

## CEREBELUL ȘI FUNCȚIILE PSIHOEMOȚIONALE

Anatolii Litovcenco

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe a Moldovei*

Cu mai bine de două secole în urmă Franz Joseph Gall (1758-1828) afirma că cerebelul este sediul principal al emoțiilor erotice; abia în anii '40-50 ai secolului XX au apărut primele lucrări dedicate rolului cerebelului în funcțiile psihoemoționale [1, 28].

Tulburările psihoemoționale la bolnavii cu afecțiuni cerebeloase erau apreciate multă vreme ca fiind dependente de leziunile extracerebeloase sau ca o expresie funcțională a deficitului motor. Ulterior au fost efectuate diferite investigații neurofiziologice, patomorfologice și cu aplicarea metodelor de neurovizualizare, care au făcut posibilă depistarea zonelor funcționale active ale cerebelului implicate în realizarea diferitor procese psihoemoționale [18; 25]. Au fost evidențiate conexiunile cerebelului cu sistemul limbic și diferite zone ale cortexului cerebral [6; 21]. Majoritatea autorilor au demonstrat rolul vermisului în reglarea emoțiilor și presupun că el în asociere cu nucleul fastigial și lobulul floculonodular reprezintă de fapt o continuare a circuitului Papez [15]. Vermisul este numit *limbic cerebellum* [32]. Conexiunile strânse între cerebel și sistemul limbic au fost demonstrate pe cale experimentală: la iritarea structurilor cerebeloase apărea o hipersincronizare a activității neuronale în hipocamp, amigdală și lobii temporali [34]; la iritarea hipocampului apăreau potențiale evocate în scoarța și nucleele cerebeloase [37]; în afectarea cerebelului apărea o modificare patologică a activității amigdalei [24].

Cele mai pronunțate modificări ale sferei psihoemoționale apăreau în lezarea vermisului [7]. Stimularea vermisului prin intermediul electrozilor implantați la bolnavii cu dereglări psihoemoționale provoca efecte sedative pronunțate – agresivitatea, depresia, fobiile considerabil diminuau, se ameliora dispoziția și această stare se menținea câteva zile sau chiar săptămâni după stimulare [3].

Iritarea cu curent electric a nodulusului cerebelar declanșa la animale reacții de furie. La o stimulare moderată animalele luau o poziție agresivă, pupilele se lărgeau, apărea tahicardia sau bradicardia, asociate cu mărirea aproape de două ori a amplitudinii ritmului teta în hipocamp [35]. Analiza rezultatelor obținute de diferiți autori confirmă rolul principal al substanței cenușii centrale mezencefalice, alături de hipotalamusul ventromedial, în realizarea fenomenelor descrise mai sus la stimularea structurilor cerebelare, deoarece după lezarea substanței cenușii centrale iritarea hipotalamusului nu mai provoca reacții de furie [36]. Structurile cerebelare (în special partea medială a nucleilor fastigiali și nodulusul) și hipotalamice au interacțiuni funcționale strânse în realizarea reacțiilor emoționale de furie și agresivitate. În experiențe s-a demonstrat că la iritarea ușoară cu curent electric a hipotalamusului ventromedial apar reacții emoționale slab pronunțate. Dacă la aceste animale pe fundalul dat se adaugă o stimulare ușoară a nodulusului, atunci reacțiile emoțional-comportamentale se amplifică esențial cu apariția furiei și agresivității. Totodată distrugerea porțiunilor mediale ale substanței cenușii centrale mezencefalice diminuează considerabil reacțiile de furie și agresivitate provocate de iritarea nodulusului sau porțiunilor mediale ale nucleilor fastigiali [34].

În experiențe pe animale au fost depistate și structurile cerebelare, a căror iritare provoacă reacții de frică. La bolnavii cu atacuri de panică aplicarea metodelor moderne de neurovizualizare a evidențiat un nivel înalt de metabolism al glucozei în amigdală, hipocamp, talamus, punte (regiunile caudale), medulă și cerebel [23]. S-a stabilit o participare importantă a vermisului și nucleilor interpositus în realizarea reacțiilor condiționate cu componente de frică [10]. Dereglările emoționale sunt explicate prin afectarea conexiunilor neuronale, în care un rol deosebit îi revine vermisului – leziunile vermisului și structurilor paravermale produc disfuncții de comportament, stări de panică și anxietate, agresivitate [25,26]. S-a demonstrat că în formarea reflexelor condiționate cu component de emoții negative, frică are loc modificarea stării funcționale a neuronilor vermisului cerebelos [22].

Cele mai evidente reacții de frică s-au produs la iritarea uvulei și părților laterale ale nucleilor fastigiali [34]. O stimulare moderată a acestor structuri provoca la animale ( iepuri, pisici) o stare de neliniște sau imobilizare parțială în asociere cu mărirea pupilelor, piloerecție, dereglarea ritmului respirator și contracțiilor cardiace, intensificarea ritmului teta în hipocamp și desincronizare la nivelul neocortexului. Iritarea concomitentă a hipotalamusului posterior (implicat în realizarea reacțiilor de frică) și structurilor cerebelare (uvula, părțile laterale ale nucleilor fastigiali) provoacă apariția stărilor de frică cu semne vegetative caracteristice acesteia. Important este că reacțiile vegetativ-emoționale au fost obținute la iritarea electrică cu stimuli de intensitate minimală, a căror aplicare în stimularea izolată a structurilor date nu provoacă apariția reacțiilor de frică. Lezarea la animale a porțiunilor laterale ale substanței cenușii centrale mezencefalice conduce la dispariția reacțiilor de frică provocate de iritarea hipotalamusului posterior și/sau de iritarea uvulei și porțiunilor laterale ale nucleilor fastigiali. Se presupune că interacțiunea cerebelului cu structurile hipotalamusului, hipocampului, amigdalei, nucleului caudat și altor structuri cerebrale în formarea reacțiilor de frică se realizează în final prin substanța cenușie centrală mezencefalică [10; 21].

S-a demonstrat că cerebelul, alături de lobul frontal și ganglionii bazali, participă la mecanismele de formare a depresiei [2; 29]. Studiarea persoanelor cu modelarea diferitor stări emoționale a evidențiat că dispoziția proastă corelează cu activarea sistemului limbic și emisferelor cerebeloase [19]. Alți autori, de asemenea, au observat că anume dispoziția proastă, dar nu cea ridicată (euforia) provoacă creșterea activității în regiunea anterioară a vermisului [9]. La pacienții cu depresie s-a evidențiat o diminuare considerabilă a hemocirculației în cerebel și talamus, o creștere a indicilor hemocirculatori în vermis [8].

S-au depistat corelații între nivelul de depresie și gradul de afectare degenerativă a cerebelului. Studiarea bolnavilor cu afecțiuni bipolare afective a evidențiat semne de atrofie cerebeloasă, modificări ale volumului vermisului [15]. Alți autori au depistat semne de atrofie cerebelară la pacienții cu tulburări bipolare legate de vârstă – gradul de atrofie era semnificativ mai pronunțat după vârsta de 50 de ani [33]. Semnele de atrofie cerebeloasă la acești pacienți sunt asociate cu tratamentul antidepressiv masiv de lungă durată, însă inefficient [13].

S-a observat o corelare între frecvența acceselor de manie și gradul de atrofie a vermisului – cu cât mai frecvente sunt accesesele, cu atât mai pronunțată este atrofia [13].

Pe lângă existența în cerebel a zonelor emoționale, au fost depistate și zone antiemoționale, a căror stimulare diminuea sau inhiba reacțiile emoționale, apărute la iritarea atât a structurilor cerebelare emoționale, cât și la iritarea altor structuri cerebrale. Experiențele pe animale (maimuțe, pisici) au evidențiat diminuarea comportamentului agresiv după lezarea selectivă a unor structuri cerebeloase [17]. Se presupune că cerebelul participă în modularea expresiilor emoționale, iar în cazurile de deconectare a circuitelor neuronale cerebel-sistem limbic-cortex cerebral pot apărea fenomene de pierdere a controlului asupra expresiilor emoționale (de exemplu, în caz de afectare a vermisului au fost prezente strigăte exagerate involuntare și necontrolate) [16]. S-a demonstrat că comportamentul impulsiv este asociat cu modificarea activității nucleelor cerebelare și conexiunilor cerebelo-talamo-corticale.

Cele mai importante zone antiemoționale cerebelare depistate la animale în condiții de experiment sunt culmenul, pyramisul, lobulusul paramedianus. Pe fundalul reacțiilor emoționale pronunțate apărute la iritarea structurilor hipotalamice și cerebelare aplicarea adăugătoare a stimulării zonelor antiemoționale conduce la dispariția imediată a manifestărilor de frică, furie sau agresivitate. Aceste date demonstrează convingător că cerebelul, alături de alte structuri cerebrale, participă la mecanismele complexe de inițiere, manifestare și inhibare a reacțiilor emoționale comportamentale.

Participarea cerebelului în reglarea emoțiilor se poate înțelege mai profund pornind de la existența sistemelor emoționale evolutive mai „vechi” (emoții primitive, plăcerea sexuală, frica etc.) și sistemelor mai „tinere” (emoții cu funcții adaptive – altruism, fericire, aprecieri estetice) [30]. Respectiv, structurile subcorticale, limbice sunt în conexiune cu emoțiile mai primitive, iar cortexul prefrontal – cu emoțiile apărute mai târziu. În acest sens, s-a presupus că vermisul cerebelar este implicat preponderent în realizarea emoțiilor „primitive”, iar emisferile cerebeloase – în emoțiile legate de funcțiile psihice superioare [25;26].

S-a demonstrat că cerebelul joacă un rol important în realizarea reacțiilor stresogene [5; 38]. Au fost depistate unele particularități importante referitoare la sensibilitatea selectivă a neuronilor vermisului către glucocorticoizi [8]. Cerebelul participă la mecanismele de memorare realizate în condiții de tensionare psihoemoțională [20]. Pe cale experimentală s-a demonstrat participarea cerebelului la realizarea fenomenelor de stresoreactivitate și stresorezistență [38]. Aplicând metoda de extirpare, s-a evidențiat rolul vermisului, nucleelor fastigiale și cerebelului în întregime în modularea reacțiilor vegeto-viscerale în condiții de stres experimental. În timpul treningului biofeedback de relaxare are loc creșterea activității vermisului cerebelos [4]. S-a evidențiat și o legătură funcțională strânsă între activarea emisferelor cerebelare și potențialele cutanate simpatice evocate. În alte studii de asemenea, s-a demonstrat legătura stării funcționale a cerebelului (emisferei și vermisului) cu nivelul tensiunii arteriale sistemice și ritmul cardiac, ceea ce confirmă ideea implicării cerebelului în reglarea sistemului nervos vegetativ, în special activității simpatice și funcțiilor psihovegetative [4]. Investigațiile recente au evidențiat rolul cerebelului în procesul de transformare a stărilor emoționale în răspunsuri vegetative și motorii [21].

Aplicarea metodelor de neurovizualizare a evidențiat că activitatea neuronală a cerebelului este asociată cu gradul de expresie a emoțiilor [11]. Cerebelul participă la convergența fluxurilor informaționale și posibil joacă rolul unui peismaker în

procesul de menținere a nivelului optimal al motivației și sferei psihoemoționale [26]. Rolul cerebelului în realizarea emoțiilor pozitive și negative nu este clar, posibil că au importanță procesele atrofile cerebelare legate de vârstă, care conduc la reducerea influențelor inhibitoare asupra regiunilor prefrontale [31].

Influența cerebelului asupra funcțiilor psihoemoționale are loc și prin intermediul neuromediatorilor și neuromodulatorilor. Peptida cerebelina, depistată la sfârșitul secolului XX, are proprietatea de a stimula axa hipotalamo-hipofizaro-adrenală cu creșterea cantității de cortizol [12], care la rândul său are o importanță mare în manifestarea anxietății și depresiei. S-a stabilit că fibrele nervoase care emerg din cerebel spre trunchiul cerebral sunt capabile să stimuleze eliberarea dopaminei și noradrenalinei în substanța neagră și *locus coeruleus* [27].

Vermisul are proiecții către aria tegmentală ventrală, ceea ce creează premisa pentru influență modulatorie asupra ariilor mesolimbice prin fibrele dopaminergice [28]; la electrostimularea vermisului cerebelar are loc sporirea metabolică dopaminergică în nucleul acumbens și creșterea metaboliților dopaminei (acidul homovanilinic) în lichidul cefalorahidian; stimularea electrică a celulelor Purkinje din cortexul cerebelar conduce la efecte modulatorii ale activității dopaminergice ale cortexului prefrontal [14].

În baza rezultatelor obținute în condiții clinice și experimentale se recunoaște participarea cerebelului la realizarea mecanismelor neurofiziologice ale emoțiilor la diferite nivele – diencefalic (hipotalamus etc.), limbic (hipocamp, amigdala, ariile septale etc.), subcortical și neocortical.

### Bibliografie

1. Anand B.K., Malhorta C.L., Singh B., Dua S. Cerebellar projections to the limbic system // J. Neurophysiol. 1959; 22: 451-458.
2. Beyer J.L., Krishnan K.R. Volumetric brain imaging findings in mood disorders // Bipolar. Disord. 2002; 4(2): 89-104.
3. Cooper I.S., Amin I., Gilman S. et.al. The effect of varying frequency of cerebellar stimulation upon epilepsy. In.: The cerebellum, epilepsy and behavior. N.Y. Plenum Press. 1974; 245-256.
4. Critchley H.D., Melmed R.N., Mathias C.J., Dolan R.J. Brain activity during biofeedback relaxation: a functional neuroimaging investigation // Brain. 2001; 124(5): 1003-1012.
5. Driessen M., Beblo T., Mertens M., Piefke M., Rullkoetter N., Silva-Saavedra A., Reddemann L., Rau H., Markowitsch H.J., Wulff H., Lange W., Woermann F.G. Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder // Biol. Psychiatry. 2004; 55(6): 603-611.
6. Dum R.P., Strick P.L. An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex // J. Neurophysiol. 2003; 89(1): 634-639.
7. Kim S.G., Ugurbil K., Strick P.L. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing // Science. 1994; 265: 949-951.
8. Konarski J.Z., McIntyre R.S., Grupp L.A., Kennedy S.H. Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? // J. Psychiatry. Neurosci. 2005; 30(3): 178-186.
9. Lane R.D., Reiman E.M., Ahern G.L., Scwarty G.E., Davidson R.J. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness and disgust // Am. J. Psychiatry. 1997; 154(7): 926-933.
10. Leaton R. Fear and the cerebellum // Mol. Psychiatry. 2003; 8(5): 461-462.
11. Liotti M., Mayberg H.S., Brannan S.K., McGinnis S., Jerabek P., Fox P.T. Differential

12. limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders // *Biol. Psychiatry*. 2000; 48: 30-42.
13. *Mazzocchi G., Andreis P.G., De Caro R., Aragona F., Gottardo L., Nussdorfer G.G.* Cerebellin enhances in vitro secretory activity of human adrenal gland // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 632-635.
14. *Mills N.P., DelBello M.P., Adler C.M.* MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry*. 2005; 162(8): 1530-1532.
15. *Mittleman G., Goldowity D., Heck D.H.* Cerebellar modulation of frontal cortex dopamine efflux in mice: relevance to autism and schizyphrenia // *Synapse*. 2008; 62: 544-550.
16. *Neil P., Mills N.P., DelBello M.P., Caleb M., Adler C.M., Strakowski S.M.* MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry*. 2005; 162: 1530-1533.
17. *Parvizi J., Joseph J., Press D.Z., Schmahmann J.D.* Pathological laughter and crying in patients with multiple system atrophy-cerebellar type // *Mov. Disord.* 2007; 22: 798-803.
18. *Peters M., Monjan A.A.* Behavior after cerebellar lesions in cats and monkeys // *Physiol. Behav.* 1971; 6: 205-206.
19. *Ravizza S.M., McCormick C.A., Schlerf J.E., Justus T., Ivry R.B., Fiez J.A.* Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory // *Brain*. 2006; 129: 306-320.
20. *Reiman E.M., Lane R.D., Ahern G.L., Schwartz G.E., Davidson R.J.* Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion // *Am. J. Psychiatry*. 1997; 154(7): 918-925.
21. *Sacchetti B., Baldi E., Strata P., Lorenzini C.A., Bucherelli C.* Cerebellar role in fear-conditioning consolidation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99(12): 8406-8411.
22. *Sacchetti B., Scelfo B., Strata P.* Cerebellum and emotional behavior // *Neuroscience*. 2009; 2: 263-269.
23. *Sacchetti B., Scelfo B., Tempia F., Strata P.* Long-term synaptic changes induced in the cerebellar cortex by fear conditioning // *Neuron*. 2004; 42: 973-982.
24. *Sakai Y., Kumano H., Nishikawa M., Sakano Y., Kaiya H., Imabayashi E., Ohnishi T., Matsuda H., Yasuda A., Sato A., Diksic M., Kuboki T.* Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder // *Neuroreport*. 2005; 16(9): 927-931.
25. *Scelfo B., Sachetti B., Strata P.* Learning-related long-term potentiation of inhibitory synapses in the cerebellar cortex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; Jan. 15; 105(2): 769-774.
26. *Schmahmann J.D., Caplan D.* Cognition, emotion and the cerebellum // *Brain*. 2006; 129: 290-292.
27. *Schmahmann J.D., Weilburg J.B., Sherman J.C.* The neuropsychiatry of the cerebellum – insights from the clinic // *Cerebellum*. 2007; 6: 254-267.
28. *Schutter D.J.L.G., Van Honk J.* The cerebellum on the rise of human emotion // *Cerebellum*. 2005; 4: 290-294.
29. *Snider R.S., Maiti A.* Cerebellar contributions to the Papez circuit // *J. Neurosci. Res.* 1976; 2(2): 133-136.
30. *Soares J.C., Mann J.J.* The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies // *Biol. Psychiatry*. 1997; 41(1): 86-106.
31. *Stevens A., Price J.* *Evolutionary psychiatry a new beginning.* London. 1996.
32. *Tessitore A., Hariri A.R., Fera F., Smith W.G., Das S.* Functional changes in the activity of brain regions underlying emotion processing in the elderly // *Psych. Res.* 2005; 139(1): 9-18.
33. *Timmann D., Daum I.* Cerebellar contributions to cognitive functions: a pregress report after two decaders of research // *Cerebellum*. 2007; 6(3): 159-162.

34. *Yates W.R., Jacoby C.G., Andreasen N.C.* Cerebellar atrophy in schizophrenia and affective disorder // *Am. J. Psychiatry.* 1987; 144(4): 465-467.
35. *Бекая Г.Л.* Мозжечковый контроль интегративной деятельности. Дисс. д.б.н. Ереван. 1990.
36. *Бекая Г.Л., Берадзе Г.Г.* Влияние повреждения мозжечка в цикле бодрствования-сон кошек // Тез. Всесоюзн. Научн. Конф. «Актуальные вопросы физиологии и патологии сна». М. 1985. 17-18.
37. *Бекая Г.Л., Берадзе Г.Г., Джанашия Т.К.* Мозжечково-гипокампаальные взаимоотношения. // В сб.: *Совр. предст. о функц. мозжечка.* Ереван. 1984; 257-265.
38. *Фанарджян В.В.* О нейронной организации систем мозжечка. Л. «Наука». 1975.
39. *Штирбу Е.И., Павалюк П.П., Робу А.И., Корлэтяну А.Н., Спиавченко Л.Л., Строкова В.Н., Вармарь Г.И.* Влияние мозжечка на развитие стресса // В кн: *Мозжечок и структуры ствола мозга.* Ереван. 1995; 201-207.