempeño en diferentes tareas ejecutivas<sup>8</sup> entre pacientes con enfermedad cerebelosa adquirida aislada (GEC) y sujetos control (GCO).

## MÉTODO

### Sujetos

Se evaluaron 10 pacientes con enfermedad cerebelosa adquirida del adulto restringida al cerebelo (GEC), heredada o no y 10 sujetos control (GCO) apareados por sexo, edad, y educación (Tabla 1). El diagnóstico del GEC se basó en: 1) Ataxia de inicio y curso lentamente progresivos  $\geq 4$  años de evolución, con signo sintomatología restringida exclusivamente al cerebelo, 2) Hipotrofia cerebelosa mediante tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM), sin alteraciones en las restantes estructuras encefálicas.

El estudio fue aprobado por los Comité de Docencia e Investigación y de Bioética del Hospital.

Los criterios de exclusión fueron: edad  $>65$  años,  $<7$  años de educación, presencia de demencia según los criterios del DSM-IV<sup>9</sup>, puntaje  $<26$  en el Mini Mental Status Examination (MMSE)<sup>10</sup>, puntaje  $\geq 19$  en la Escala de Depresión Beck<sup>11</sup>, ausencia de signos de disfunción extracerebelosa autonómica, piramidal, extrapiramidal, neuromuscular, ausencia en la TC o RM de lesiones estructurales extracerebelosas capaces de alterar el rendimiento cognitivo, psicosis preexistente, historia de abuso de drogas o alcohol, antecedentes de traumatismo de cráneo con pérdida de conciencia o de enfermedades sistémicas capaces de afectar el rendimiento intelectual, terapia anticolinérgica.

Todos los casos de GEC estudiados presentaban ataxia leve a predominio de miembros inferiores y estudios de función tiroidea normales. Seis casos tenían antecedentes familiares de ataxia: 2 portadores de atrofia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) y 4 con un patrón hereditario en los que no fue posible identificar al gen responsable. De estos 4 uno presentaba un patrón de tipo autosómico dominante y otros dos eran hermanos con un déficit de vitamina E.

### Examen neurológico

Se emplearon modificaciones de las escalas de

Tabla 1. Datos demográficos.

Datos demográficos	Controles	Cerebelo
Edad	42,6 $\pm$ 7,72	42,7 $\pm$ 11,65
Años de educación	13 $\pm$ 2,66	11 $\pm$ 2,53
Sexo M/F	2/8	4/6
MMSE	29,1 $\pm$ 0,88	27,4 $\pm$ 1,17

Ambos grupos se encuentran apareados por edad, educación y sexo. Se expresa el promedio para años de edad, instrucción escolar formal y MMSE y la frecuencia para sexo. Se fijó un puntaje en el MMSE  $\geq 26$  como criterio de inclusión. MMSE, Mini Mental Status Examination (Mini Examen del Estado mental); M, masculino; F, Femenino.

cuantificación clínica de ataxia de Klockgether<sup>12</sup> y de praxias ideomotoras representativas transitivas para cada mano, de la Escala de Apraxia de Kertesz<sup>13</sup>. A fin de homogeneizar los puntajes de las diferentes escalas motoras, a cada uno de los ítems motores les fue asignado un puntaje desde 0 (normal), hasta 4 (mayor compromiso). El puntaje total, que evalúa la severidad, fue calculado en base a la suma del nivel de compromiso en cada ítem.

### Examen neurooftalmológico

Se evaluaron los movimientos de seguimiento ocular lento y sacádico, el nistagmo optocinético, la presencia de nistagmo espontáneo para cada ojo, asignándose un puntaje de 0 (Ausencia o Normalidad) y de 1 (Presencia o Patología). Los movimientos sacádicos fueron cuantificados según la Escala y Sistema de Estadificación establecida para la Parálisis Supranuclear Progresiva<sup>14</sup>.

### Examen neuropsicológico

**Función ejecutiva y habilidad general** – Se administraron los siguientes tests: MMSE<sup>10</sup>, subítems de la Escala de Inteligencia de Adultos de Wechsler (WAIS)<sup>15</sup>, que incluyeron: Span de Dígitos (SD), ordenamiento de láminas (OL) y Analogías, Trail Making Tests (TMTs) partes A (TMTA) y B (TMTB)<sup>16</sup>, fluencia verbal fonológica (FF) y semántica (FS)<sup>17</sup>, ordenamiento de cartas de Wisconsin (WSCT), utilizándose la versión computarizada del WSCT [WSCT: PAR]<sup>18</sup> y el test de aprendizaje serial auditivo verbal de Rey (RAVLT)<sup>19</sup>.

**Evaluación neuropsiquiátrica** – Se empleó la Escala de Depresión de Beck<sup>11</sup> en ambos grupos. El Inventario Neuropsiquiátrico (NPI)<sup>20</sup>, se administró solo al GEC.

**Teoría de la mente (ToM)** – Se administraron 4 test de ToM de complejidad creciente que miden la habilidad de inferir el estado mental de otra persona: Falsa Creencia de Primer Orden (FC1o), Falsa Creencia de Segundo Orden (FC2o), Test del Falso Paso (FP) y Test de Lectura Mental de la Mirada (LMM).

**Tareas de falsa creencia** – Consistió en la lectura de 3 historias para FC1o<sup>7,21</sup> y 3 historias para FC2o<sup>22</sup> que, permanecieron frente al sujeto para minimizar la demanda mnésica y presentan la siguiente estructura básica: 1) Dos personas se hallan en un mismo lugar; 2) La persona 1

coloca un objeto en un sitio que es visto por la persona 2; 3) La persona 1 deja la escena; 4) La persona 2 cambia el objeto de lugar, presentándose dos variantes según se trate de: a) FC1o: La persona 1 no sabe del cambio, y por lo tanto tiene una falsa creencia acerca de la ubicación del objeto; b) FC2o: La persona 1 espía mientras el objeto es cambiado de lugar, sin que la persona 2 lo advierta, de tal modo que la persona 2 tiene una falsa creencia acerca de la creencia de la persona 1; 5) La persona 1 regresa.

Luego se le realizan al sujeto las siguientes preguntas acerca de la historia – 1) Una pregunta de realidad: ¿donde se halla realmente el objeto? 2) Una pregunta de creencia (ToM) que varia según se trate de: a) FC1o: ¿donde cree que la persona 1 buscara el objeto? Mide la habilidad de representarse y entender que alguien puede tener una creencia distinta de la propia acerca de la ubicación del objeto (falsa creencia). Se adquiere alrededor de los 4 años; b) FC2o: ¿donde cree la persona 2 que la persona 1 buscara el objeto? Mide la habilidad de representarse y entender que alguien puede tener una falsa creencia acerca de la creencia de otra persona. Se adquiere a los 6 años; 3) Una pregunta de memoria: ¿donde fue colocado el objeto al comienzo de la historia?

Test de falso paso – Mide la habilidad para detectar cuando alguien dijo algo sin mala intención pero inapropiado, porque era o podría haber resultado hiriente para otra persona. Esta capacidad se desarrolla entre los 9 y 11 años<sup>23</sup>.

El test consiste en 10 historias mantenidas frente al sujeto, que contienen un FP social y 10 historias control que contienen un conflicto menor que no constituye un FP, agrupadas en orden aleatorio. Para comprender que se produjo un FP, el sujeto debe ser capaz de responder a las siguientes preguntas: 1) Una pregunta de detección de FP: ¿alguien dijo algo que no debió haber dicho? Si el FP es identificado, se formulan dos preguntas más: 2) Preguntas de comprensión del FP; a) ¿quien cometió el FP? b) ¿porqué no debió haber dicho lo que dijo? Mide la habilidad de reconocer que quien cometió el FP, no sabía al momento de cometerlo que no debía haberlo dicho y que no tuvo la intención de incomodar a su oyente; 3) Una pregunta de control para evaluar la comprensión general.

Lectura mental de la mirada – Mide la habilidad de reconocer el estado mental de una persona a través de la expresión de su mirada, aparece alrededor de la adolescencia<sup>24</sup> y hace énfasis en el aspecto visuoperceptivo minimizando la demanda de memoria, de FE y contextual<sup>8,24</sup>. Esta tarea emplea 36 fotografías de rostros de ambos sexos, en blanco y negro, de la misma región ocular. El sujeto debe “leer la mirada” y elegir una de cuatro palabras impresas que representan términos referidos al estado mental, que a su juicio exprese mejor lo que siente la persona fotografiada. Los términos empleados para describir el estado mental eran previamente explicados por el examinador y se encontraban definidos en un glosario disponible si el examinado lo requería. La LMM empleó como tarea de control de tipo visuoperceptivo gnóstico

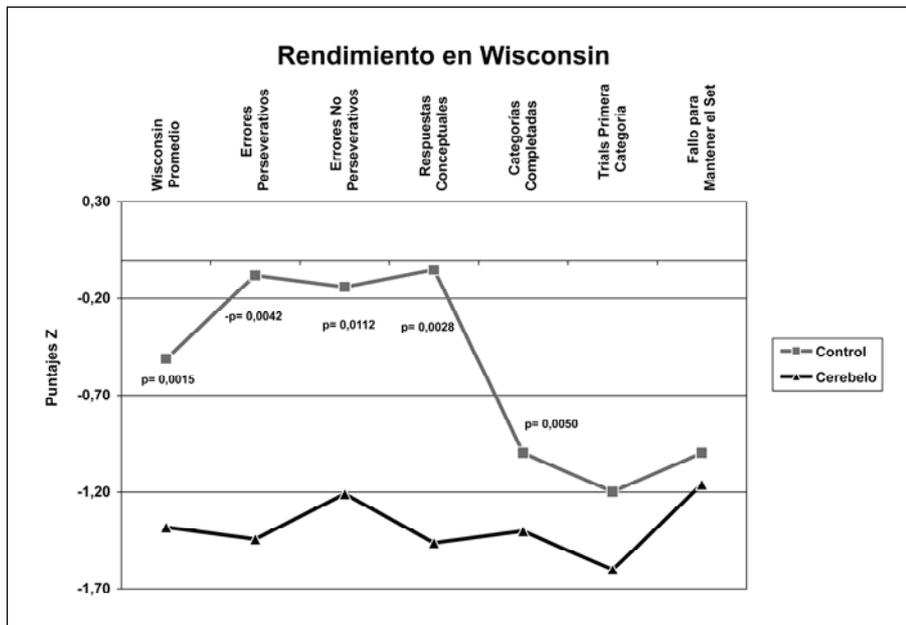


Fig 1. Comparación de los puntajes Z obtenidos en cada uno de los sub ítems del test de Ordenamiento de Cartas de Wisconsin mediante ANOVA. Las diferencias son significativas especialmente para las variables que miden flexibilidad cognitiva o aptitud para variar de estrategia (Errores perseverativos), habilidad conceptual (Respuestas Conceptuales, Categorías Completadas), siendo el rendimiento similar a los controles en la habilidad de mantener la estrategia elegida (Fallo para Mantener el Set).

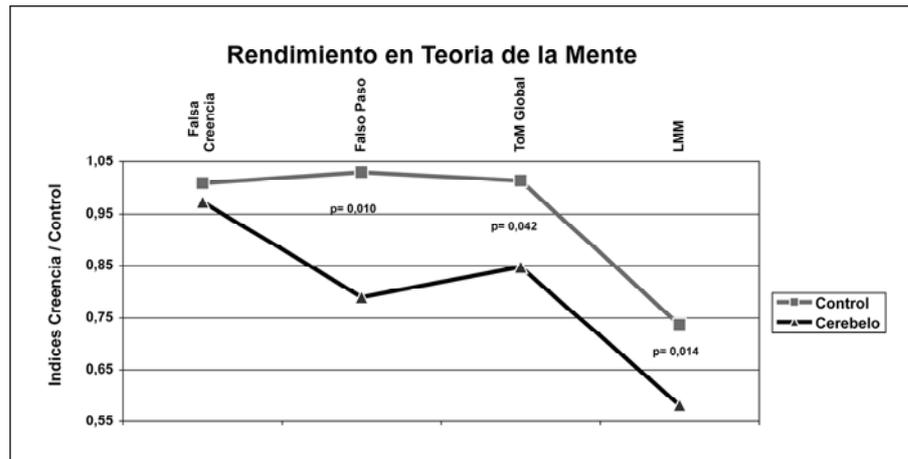


Fig 2. Comparación del rendimiento en pruebas de ToM entre ambos grupos. Se calculó la magnitud de disociación entre preguntas de ToM y preguntas Control, expresado como un índice representado por el cociente entre las respuestas correctas a las preguntas de creencia sobre las respuestas correctas a las preguntas de control, para cada prueba de Tom administrada (Falsa Creencia promedio, Falso Paso y Lectura Mental de la Mirada). La comparación se realizó mediante ANOVA. ToM, teoría de la mente; LMM, lectura mental de la mirada.

facial, la identificación del sexo de la persona de cada fotografía, solo valiéndose de región ocular.

#### Análisis estadístico

Se calcularon los puntajes Z para los tests neuropsicológicos normalizados. Para cada tarea de ToM (FC1o, FC2o, FP y LMM) y para la suma de FC1o, FC2o y FP ("ToM Global") se calculó: 1) La proporción de respuestas correctas sobre el total de respuestas correctas posibles para preguntas de creencia y control. En el caso de las tareas de FC1o y de FC2o las preguntas de control se calcularon mediante la suma de las preguntas de realidad y de memoria. En las historias de FP se calculó además la proporción de respuestas correctas para las preguntas de alguien; 2) La disociación en el rendimiento entre las PCR y las PCo de ToM se expresó como un índice representado por el cociente entre las respuestas correctas a las PCR sobre las respuestas correctas a las PCo, presentando valores entre 0 y 1. Se empleó el análisis de varianza (ANOVA) para la comparación de grupos. Se calcularon los coeficientes de correlación para examinar la relación en el rendimiento entre las tareas de ToM y los diferentes tests cognitivos y medidas conductuales (Beck, NPI).

## RESULTADOS

### Comparación de medias

*Test de ToM (Tabla 2, Fig 2)* – El GEC mostró puntajes significativamente menores para el promedio de PCR y para el índice de disociación ToM / Control respecto del GCO en las tareas de FP y LMM, de mayor complejidad, y en ToM global

No hubo diferencias significativas de rendimiento entre grupos en: 1) las PCo de cualquiera de las tareas de ToM verbal y las de tipo visuoperceptivo de LMM

que requerían el reconocimiento del sexo a través de la mirada, 2) las historias de FP control que contenían un conflicto menor que no constituía FP.

*Función ejecutiva (Tabla 2, Fig 1)* – El GEC mostró compromiso significativo ( $p \geq 0,05$ ) en las siguientes tareas ejecutivas: TMTs, OL, WSCT promedio y además en errores perseverativos y no perseverativos, respuestas conceptuales y categorías alcanzadas del WCST.

*Síntomas neuropsiquiátricos* – La comparación entre grupos de los puntajes totales para la escala de Beck mediante el test de Kolmogorov – Smirnov no mostró diferencias significativas. El NPI alcanzó media de 14,67, siendo la apatía el síntoma más frecuente (33,56%), seguido de la ansiedad (21,44%). La depresión se halló en 11,17%.

### Correlaciones (Tabla 3)

#### Correlaciones de ToM

Con tareas de ToM – El incremento de la disociación o índice entre el rendimiento en PCR y PCo de FC1o correlacionó con menor reconocimiento del estado mental mediante la LMM ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,000$ ).

Con atención y FE – La menor eficiencia para resolver las PCR de las pruebas de ToM correlacionó con: a- GEC: con menor habilidad conceptual medida por los subítems del WCST, de razonamiento (Analogías) y de atención dividida y flexibilidad cognitiva (TMTB), b- GCO: con mayor dificultad en TMB ( $r=0,75$ ,  $p= 0,0328$ ); además un menor índice de

Tabla 2. Rendimiento en tareas de atención, función ejecutiva, razonamiento y cognición social.

Funciones cognitivas	Control		Cerebelo		Comparación	
	Medias	DE	Medias	DE	F	p
<b>Atencion y funcion ejecutiva</b>						
<b>Puntajes Z promedios</b>						
Span de dígitos	-1,71	2,69	-2,00	3,32	0,03	NS
Trail making test A	-1,01	1,50	-7,25	6,26	7,52	<b>0,0145</b>
Trail making test B	-0,90	2,26	-6,89	5,89	7,26	<b>0,0166</b>
Ordenamiento láminas	1,00	1,70	-3,00	2,60	5,62	<b>0,0390</b>
Fluencia fonológica	-0,05	0,83	-0,88	0,89	4,13	NS
Fluencia semántica	-1,28	1,01	-1,66	1,38	0,42	NS
Wisconsin promedio	-0,51	0,19	-1,38	0,60	15,53	<b>0,0015</b>
Errores perseverativos	-0,08	0,38	-1,44	1,06	11,66	<b>0,0042</b>
Errores no perseverativos	-0,14	0,53	-1,21	0,90	8,53	<b>0,0112</b>
Respuestas conceptuales	-0,05	0,34	-1,46	1,05	13,02	<b>0,0028</b>
Categorías completadas	-0,99	0,00	-1,40	0,34	11,08	<b>0,0050</b>
Trials primera categoría	-1,20	0,31	-1,60	0,56	3,12	NS
Fallo para mantener el set	-0,99	0,00	-1,16	0,47	1,00	NS
<b>Razonamiento</b>						
Analogías	0,58	0,64	-1,54	2,17	4,40	NS
<b>Aprendizaje y memoria</b>						
Aprendizaje	-0,62	1,04	-1,58	1,01	2,78	NS
Recuerdo libre	-0,31	1,17	-1,02	1,04	1,36	NS
Reconocimiento	0,63	0,39	0,52	0,37	0,28	NS
<b>TEST de ToM</b>						
Tests de falsa creencia 1o y 2o promedio						
Falsa creencia promedio preguntas de creencia	1,00	0,00	0,85	0,32	2,22	NS
Falsa creencia promedio preguntas de control	0,99	0,03	0,90	0,16	3,16	NS
Falsa creencia índice creencia / control	1,01	0,03	0,97	0,36	0,10	NS
Tests de falso paso						
Falso paso promedio preguntas creencia	0,94	0,08	0,70	0,22	9,89	<b>0,0060</b>
Falso paso promedio preguntas control	0,91	0,06	0,89	0,11	0,23	NS
Falso paso índice creencia / control	1,03	0,00	0,79	0,24	0,83	<b>0,0100</b>
Rendimiento global en tareas de ToM						
ToM promedio del total de preguntas creencia	0,96	0,04	0,82	0,16	8,35	<b>0,0098</b>
ToM promedio del total de preguntas de control	0,94	0,05	0,90	0,12	1,25	NS
ToM índice global creencia / control	1,01	0,03	0,85	0,24	4,78	<b>0,0423</b>
Test de lectura mental de la mirada						
Lectura mental de la mirada: promedio preguntas creencia	0,70	0,05	0,54	0,16	8,77	<b>0,0083</b>
Lectura mental de la mirada: promedio preguntas sexo	0,95	0,03	0,93	0,03	3,03	NS
LMM - índice creencia / control	0,74	0,06	0,58	0,17	7,31	<b>0,0146</b>

Los resultados correspondientes se expresan en media y desvío estandar para cada prueba y por grupo. Las medias están representadas por los puntajes Z promedio en el caso de las pruebas normatizadas, y por los puntajes promedios en el caso de las tareas de ToM. Se compararon las medias obtenidas en cada uno de los tests mediante ANOVA. DE, desvío estandar, ToM, "teoría de la mente"; LMM, lectura mental de la mirada; NS, no significativo.

FP correlaciono con razonamiento ( $r=0,92$ ,  $p=0,0292$ ). Menor rendimiento en las PCo correlacionó con – a) GEC: menor eficiencia de atención, memoria y mantenimiento de la estrategia en curso (Tabla 3); b) GCO: medidas de atención y FE: TMB ( $r=0,81$ ,  $p=0,0147$ ) y Dígitos inversos ( $r=0,78$ ,  $p=0,0369$ ).

Con conducta – El menor desempeño en ToM correlacionó con la severidad de la apatía (NPI).

Con MMSE – El menor desempeño para resolver las PCr de las tareas de FP y ToM Global correlacionó con menores puntajes en el MMSE.

Con ataxia y trastornos oculo-motores – La severidad de la ataxia dinámica de miembros superiores e inferiores correlacionó con dificultad mayor para identificar el sexo a través de la LMM. En cambio, la severidad de la ataxia estática correlacionó con menor detección de FP. Ni la presencia, ni la severidad del trastorno oculomotor, correlacionaron con un menor desempeño en las tareas de ToM.

### Correlaciones de FE (Tabla 3)

Con conducta – La severidad de la apatía (NPI) correlacionó con menor rendimiento en TMTB ( $r=-0,74$ ,  $p=0,0324$ ) y en razonamiento ( $r=-0,96$ ,  $p=0,0001$ ). Mayor puntaje en la Escala de Depresión de Beck correlacionó también con menor capacidad de razonamiento ( $r=-0,75$ ,  $p=0,0290$ ).

Con otros Test de FE – El TMTA correlacionó con fallo para mantener el set ( $r=0,95$ ,  $p=0,0002$ ) y categorías completadas ( $r=0,63$ ,  $p=0,04$ ) del WCST y, usando el test Spearman Rho, con alternancias manuales ( $r=-0,84$ ,  $p=0,0019$ ).

### DISCUSIÓN

De acuerdo con la idea que el cerebelo participa en la cognición, el GEC mostró respecto del GCO un menor rendimiento en FE y en las PCr de las tareas de mayor complejidad de ToM: FP y LMM (Tabla 2). En cambio el desempeño en las PCo de ToM resultó similar al GCO, independientemente de la complejidad de las mismas (Tabla 2). El menor

Tabla 3. Correlaciones entre tareas de ToM, MMSE, cognición ejecutiva, signos motores y conducta en el grupo cerebelo.

Variables	FP Alguien	FP Creencia	FP Control	FP Indice	ToM Global	ToM Control	LMM Creencia	LMM Control	LMM Indice
<b>Motor = Ataxia</b>									
Dinámica MS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<b>p=0.0103*</b>	NS
Dinámica MI	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<b>p=0.0347*</b>	NS
Estática	<b>p=0.035*</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Escala global</b>									
MMSE	NS	<b>p=0.0031</b>	NS	<b>p=0.0030</b>	<b>p=0.0382</b>	NS	NS	NS	NS
<b>Funcion ejecutiva</b>									
TMA	NS	NS	<b>p=0.0039</b>	NS	NS	<b>p=0.0003</b>	NS	NS	NS
TMB	NS	<b>p=0.0219</b>	NS	<b>p=0.0242</b>	NS	NS	NS	NS	NS
Categorías completadas	NS	<b>p=0.0051</b>	NS	NS	<b>p=0.0062</b>	NS	<b>p=0.0330</b>	NS	<b>p=0.0285</b>
Ensayos 1ra categoría	NS	NS	NS	NS	<b>p=0.0347</b>	NS	NS	NS	NS
Fallo para mantener set	NS	NS	<b>p=0.0013</b>	NS	NS	<b>p=0.0000</b>	NS	NS	NS
<b>Memoria</b>									
Dígitos	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<b>p=0.0001*</b>	NS
RLD	NS	NS	NS	<b>p=0.0212</b>	NS	<b>p=0.0407</b>	NS	NS	NS
<b>Razonamiento</b>									
Analogías	<b>p=0.0084</b>	<b>p=0.0003</b>	NS	<b>p=0.0004</b>	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Conducta</b>									
Apatía	<b>p=0.0033</b>	<b>p=0.0035*</b>	NS	<b>p=0.0001*</b>	<b>p=0.0416*</b>	NS	NS	NS	NS

FP Alguien, falso paso promedio de preguntas de alguien de FP creencia; FP Creencia, falso paso promedio de preguntas de creencia de FP creencia; FP Control, falso paso promedio de preguntas de control de FP creencia; FP Indice, índice de preguntas de creencia sobre preguntas de control de FP creencia; ToM Global, promedio de las preguntas de creencia en las tareas de ToM; ToM Control, promedio de las preguntas de control en las tareas de ToM; LMM Creencia, lectura mental de la mirada promedio de preguntas de creencia; LMM Control, lectura mental de la mirada promedio de preguntas de sexo; LMM Indice, lectura mental de la mirada índice de preguntas de creencia sobre preguntas de control; RLD, recuadro libre diferido de la prueba de auditivo-verbal de Rey; MI, miembros inferiores; MS, miembros superiores. Las correlaciones indicadas con \*, son correlaciones negativas.

rendimiento en reconocimiento del estado mental con un buen desempeño en comprensión general generó índices ToM/Control significativamente menores que el GCO. Mientras la menor detección de FP correlacionó con menor eficiencia en razonamiento verbal y en FE (TMB), el menor rendimiento en las PCo correlacionó con una menor eficiencia en tareas sensibles a la atención (Tabla 3).

Ciertas observaciones sugieren un déficit perceptivo en el GEC por lo que la demanda ejecutiva y de comprensión lectora no explican por sí solas el bajo rendimiento en FP: 1) el menor rendimiento en la tarea de LMM, de tipo visuoperceptivo, con mínima demanda contextual y ejecutiva, con desempeño apropiado y similar al GCO en la tarea gnósica facial de control de reconocimiento del sexo a través de la mirada, 2) menor rendimiento aun en la pregunta con énfasis en el aspecto perceptivo de detección de FP que minimiza la demanda ejecutiva: "¿Alguien cometió un FP? (Tabla 2) y 3) correlación positiva entre el menor rendimiento en una tarea de ToM visuoperceptiva (LMM), con una tarea de ToM verbal (FC1o).

Sin embargo, la participación de un componente conceptual para resolver las tareas de ToM es sugerida por las marcadas y significativas correlaciones entre la menor eficiencia para inferir el estado mental de una persona a través del FP y de la LMM en el GEC (Tabla 3) con las medidas de habilidad conceptual del WCST y con el razonamiento verbal. Por otro lado, los síntomas depresivos no correlacionaron con las tareas de ToM. En cambio la severidad de la apatía correlacionó con PCr de FP (Tabla 3).

Los hallazgos previamente descritos en el GEC, sugieren que: 1) el bajo rendimiento en ToM no fue influido en forma relevante por los trastornos de atención, memoria y/o la presencia de síntomas depresivos que eventualmente pudieran haber afectado a este grupo de pacientes, 2) el menor rendimiento en ToM podría deberse a una menor eficiencia conceptual para percibir las señales sociales relevantes del contexto o del rostro, integrarlas apropiadamente y generar un plan de acción acorde a la meta. Esto generaría un defecto en la predicción del impacto emocional que nuestras acciones pueden producir en otra persona. El GEC mostró también una reducción significativa del rendimiento en pruebas de FE que exploran la flexibilidad cognitiva reactiva manifestada por la aptitud de variar una determinada conducta ante contingencias del entorno, con independencia de la demanda motora inherente a

las mismas (WCST y TMTB) (Tabla 2).

El análisis del WCST (Tabla 2, Fig 1) mostró un desempeño significativamente menor en el GEC en: 1) habilidad conceptual medida por el número de categorías completadas y respuestas conceptuales, 2) mantenimiento de la estrategia elegida medida por el número de errores no perseverativos y 3) la flexibilidad cognitiva o aptitud para variar de estrategia elegida medida por el número de errores perseverativos. Este patrón de tipo prefrontal<sup>25</sup> es apoyado por estudios funcionales, que muestran que la ejecución del WCST activa una red neural extensa que incluye la corteza prefrontal y estructuras subcorticales, incluido el cerebelo<sup>26</sup>. La disrupción de circuitos recíprocos entre el cerebelo y la corteza prefrontal generaría una dificultad en el anticipo e integración de la información relevante con imprecisión en la generación de estrategias, planificación y organización lógico temporal de los planes de acción apropiados a la meta y al entorno social y una dificultad para mantener y/o variar la rutina conductual en curso, con inflexibilidad mental y pobre adaptación a las contingencias<sup>27</sup>.

La falta de correlación de la FE (WCST) con la severidad de la ataxia o con las medidas de conducta (Escala de Beck y NPI) sugiere que, el compromiso durante las tareas de FE no resultó influenciado por el trastorno motor elemental y/o por el estado afectivo de los pacientes.

El rendimiento significativamente menor del GEC durante el TMTA (Tabla 2) correlacionó con fallo para mantener el criterio del WCST y secuencias manuales alternas, sugiriendo que la disfunción cerebelosa pudiera afectar mecanismos de mantenimiento de la atención y/o de secuenciación de eventos. El cerebelo coordinaría, mediante conexiones recíprocas con la corteza prefrontal dorsolateral<sup>28,29</sup>, la dirección de la atención selectiva para poder alcanzar el objetivo planteado por la corteza prefrontal<sup>2</sup>.

En el aspecto motor resultó llamativa la correlación entre la severidad de la ataxia dinámica y la menor eficiencia en PCo para reconocer el sexo a través de la LMM. Paradójicamente, la severidad de la ataxia estática correlacionó con una menor detección de FP. Una posible explicación es el tipo de conexiones que unen la regiones del neocerebelo y paravermiana con áreas de corteza asociativa inferotemporal, particularmente el banco inferior del surco temporal superior relacionado con el reconocimiento de los atributos de identidad. En cambio la ataxia estática se produce por disfunción

del vermis con conexiones reciprocas de regiones paralímbicas que pueden explicar la relación entre esta y la CS.

El procesamiento de la cognición ejecutiva y social, probablemente se deba a diferentes redes neurales que interactúan entre sí<sup>29</sup>. Esta observación concuerda con: 1) estudios funcionales que muestran la activación de la corteza prefrontal lateral durante la ejecución del WCST<sup>25</sup> y de la corteza prefrontal medial durante las tareas de ToM<sup>30</sup>; 2) estudios clínicos que describen disociación entre la cognición ejecutiva y la CS en casos de daño de la región fronto orbital<sup>31</sup>. Sin embargo, la relación demostrada en el desarrollo, entre la adquisición de la ToM, y los procesos ejecutivos de autocontrol inhibitorio, deja abierto el debate en que medida la disfunción ejecutiva en pacientes con lesiones neurológicas, que pueden afectar diferentes redes neurales, podría contribuir al compromiso del rendimiento en ToM.

Cabe, sin embargo, señalar que las limitaciones potenciales de nuestra investigación son: la escasez de la muestra y la posible heterogeneidad causal de la patología en estudio amplificado al emplear casos con y sin antecedentes familiares. Lamentablemente este ha representado el escollo que han hallado estudios previos sobre cognición y enfermedad cerebelosa degenerativa, y que aun sigue vigente. No solo el progreso en el conocimiento de la biología molecular de las ataxias hereditarias ha permitido identificar una variada heterogeneidad genética, sino que en algunos casos de atrofia cerebelosa idiopática de comienzo tardío (ILOCA), puede hallarse una causa genética. Esto ocurrió, en un caso de nuestra serie, portador de un SCA2. El rendimiento marcado y significativamente menor del GEC respecto del GCO apareado por las variables demográficas sexo, edad y educación observado en las tareas de ToM y de FE (Tabla 2) sugeriría pues, que la disfunción cerebelosa, pueda participar en la fisiopatogenia de los trastornos descritos independientemente de la etiología subyacente (Tabla 2).

En conclusión, los déficits observados en GEC por la disrupción de circuitos cerebro-cerebelosos reduciría la eficiencia en la percepción y/o procesamiento de las señales del entorno social para generar una conducta adaptativa<sup>4</sup>. Esta estimación dinámica del estado mental del cerebelo, sobre la eficiencia con la que otras estructuras del cerebro realizan sus tareas<sup>32,33</sup>, se ejercería mediante la adquisición, integración, monitoreo y supervisión de datos multimodales relevantes de tipo sensitivo

motores, afectivos y cognitivos, informando acerca de que hacer y cuando hacerlo mediante la detección y predicción de errores de las secuencias conductuales, anticipación y corrección de los desacoples entre la intención de una acción y la percepción del resultado de la misma sobre el entorno, permitiendo una respuesta conductual fluente y apropiada a la meta fijada y al contexto<sup>1,4</sup>. Este comportamiento adaptativo requiere de un apropiado control de la FE y la CS que incluyen redes neurales interconectadas con componentes corticales y subcorticales. Las conexiones reciprocas entre el cerebelo y las cortezas asociativas prefrontal, parietal posterior, temporal superior y paralímbica<sup>5</sup> proveen el sustrato anatómico a través del cual el cerebelo modularía el comportamiento adaptativo<sup>34</sup>. El conocimiento del amplio repertorio de las funciones supervisadas por el cerebelo es de relevancia clínica para permitir un manejo integral del paciente y una reevaluación del papel del cerebelo en manifestaciones neuropsiquiátricas.

## REFERENCIAS

- Schmahmann J, Sherman J. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;121:561-579.
- Courchesne E, Akshoomoff N, Townsend J, Saitoh O. A model system for the study of attention and the cerebellum: infantile autism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;44(Suppl):315-325.
- Weinberger D, Kleinman J, Luchins D, Bigelow L, Wyatt R. Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *Am J Psychiatry* 1980;137:359-361.
- Andreasen N, Paradiso S, O'Leary D. Cognitive dysmetria as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998;24:203-218.
- Schmahmann J, Pandya D. The cerebrotocerebellar system. In Schmahmann J (Ed). *The cerebellum and cognition*. New York: International Review of Neurobiology 1997;41:31-60.
- Lezak M. The problems of assessing executive functions. *Int J Psychol* 1982;17:281-297.
- Baron-Cohen S, Leslie A, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 1985;21:37-46.
- Ozonoff S, Pennington B, Rogers S. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32:1081-1105.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive status of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
- Klockgether T, Schroth G, Diener H, Dichgans J. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neuro Neurol Psychiatry* 1990;53:297-305.
- Kertesz A, Ferro J. Lesion size and location in ideomotor apraxia. *Brain* 1984;107:921-933.
- Globe L and The Medical Advisory Board Of the Society for Progressive Supranuclear Palsy: a clinical rating scale and system staging for PSP. *Neurology* 1997;48(Suppl):A326.
- Wechsler D. *The Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York: The Psychological Corporation, 1955
- Tombaugh T, Rees L, McIntyre N. Normative data for the Trail Making Test. In Spreen O, Strauss E (Eds). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. New York: Oxford

- University Press, 1998:539-542.
17. Tombaugh T, Kozak J, Rees L. Normative data for the controlled oral word association test. In Spreen O, Strauss E (Eds). A compendium of neuropsychological test: administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press, 1998:453-457.
  18. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL, 1981.
  19. Geffen G, Moar K, O'Hanton A, Clark C, Geffen L. Performance measures of 16- to 86-year-old males and females on the auditory verbal learning test. *Clin Neuropsychol* 1990;4:45-63.
  20. Cummings J, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi D, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
  21. Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 1983;13:103-128.
  22. Stone V, Baron-Cohen S, Knight R. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 1998;10:640-656.
  23. Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1999;29:407-418.
  24. Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38:813-822.
  25. Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin Card Sorting Revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Neurosci* 2001;21:7733-7741.
  26. Berman K, Ostrem J, Randolph C, et al. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia*. 1995; 33:1027-1047.
  27. Abel C, Stein G, Pereyra S, et al. Evaluación cognitiva en 12 pacientes con enfermedad cerebelosa degenerativa pura. *Rev Neurol* 2005;40: 465-472.
  28. Schmahmann J. An emerging concept: the cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol* 1991;48:1178-1187.
  29. Allen G, Buxton R, Wong E, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 1997; 275:1940-1943.
  30. Baron-Cohen S, Ring H, Wheelwright S, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999;11:1891-1898.
  31. Damasio A, Tranel D, Damasio H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond automatically to social stimuli. *Behav Brain Res* 1990;41:81.
  32. Bower J. Control of sensory data acquisition. In Schmahmann J (Ed). *The cerebellum and cognition*. New York: International Review of Neurobiology 1997;41:489-513.
  33. Paulin M. Neural representations of moving systems. In Schmahmann J (Ed). *The cerebellum and cognition*. New York: International Review of Neurobiology 1997;41:515-533.
  34. Middleton F, Strick P. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994;266: 458-461.