

Perfil neuropsicológico asociado a la Malformación de Chiari tipo I: implicaciones del cerebelo en el funcionamiento cognitivo

Maitane García Martín

Director:

Dr. Imanol Amayra Caro



Neuro-e-Motion

Equipo de Investigación sobre aspectos Neuropsicológicos
y Psicosociales de las Enfermedades Raras

Doctorado en Psicología
Departamento de Personalidad, Evaluación
y Tratamientos Psicológicos
Facultad de Psicología y Educación
Universidad de Deusto



Deusto

Universidad de Deusto
Deustuko Unibertsitatea
University of Deusto

Facultad de Psicología y Educación

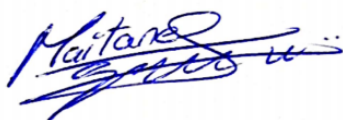
Programa de Doctorado en Psicología

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos

Perfil neuropsicológico asociado a la Malformación de Chiari tipo I: implicaciones del cerebelo en el funcionamiento cognitivo

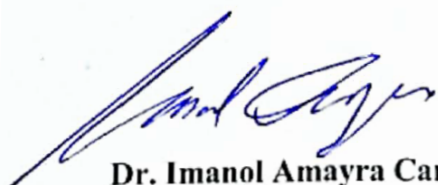
Tesis doctoral presentada por Maitane García Martín,
para obtener el título de Doctora por la Universidad de Deusto
de acuerdo a los requisitos del título de Doctorado Internacional

Doctoranda



Maitane García Martín

Director



Dr. Imanol Amayra Caro

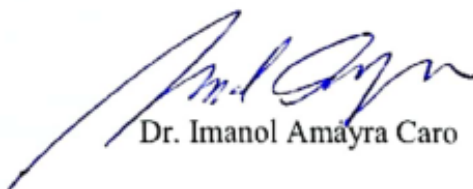
Bilbao, septiembre 2020

Esta tesis se ha desarrollado en el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion (Equipo de Investigación sobre aspectos Neuropsicológicos y Psicosociales de las Enfermedades Raras), perteneciente al Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, Facultad de Psicología y Educación, Universidad de Deusto. El Equipo Neuro-e-Motion ha sido reconocido por el Gobierno Vasco (Categoría B).

Este proyecto, tal y como se hace constar en cada uno de los estudios incluidos, ha recibido financiación por parte del Departamento de Educación del Gobierno Vasco bajo el “Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor” [PRE_2016_1_0099 a Maitane García Martín].

El Dr. Imanol Amayra Caro, Catedrático de la Universidad de Deusto, director del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos y director de esta tesis, certifica que la tesis titulada **“Perfil neuropsicológico asociado a la Malformación de Chiari tipo I: implicaciones del cerebelo en el funcionamiento cognitivo”** representa un trabajo de investigación original, el cual es presentado por Maitane García Martín para obtener el título de Doctora.

Director



Dr. Imanol Amayra Caro

Bilbao, septiembre 2020

Agradecimientos,

A Imanol, no solo por ser un gran director de tesis sino por todo tu apoyo durante esta etapa en el mundo de la investigación. Gracias por confiar siempre en mi trabajo, por valorarlo y por darme la autonomía que tanto aprecio en cada paso. Aunque ha pasado el tiempo, aún recuerdo aquella pregunta entre pasillos durante cuarto, sin intuir que la respuesta marcaría el rumbo de al menos mis siguientes siete años, y quién sabe si aún sumarán más. Reconozco que cuando imaginaba mi futuro laboral, la opción más probable no me situaba en el contexto de la investigación, pero reitero las gracias porque después de toda esta experiencia, sé que aquella respuesta fue un acierto. Gracias por darme la oportunidad de descubrir este mundo y por dejarme recorrer el camino a mí, pero sabiendo que no lo hacía sin red.

A Esther, tampoco olvido aquella primera reunión en la que me ayudaste a aterrizar y en la que la idea de hacer un doctorado empezó a dejar de resultarme tan lejana. Gracias por hacer que el comienzo fuera fácil, tanto por lo profesional como por lo personal, por todo tu apoyo desde entonces y también por respetar esa autonomía, me ha hecho sentir el proyecto más mío y te lo agradezco mucho. Quiero y debo darte las gracias también por acompañarme en esas rutas de jornadas interminables de trabajo y algún que otro enigma que siempre debe quedar y quedará por resolver. En suma, gracias por haber sido otra de las responsables de orientar el rumbo que me ha hecho llegar hasta aquí.

A Neuro-e-Motion (o mis NeurAs), a quienes estábais cuando llegué, a quienes seguís estándolo y a quienes habéis llegado después. Cada una de vosotras y vosotros me habéis dado oportunidades para aprender y quiero agradecer vuestra ayuda durante todo este recorrido. En especial a Imanol, Paula, Sarah, Alicia y Oscar, por los

momentos que me habéis regalado y que siempre tendré a buen recaudo en mi memoria (por supuesto, ninguno de esos recuerdos tiene nada que ver con la tesis). Gracias por haberme hecho disfrutar de todo este tiempo y creo que la mejor manera de concluir y en que puedo definiros es esta: sois fantasía.

A todas las personas que habéis sido partícipes de una de mis experiencias vitales más extraordinarias y que forma parte de esta tesis. Haber tenido la oportunidad de ser una más en el inolvidable Highland Square ha sido sencillamente un regalo, tuve buenos consejos. Gracias en primer lugar al Dr. Allen y al Dr. Loth por hacerlo posible, permitiendo que The University of Akron y The Conquer Chiari Research Center fueran mi lugar de trabajo durante algunos meses, y por trasladarlo también algunos días hasta Buffalo y Atlanta. Gracias en especial a Maggie, por haber compartido tu tiempo conmigo, por haberme enseñado tanto y por hacer que algunas piezas de información por fin encajaran en el puzle. Gracias a Alaaddin, a Blaise, a Sara y a Dorothy, ha sido una suerte poder compartir ese tiempo con vosotros. Gracias también a los que habéis sido como una segunda familia allí, por la acogida y por hacer que cada día merezca ser recordado.

Aquellos a quienes os he encontrado en el mundo académico o laboral y habéis contribuido de una manera u otra a que esta tesis se realice: GRACIAS. Sin embargo, el camino empieza mucho antes y el agradecimiento se extiende a todas esas personas que han sido y son una base fundamental.

A ti ama, por saber cuál era la combinación exacta que había que pulsar para despertar la curiosidad y la inquietud en esta cabecita. Gracias por aquel estudio de arte improvisado en la pared de la cocina, por acompañar con imaginación aquellos juegos con cubos y puzzles, y por tanto leer y leerme para que la “Academia” sonara

cercana desde bien temprano, no se puede decir que no has cumplido como maestra también aquí. Gracias por representar el significado de incondicional y por haberme facilitado el camino para que mis planes se convirtiesen en realidades. En definitiva, gracias por regalarme el lienzo y los pinceles y dejar que sea yo quien dibuje la obra, hay mucho de eso reflejado aquí.

A ti mamaleo, porque si alguien es ejemplo del sentido de la responsabilidad y de saber transmitir el “mejor hoy que mañana”, esa eres tú. Han sido muchas horas las que he tenido la suerte de poder estar contigo y aprender de ti. Gracias por haberme cuidado tanto y tan bien, y por haber ayudado a que hoy pueda hacerte esta pequeña dedicatoria en los agradecimientos de una tesis. Siempre, gracias.

A mi otra familia, llamaros amigas/os no es suficiente. Todas estas personas sois piezas fundamentales y habéis supuesto un gran apoyo. Gracias a quienes lleváis conmigo desde que construíamos castillos en la arena y en el aire, a quienes lleváis conmigo desde que pegábamos gomets, a quienes habéis supuesto un auténtico regalo al encontraros en una clase de primero de psicología y seguís siéndolo, a quienes os he conocido en la modalidad de “amiga/o de” y en poco tiempo habéis hecho desaparecer el “de”, a quienes me acompañasteis a descubrir Madrid en aquel tercero y aún hoy no hemos terminado de hacerlo, a quienes considero mi segunda familia, por haber ayudado tanto con este trabajo y haber hecho que fuera fácil sin dejar que el columpio parase de girar, y a ti, por haber recorrido tanta distancia del camino a mi lado, metafórica y literalmente, por tu generosidad y por tener siempre la mano tendida si la necesito. GRACIAS.

A todas las personas que habéis formado parte de este proyecto, colaborando en la búsqueda o bien siendo participantes del estudio, por vuestro tiempo y por vuestra

disposición. A quienes me habéis dejado aprender y conocer más sobre la Malformación de Chiari regalándome vuestro tiempo y contándome vuestras experiencias. En especial a Marta y a Dulce, por haberos implicado en este proyecto de una manera extraordinaria y haber permitido que ANAC y ChySPA fueran plataformas para poder llevarlo a cabo. Sois vosotras y vosotros a quienes verdaderamente os debo este trabajo, por lo que infinitas GRACIAS.

Por último, quiero y debo agradecer a dos luceros que empezaron a brillar demasiado pronto pero que nunca han dejado de estar presentes y acompañarme en este camino. GRACIAS.

A mi ama y mi aita.

‘La naturaleza ha puesto en el cerebro humano una pequeña glándula llamada cerebelo, la cual desempeña el papel de un espejo; ahí se representan, mal que bien en grande o en pequeño, en líneas generales o en detalle, todos los objetos del universo, incluidos los productos de su propio pensamiento. Es una linterna mágica que pertenece al hombre y ante la cual se suceden escenas donde es alternativamente actor y espectador’

Nicolás Sébastien-Roch
Pensées, maximes et anecdotes (1795)

Índice de contenidos

<i>Prefacio</i>	xxi
<i>Glosario de abreviaturas</i>	xxiii
1. Abstract / Resumen	27
2. Introducción	33
2.1. Malformación de Chiari	33
2.1.1. Contexto histórico	33
2.1.2. Definición y clasificación	34
2.1.3. Etiología y patogenia	38
2.1.4. Manifestación clínica: signos y síntomas.....	40
2.1.5. Curso de la enfermedad.....	43
2.1.6. Tratamiento y pronóstico	45
2.2. Cerebelo	49
2.2.1. Contexto histórico	49
2.2.2. Descripción general.....	50
2.2.2.1. Morfología macroscópica	50
2.2.2.2. Morfología microscópica	53
2.2.2.3. Mecanismos de conexión: fibras aferentes y eferentes	53
2.2.3. Conectividad cortico-cerebelosa	57
2.2.4. Trastornos cerebelosos	60
2.2.5. Cerebelo y cognición.....	61
2.2.5.1. Síndrome Cerebeloso Cognitivo-Afectivo	63
2.2.5.2. Topografía y conectividad funcional	68
2.3. Cognición y Malformación de Chiari	73
2.3.1. Descripción general.....	73

2.3.2. Estudios en población adulta.....	74
2.3.3. Estudios en población pediátrica.....	83
2.3.4. Base neuroanatómica y neurofuncional	87
2.4. Justificación del estudio.....	94
3. Objetivos del estudio e hipótesis.....	99
Artículo I.....	99
Artículo II.....	100
Artículo III	101
Artículo IV	102
4. Métodos	107
4.1. Muestra	107
4.1.1. Estudios I y II.....	107
4.1.1.1. Grupo clínico (MC-I)	107
4.1.1.2. Grupo control	108
4.1.2. Estudios III y IV.....	108
4.1.2.1. Grupo clínico (MC-I)	108
4.1.2.2. Grupo control	108
4.2. Protocolo de evaluación: pruebas neuropsicológicas y medidas clínicas	109
4.2.1. Estudios I y II.....	109
4.2.2. Estudio III	113
4.2.3. Estudio IV	115
4.3. Análisis estadísticos	116
4.3.1. Estudio I	116
4.3.2. Estudio II.....	117
4.3.3. Estudios III y IV.....	117

4.4. Declaración ética.....	118
5. Resultados	121
5.1. Artículo I.....	123
<i>“Cognitive functioning in Chiari Malformation type I without posterior fossa surgery”</i>	
5.2. Artículo II.....	137
<i>“Comparison between decompressed and non-decompressed Chiari Malformation type I patients: A neuropsychological study”</i>	
5.3. Artículo III	149
<i>“Analysis of visuospatial abilities in Chiari Malformation type I”</i>	
5.4. Artículo IV	161
<i>“Social cognition in Chiari Malformation type I: A preliminary characterization”</i>	
6. Discusión.....	175
7. Conclusions / Conclusiones	191
8. Referencias	197
9. Anexos.....	255
9.1. Trabajos adicionales.....	255
9.2. Dictamen del Comité de Ética	259

Esta tesis ha sido presentada con el objetivo de obtener el título de Doctora por la Universidad de Deusto, y es el resultado de cuatro estudios llevados a cabo en el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion, vinculado al Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, Facultad de Psicología y Educación, Universidad de Deusto. A continuación, se presentan los artículos publicados en revistas indexadas, con un **factor de impacto global (IF) de 12.543** (ISI Web of Science, Journal Citation Reports).

Artículo I

García, M., Lázaro, E., López-Paz, J. F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., Al-Rashaida, M., y Amayra, I. (2018). Cognitive functioning in Chiari malformation type I without posterior fossa surgery. *Cerebellum*, 17(5), 564-574. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0940-7>

[IF: 3.413, Q2 Neurosciences]

Artículo II

García, M., Amayra, I., Lázaro, E., López-Paz, J. F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., y Al-Rashaida, M. (2018). Comparison between decompressed and non-decompressed Chiari malformation type I patients: A neuropsychological study. *Neuropsychologia*, 121, 135-143. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.11.002>

[IF: 2.872, Q1 Behavioral Sciences]

Artículo III

García, M., Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J. F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., Al-Rashaida, M., y Infante, J. (2019). Analysis of visuospatial abilities in Chiari malformation type I. *Cerebellum*, 19(1), 6-15. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01056-y>

[IF: 3.129, Q2 Neurosciences]

Artículo IV

García, M., Amayra, I., López-Paz, J. F., Martínez, O., Lázaro, E., Pérez, M., Berrocoso, S., Al-Rashaida, M., y Infante, J. (2020). Social cognition in Chiari malformation type I: A preliminary characterization. *Cerebellum*, 19(3), 392-400.
<https://doi.org/10.1007/s12311-020-01117-7>

[IF: 3.129, Q2 Neurosciences]

Prefacio

La Malformación de Chiari es un síndrome caracterizado por la alteración anatómica de la fosa posterior del cráneo, la cual deriva en una herniación de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magnum. Desde que se describió de forma exhaustiva durante la segunda mitad del siglo XIX, los estudios sobre esta patología han ido en aumento hasta elaborar un conjunto de literatura que permite tener un conocimiento mayor sobre su fisiopatología, sintomatología y curso de tratamiento. Sin embargo, las publicaciones sobre los aspectos neuropsicológicos que acompañan a la Malformación de Chiari son insuficientes, y en su mayoría consistentes en estudios con tamaños muestrales reducidos. Además, los estudios cuentan con instrumentos focalizados en la evaluación de dominios cognitivos específicos, sin abordar el espectro de las funciones de orden superior en su conjunto.

Este último aspecto es la razón que motiva la realización de esta tesis, siendo el objetivo principal establecer una aproximación al perfil neuropsicológico de la población adulta con Malformación de Chiari tipo I. A fin de superar algunas de las limitaciones halladas en los estudios previos de la literatura, se ha reclutado una muestra con un tamaño superior y se ha diseñado un protocolo de instrumentos que permita realizar una evaluación sobre el amplio espectro de los distintos dominios cognitivos.

Este trabajo comienza ofreciendo un recorrido por la literatura acerca de la Malformación de Chiari, y más específicamente sobre la Malformación de Chiari tipo I, la cual es objeto del estudio. Se describe tanto su etiología como su manifestación clínica, curso y tratamiento. A continuación, se incluye un segundo apartado en el que se hace un retrato neuroanatómico del cerebelo tanto a nivel macro como microscópico, junto a una descripción de las conexiones cortico-cerebelosas más significativas, además de la consideración del vínculo entre esta estructura y la cognición. Por último,

una sección en la que se ofrece una revisión sistemática sobre los estudios publicados hasta la fecha acerca de los aspectos cognitivos en la Malformación de Chiari tipo I, y un breve repaso sobre las cuestiones patofisiológicas y de neurocircuitería que justificarían su efecto sobre las funciones cognitivas. Tras la exposición de la literatura, se incluye la presentación de los cuatro trabajos que se han publicado con motivo de este proyecto y que dan respuesta a los objetivos e hipótesis planteadas, a lo que sigue una discusión de los resultados y las conclusiones finales. En el apartado final, se incluyen como anexo las referencias de otros dos trabajos que se han desarrollado paralelamente a este proyecto y que están relacionados con el contenido de la tesis.

Respecto al interés y valor de este proyecto, se puede considerar que éste es doble. Por un lado, desde una perspectiva científica, es uno de los primeros trabajos compilatorios que aporta una aproximación al perfil neuropsicológico completo de la población adulta afectada por Malformación de Chiari tipo I, supliendo así algunas de las limitaciones previas de la literatura. Por otro lado, desde una perspectiva social, este proyecto responde a la demanda de los propios afectados que buscan una mejor comprensión de su sintomatología, la cual avale la existencia de síntomas cognitivos, y posibiliten así un mejor abordaje futuro de las consecuencias asociadas.

Glosario de abreviaturas

ANOVA – Análisis de la varianza

CCOS – Chicago Chiari Outcome Scale

CIE – Clasificación Internacional de Enfermedades

DFP – Descompresión de la fosa posterior

DTI – Imagen por tensor de difusión

FEEL – Facially Expressed Emotion Labeling

HADS – Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

IRMf – Imagen por resonancia magnética funcional

LCR – Líquido cefalorraquídeo

MANOVA – Análisis multivariante de la varianza

MANCOVA – Análisis multivariante de la covarianza

MC – Malformación de Chiari

MC-I – Malformación de Chiari tipo I

MC-II – Malformación de Chiari tipo II

MC-III – Malformación de Chiari tipo III

MC-IV – Malformación de Chiari tipo IV

RBANS – Repetible Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

RM – Resonancia magnética

SCCA – Síndrome Cerebeloso Cognitivo-Afectivo

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

TEA – Trastornos del Espectro Autista

WAIS – Wechsler Adult Intelligence Scale

I. Abstract

1. Abstract

Chiari Malformation type I (CM-I) is a disorder characterized by a malformation of the posterior cranial fossa, leading to a displacement of the cerebellar tonsils through the foramen magnum into the spinal canal. Despite the growing interest in the study of this pathology, most research has focused on physical symptomatology and treatments based on surgical techniques. Thus, neuropsychological studies on CM-I are still scarce and their methodological limitations are remarkable, regarding both sample recruitment and administered protocols. This thesis has been carried out trying to overcome these limitations, and its main aim is to establish a first characterization of the neuropsychological profile of CM-I adult population.

This thesis is composed by four empirical studies. The *first study* analyzed the differences on cognitive performance between CM-I patients without posterior fossa surgery and healthy controls through a large battery of cognitive tests. The *second study* compared the cognitive performance among CM-I patients, according to their surgical status. That is, patients with surgery based on posterior fossa decompression versus not operated patients. Moreover, their performance was compared to healthy controls. The *third study* analyzed the cognitive performance between CM-I patients, including both decompressed and non-decompressed individuals, and healthy controls on spatial cognition. Finally, the *fourth study* presented a preliminary characterization of social cognition performance in CM-I comparing a clinical group and a healthy control group.

The results showed that CM-I patients have a generalized poorer performance compared to healthy controls, even after statistically controlling for the neuropsychiatric symptoms and physical pain. Obtained findings in the two first studies suggest that the cognitive functioning of CM-I patients is damaged on a broad spectrum of cognitive domains regardless their surgical status. Likewise, analyzing their performance on

spatial cognition, it was observed that the main deficit was maintained for tasks that require an exercise of mental imagery and manipulation of visual stimuli without motor demand. Regarding performance on social cognition, CM-I group showed a lower functioning. This was highlighted on tasks that require understanding and inferring others' mental states. Finally, global results showed that millimeters of tonsillar ectopia were independent of cognitive symptomatology, therefore, it is necessary to consider the heterogeneity of the clinical manifestation of CM-I.

The present findings are in line with the hypotheses about the cerebellum's role on the cognitive functioning and the possible deficits derived from abnormalities in the cortico-cerebellar connectivity, caused by the crowdedness in the craniocervical region. This thesis contributes to the literature providing an approach to the neuropsychological profile of CM-I adult population. Moreover, this work responds to the unmet demands of the diagnosed patients about the study on their cognitive symptoms, promoting its inclusion in future treatments.

Keywords: Chiari Malformation type I · Cerebellum · Cognition · Neuropsychological profile · Tonsillar ectopia · Cerebellar syndrome · Social cognition

Resumen

La Malformación de Chiari tipo I (MC-I) es una patología caracterizada por una anomalía anatómica en la fosa posterior del cráneo, la cual genera una ectopia de las amígdalas cerebelosas que descienden atravesando el foramen magnum e invaden el canal espinal. A pesar de que la comunidad científica se ha interesado por el estudio de esta enfermedad, la gran mayoría de la literatura se centra en la sintomatología física y los tratamientos a través de técnicas quirúrgicas. Por este motivo, los estudios neuropsicológicos sobre la MC-I son muy escasos y cuentan con limitaciones metodológicas notables, tanto en cuestiones relativas al reclutamiento muestral como en el diseño de protocolos de evaluación exhaustivos. El intento de superar estas limitaciones es lo que ha motivado el desarrollo de esta tesis, cuyo objetivo es establecer una primera aproximación al perfil neuropsicológico de la población adulta con MC-I.

Esta tesis está formada por cuatro trabajos empíricos. El *primer estudio* analizó las diferencias en el rendimiento cognitivo entre un grupo con MC-I sin cirugía y un grupo control sano, a través de una amplia batería de pruebas cognitivas. El *segundo estudio* comparó el rendimiento cognitivo de un grupo con MC-I considerando su condición quirúrgica, es decir, intervenidos mediante un proceso de descompresión de la fosa posterior versus pacientes sin cirugía. Además, su rendimiento se comparó con un grupo de controles sanos. El *tercer estudio* analizó el funcionamiento cognitivo entre un grupo con MC-I, mixto en cuanto a su estatus quirúrgico, y un grupo control sano en cuanto a su capacidad de cognición espacial. Por último, el *cuarto estudio* presentó una primera caracterización del rendimiento en cognición social asociado a la MC-I, comparando un grupo clínico con un grupo control sano.

Los resultados mostraron que los afectados por MC-I presentan un rendimiento generalizado significativamente inferior al de los controles sanos, incluso tras el control estadístico de la sintomatología neuropsiquiátrica y el dolor físico. Los hallazgos obtenidos en los dos primeros estudios sugieren que el funcionamiento cognitivo del grupo con MC-I se ve afectado en un amplio espectro de dominios cognitivos y que el perfil de déficits es independiente de su estatus quirúrgico. Asimismo, al analizar su rendimiento en cognición espacial se observó que el déficit principal en el grupo con MC-I se mantiene ante las tareas que exigen un ejercicio de imaginación y manipulación mental de los estímulos visuales sin demanda motora. En cuanto al rendimiento en cognición social, el grupo con MC-I obtuvo una ejecución inferior, siendo ésta observada en las tareas que requieren inferir y comprender estados mentales ajenos. Por último, los resultados globales mostraron que los milímetros de ectopia amigdalare son independientes de la sintomatología cognitiva, por tanto, es indispensable considerar la heterogeneidad en la manifestación clínica de la MC-I.

Los hallazgos referidos son compatibles con las hipótesis sobre el rol del cerebelo en el funcionamiento cognitivo y los posibles déficits derivados de una conectividad cortico-cerebelosa anómala causada por la compresión cráneo-cervical. A través de este proyecto de tesis, se aporta a la literatura una aproximación al perfil neuropsicológico completo con el que cursa la población adulta con MC-I y se da respuesta a las demandas de los propios afectados en cuanto al estudio y aval de su sintomatología cognitiva, favoreciendo así su inclusión en el diseño futuro de tratamientos.

Palabras clave: Malformación de Chiari tipo I · Cerebelo · Cognición · Perfil neuropsicológico · Ectopia amigdalare · Síndrome cerebeloso · Cognición social

II. Introducción

2. Introducción

2.1. Malformación de Chiari

2.1.1. Contexto histórico.

El término “Malformación de Chiari” (MC) hace referencia a un síndrome de la unión cráneo-cervical, cuya característica principal es la ectopia de las amígdalas cerebelosas. Su denominación actual se debe a un consenso de la comunidad científica en reconocimiento al trabajo del patólogo austriaco Hans von Chiari (1851-1916), quien publicó en 1891 el primer estudio en el que se daba una descripción detallada del mismo. Este autor describió el caso de una mujer de 17 años a quien tras practicarle una autopsia, observó un descenso pronunciado de las amígdalas cerebelosas incurriendo en el canal espinal a través del foramen magnum. De este trabajo surgió lo que se considera la primera definición en firme de la MC, además de una primera clasificación al diferenciar entre los tipos I, II y III. Fue en 1896 cuando con un segundo trabajo en el que incluyó 63 casos adicionales, Chiari afianzó sus hipótesis sobre la patogénesis de la MC, además de añadir la descripción del tipo IV (Massimi et al., 2011; Schijman, 2004).

Aun siendo Has von Chiari quien mayor reconocimiento ha logrado por parte de la comunidad científica, destacan otros trabajos previos como el de John Cleland (1835-1925), físico escocés, quien en 1883 describió un caso de MC tipo II en un paciente pediátrico que presentaba ectopia amigdalal y estaba diagnosticado de espina bífida e hidrocefalia. También Julius Arnold (1835-1915), patólogo alemán, quien reportó en 1894 el caso de otro paciente pediátrico con las mismas características neuroanatómicas pero sin hidrocefalia. Por la aportación de este segundo autor, durante prácticamente la totalidad del siglo XX, la MC pasó a denominarse “Malformación de Arnold-Chiari”,

designación que actualmente está en desuso y que de emplearse, solo haría referencia al tipo II (Massimi et al., 2011; Pearce, 2000).

No obstante, y pese a que no es hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando los hallazgos sobre las características neuroanatómicas de la MC comenzaron a publicarse, hay trabajos previos que describieron malformaciones similares. Nicolaes Tulp (1593-1674), físico y anatomista alemán, describió en 1641 un caso con herniación del cerebro posterior (Tubbs y Oakes, 2013c). Pearce (2000) plantea reconocer el trabajo de Jean Cruveilhier (1791-1874), patólogo y anatomista francés, quien pese a no dar una definición específica, describió en 1829 lo que parecía ser otro caso de un paciente en edad pediátrica con espina bífida, hidrocefalia y mielomeningocele. Igualmente, Fries, et al. (2017) hacen mención a la figura del físico alemán, Otto Mennicke (1867- ?), quien junto a su mentor describió la asociación entre la ectopia amigdalor y la presencia de siringomielia, siendo el primero en sugerir una relación causal entre la herniación cerebelosa y una base del cráneo anómala. Theodor Langhans (1839-1915), patólogo alemán, escribió en 1881 sobre un caso cuyas características son propias de lo que hoy se conoce como MC tipo I (Fries et al., 2017; Tubbs y Oakes, 2013c).

Desde estos primeros trabajos que dieron lugar a la definición y caracterización de la MC hasta la actualidad, el número de publicaciones acerca de este síndrome así como de los métodos de tratamiento, han pasado de observaciones puntuales a series de casos, viéndose considerablemente incrementado el conocimiento de la patología.

2.1.2. Definición y clasificación.

La MC representa un conjunto de trastornos basados en la manifestación de anomalías anatómicas en la fosa posterior del cráneo. Este grupo supone una de las patologías neurológicas más comunes relativas a la unión cráneo-cervical, afectando principalmente a estructuras como el cerebelo y el tronco encefálico (Manto y Christian,

2013). Inicialmente, su clasificación se dividía en cuatro tipologías, siendo actualmente reconocidos e incluidos en dicha taxonomía dos tipos más (Amado et al., 2009). A continuación, se describe cada uno de ellos destacando las características neuroanatómicas que los diferencian.

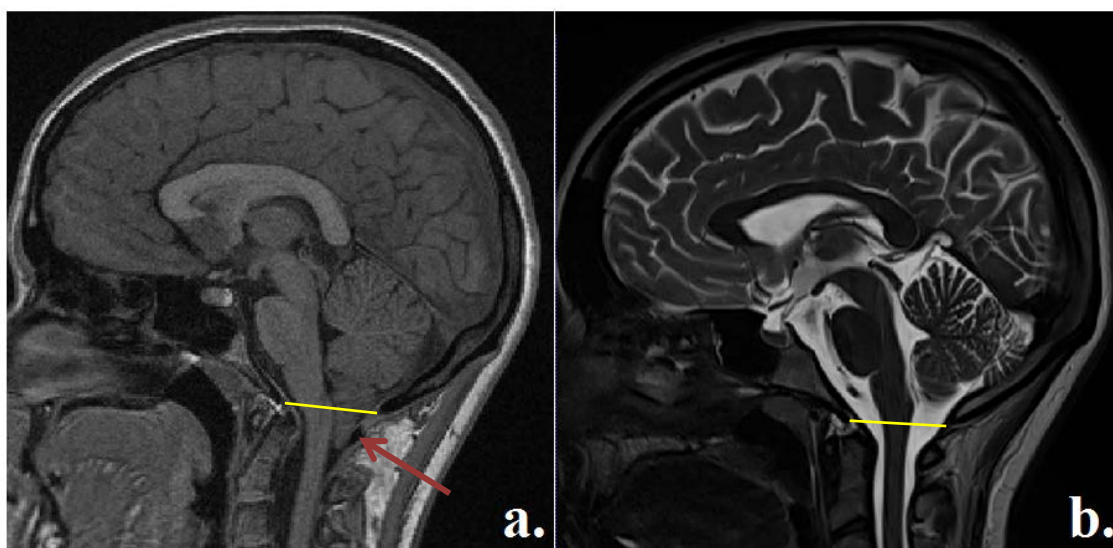
La Malformación de Chiari tipo I (MC-I) se caracteriza por una ectopia de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magnum, de tal manera que se invade el canal espinal generando compresión en la región de la unión cráneo-cervical (Meadows et al., 2001). La variabilidad en la extensión de dicha ectopia entre la población diagnosticada ha dificultado el consenso para establecer el umbral mínimo (Smith et al., 2013), sin embargo, el acuerdo actual oscila entre los 3 y los 5 milímetros de herniación por debajo de la línea de McRae (Lawrence et al., 2018) (Figura 1). Es posible que se manifieste junto a otras patologías como siringomielia, hidrocefalia y/o escoliosis, aunque la MC-I no se asocia tan comúnmente a anomalías severas (Manto y Christian, 2013). Tampoco suele acompañarse de un descenso del tronco encefálico ni del cuarto ventrículo (Amado et al., 2009). La estimación de su prevalencia en la población oscila entre 1/1000-5000 casos (Urbizu et al., 2013), lo que lo convierte en el tipo más común. Se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres y su edad de debut se estima entre los 30 y 40 años (Öktem et al., 2016), aunque la MC-I también se manifiesta desde la etapa infantil (Grahovac et al., 2018).

La Malformación de Chiari tipo II (MC-II) hace referencia a aquellos casos en los que la herniación amigdalor es superior a 5 milímetros y se presenta junto a un descenso del tronco encefálico, el vermis y el cuarto ventrículo (Avellaneda et al., 2009; Jenkinson et al., 2011). Su clínica se acompaña de anomalías neurológicas y anatómicas más severas, tanto supra como infratentoriales, y suele manifestarse en casos con un diagnóstico de espina bífida o mielomeningocele (Hadley, 2002; Manto y Christian,

2013; Niesen, 2002). Su prevalencia se estima en aproximadamente 1/1500 nacimientos, siendo el doble en las niñas y se considera la mayor causa de hidrocefalia infantil (Hadley, 2002; Niesen, 2002).

Figura 1

Ectopia Amigdalalar vista en Resonancia Magnética.



Nota. Imagen de resonancia magnética (RM) potenciada en T1 de un paciente con MC-I que ilustra la ectopia amigdalalar bajo la línea de McRae (a); y RM potenciada en T2 de un control sano (b) (imágenes cedidas por el CCRC – Conquer Chiari Research Center).

La Malformación de Chiari tipo III (MC-III) es una manifestación muy poco frecuente. Se caracteriza por un encefalocele occipital o en la región alta cervical, implicando al cerebelo y al tronco encefálico (Ivashchuk et al., 2015; Jeong et al., 2014; Young et al., 2015). Se presenta junto a otros déficits intracraneales severos que agravan el pronóstico, siendo muy común la presencia de hidrocefalia además de las características de los tipos I y II. La causa principal es un fallo en el cierre del tubo neural durante el desarrollo fetal (Hadley, 2002; Niesen, 2002; Tubbs y Oakes, 2013b).

La Malformación de Chiari tipo IV (MC-IV) se caracteriza principalmente por una hipoplasia o aplasia del cerebelo (Avellaneda et al., 2009). Dado que no manifiesta una herniación cerebelosa como en las anteriores tipologías, su inclusión en la clasificación resulta controvertida. Es a su vez el tipo más infrecuente y con las características anatómicas más graves (Hadley, 2002; Tubbs y Oakes, 2013b). Sin embargo y pese a que ésta sea su descripción común, originalmente no incluía la aplasia y se acompañaba de un encefalocele occipital (Tubbs, Demerdash et al., 2016).

Esta taxonomía es la más cercana a la propuesta realizada por Hans von Chari en sus publicaciones de 1891 y 1896. Sin embargo, los hallazgos posteriores han llevado a la consideración de dos tipologías más. Por un lado, la Malformación de Chiari tipo 0 (MC-0), caracterizada por una alteración de la hidrodinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la región cráneo-cervical, junto a siringomielia y una mínima o inexistente herniación de las amígdalas cerebelosas (Avellaneda et al., 2009; Chern et al., 2011). Por otro lado, la Malformación de Chiari tipo 1.5 (MC-1.5), cuyo diagnóstico se reserva para los casos situados en una posición híbrida entre los tipos I y II, y que no cumplen los criterios clínicos y sintomatológicos para ninguno de ellos por completo. Este último se asemeja al tipo I pero incluye entre sus características la herniación del tronco encefálico (Kim et al., 2010; Mariwalla et al., 2013).

Recientemente, también se han propuesto nuevas nomenclaturas como la Malformación de Chiari tipo 3.5 para describir una variante única del tipo III, en la cual destaca un encefalocele occipito-cervical; y la Malformación de Chiari tipo V tras el hallazgo de un caso único que manifestaba una herniación del lóbulo occipital junto a una ausencia del cerebelo (Tubbs y Turgut, 2020).

En adelante, a lo largo del documento se hará especial referencia a la MC-I, ya que es la tipología con la que se ha desarrollado este trabajo.

2.1.3. Etiología y patogenia.

El origen y causa de la MC, cuando ésta es congénita, continúa siendo objeto de debate actualmente. Entre las diversas metodologías de clasificación, Meadows et al. (2001) sugieren que las teorías propuestas podrían agruparse de acuerdo a cuatro factores causantes: hidrodinámicos, mecánicos, disgenesia del cerebro posterior y displasia ósea.

En primer lugar, de acuerdo a las teorías hidrodinámicas (“Teoría de la pulsión”), la causa principal del desarrollo de la MC sería la combinación dada por la presencia de hidrocefalia fetal y la presión caudal provocada por el LCR, desembocando así en una compresión cerebelosa (Shoja et al., 2013). Introducida por el propio Hans von Chiari en 1891, postula que la hidrocefalia sería la causante de una desproporción entre continente y contenido cerebral, provocando la herniación del cerebelo (Sahuquillo y Poca, 1998). Sin embargo, esta hipótesis no está exenta de controversia por la dificultad de identificar la hidrocefalia como causa o efecto, además de que los estudios sobre el flujo del LCR no sostienen los resultados. De hecho, actualmente se considera más un fenómeno secundario que un factor desencadenante (Manto y Christian, 2013; Sahuquillo y Poca, 1998).

En segundo lugar, las teorías basadas en factores mecánicos (“Teoría de la tracción”) introducidas por Penfield y Coburn (1938), plantean que la herniación cerebelosa se produce por un anclaje de la médula espinal a otras estructuras y tejidos. La tracción generada conllevaría un desarrollo anómalo del resto de estructuras ubicadas en la región cráneo-cervical, entre las que se incluyen el tronco del encéfalo y el cerebelo. Pese a la coherencia que pueden tener estas teorías para explicar el mielomeningocele lumbar asociado a la MC-II, no son muy útiles para justificar la aparición de la MC-I (Meadows et al., 2001; Shoja et al., 2013).

En tercer lugar, de acuerdo a las teorías basadas en la disgenesia neural que fueron propuestas por Barry et al. (1957), el origen de la MC se basaría en un exceso de tejido cerebral, por el que se desplazaría el tentorium cerebeloso dando lugar a la malformación tanto en el cerebelo como en la médula. Este crecimiento anómalo del sistema nervioso central tendría su origen en la cuarta semana del desarrollo del embrión (Sahuquillo y Poca, 1998). En el caso de la MC-II, más que un crecimiento extra, la hipótesis apunta hacia una interrupción en el desarrollo embrionario (Manto y Christian, 2013; Meadows et al., 2001).

Por último, la teoría introducida por Marin-Padilla y Marin-Padilla (1981) y a su vez la más aceptada, plantea que la displasia ósea sería el factor causante de la MC. La hipótesis sugiere un tamaño inferior de la fosa posterior del cráneo como desencadenante, además de un desarrollo anómalo de las estructuras óseas colindantes que causaría la compresión del cerebelo y consecuente herniación (Meadows et al., 2001; Shoja et al., 2013). No solo válida para la MC-I, esta teoría también se considera firme para la MC-II (Salman, 2008). Estudios que han comparado el volumen de la fosa posterior entre casos con MC y controles sanos, tanto en investigación animal (Marin-Padilla y Marin-Padilla, 1981) como en seres humanos (Nishikawa et al., 1997; Vega et al., 1990), favorecen este planteamiento dado que el tamaño es significativamente inferior en la condición con MC. Además, el reducido tamaño de la fosa posterior es una de las características morfológicas principales vinculada a distintos miembros en estudios de cohorte familiar con MC-I (Coria et al., 1983).

Desde la perspectiva genética actual, los datos aportados permiten añadir valor a esta última de las teorías (Abbott et al., 2018; Capra et al., 2019). Existen variantes en los genes que podrían determinar el volumen de la fosa posterior del cráneo, dando lugar a la aparición de la MC-I (Markunas et al., 2014; Urbizu et al., 2013). Asimismo,

la MC suele manifestarse junto a muchos otros síndromes que tienen un claro componente genético identificado (Speer et al., 2000; Urbizu et al., 2017), además de estudios en cohortes familiares y gemelos que han hallado antecedentes (Boyles et al., 2006; Milhorat et al., 1999; Speer et al., 2003). Todo ello lleva a sugerir que la carga genética tiene un rol importante en el debut de esta patología, aunque hasta la fecha no se han identificado cuáles son los genes específicos responsables de su desarrollo (Capra et al., 2019).

Pese a que aún no hay una teoría consensuada entre la comunidad científica que explique la aparición de la MC, el conjunto de las hipótesis propuestas contribuye a entender el desarrollo de esta patología y establecer líneas de trabajo que esclarezcan su etiología.

2.1.4. Manifestación clínica: signos y síntomas.

La heterogeneidad en la manifestación de la MC-I dificulta la caracterización del perfil de signos y síntomas asociados a esta patología. Sin embargo, una primera gran división sería la que distingue entre los casos asintomáticos y los sintomáticos. Los primeros hacen referencia a aquellos pacientes cuya sintomatología es nula o muy leve. De hecho, su diagnóstico suele ser incidental (George y Higginbotham, 2011). Los casos sintomáticos, en cambio, son aquellos que manifiestan sintomatología notable y persistente (Amado et al., 2009). Destaca su carácter heterogéneo, incluso teniendo en cuenta la ectopia amigdalar ya que ésta es independiente de la gravedad sintomática (Selcuki et al., 2018), aunque sí parece hallarse correlación cuando es elevada (Heiss, 2013). A este respecto, son otros los parámetros que tratan de establecerse como biomarcadores, incluido el flujo de LCR en la fosa posterior, el movimiento de las amígdalas cerebelosas o la comprensión cervico-medular (Doruk et al., 2018; Hofkes et al., 2007; Leung et al., 2016; Støverud et al., 2016).

Los signos que pueden observarse en pacientes con MC-I son heterogéneos entre los diferentes casos. Como fenotipo, hasta en un 25% puede manifestarse un cuello corto. Si se presenta con siringomielia, signos como una levoscoliosis puede ser visible, además de otros derivados de este trastorno como hiperreflexia generalizada en extremidades inferiores, atrofia o arreflexia en extremidades superiores, nistagmo, ataxia, dismetría y/o alteraciones derivadas de la afectación en los pares craneales bajos, como parálisis de las cuerdas vocales, paladar blando o atrofia lingual (Amado et al., 2009; George y Higginbotham, 2011).

Según el documento de consenso elaborado por Amado et al. (2009), los síntomas clínicos podrían subdividirse en dos grupos, considerando si son secundarios a la alteración en la hidrodinámica del LCR o si se deben a la compresión medular o troncoencefálica. En el primer grupo, la sintomatología principal incluye: cefaleas suboccipitales, cervicalgias intensas, vértigos, acúfenos y síntomas oculares (cefalea retroocular, diplopia, fotopsias, visión borrosa y fotofobia). En el segundo grupo destacan los siguientes síntomas: debilidad y espasticidad en las extremidades superiores e inferiores, alteraciones sensitivas, caídas bruscas, alteraciones en el esfínter, apnea u otras alteraciones del sueño, disartria, disfonía o disfagia, neuralgia del trigémino o del glossofaríngeo, sordera neurosensorial, bradicardia o palpitaciones, síndrome cerebeloso o inestabilidad y síndrome centromedular. Teniendo en cuenta la sintomatología física en su conjunto, el dolor occipito-cervical y la cefalea son los síntomas más comunes, agravándose normalmente con maniobras de Valsalva, esfuerzos físicos, cambios ambientales y/o estrés (Ferré et al., 2014; Fischbein et al., 2015; George y Higginbotham, 2011; Green, 2003). La manifestación del resto de sintomatología, al igual que de los signos, dependerá en gran medida de si la MC-I cursa o no con siringomielia (Batzdorf, 2013), aunque el motivo por el que se

manifiesta de forma tan heterogénea aún no está suficientemente claro (Novegno, 2019). Dado que el dolor es el síntoma más común, es importante considerar esta patología como diagnóstico diferencial ante otras enfermedades como la fibromialgia por el perfil común que comparten (Heffez et al., 2004).

En cuanto a su comorbilidad, es frecuente que la MC-I coexista con otras patologías. Fischbein et al. (2015) publicaron una revisión de los síntomas y experiencias diagnósticas recogidas a través de una base de datos de registro de pacientes de origen internacional. Según los propios reportes de los afectados, la escoliosis era el diagnóstico relacionado más común (25%), seguido deiringomielia (24%) e hipertensión intracraneal (8%). Comparando estos datos con los reportados en el documento de consenso nacional de 2009, destaca el incremento en el porcentaje atribuido a la comorbilidad de la MC-I con iringomielia, siendo éste del 40-75% mientras que a la inversa sería de un 90%. Se trata de un trastorno medular crónico en el que se forman cavidades tubulares en segmentos a lo largo de la médula espinal (Avellaneda et al., 2009). Además de estos, existe una multitud de trastornos asociados, los cuales teniendo en cuenta sus mecanismos fisiopatológicos, se pueden agrupar en los siguientes: hidrocefalia, craneosinostosis, endocrinopatías (p. ej. alteraciones en la hormona del crecimiento), hiperostosis, deficiencias minerales óseas, patologías cutáneas (p. ej. neurofibromatosis tipo 1) y/o defectos espinales (p. ej. síndrome de Klippel-Feil) (Loukas et al., 2011; Manto y Christian, 2013; Strayer, 2001; Tubbs y Oakes, 2013a). Algunas de las patologías asociadas a la MC-I pueden haber sido parcialmente un factor causal de este síndrome, incluyéndose en este grupo las malformaciones de las estructuras cráneo-faciales, las anomalías del desarrollo de estructuras espinales, el síndrome conocido como “pseudotumor cerebri”, por el que la

presión intracraneal aumenta y simula la presencia de un tumor, y/o factores puramente iatrogénicos (deSouza et al., 2011).

Además de cursar con sintomatología física, es común que los pacientes con MC-I reporten quejas cognitivas, así como síntomas psicológicos. Estos últimos retroalimentan negativamente a su vez la percepción de la sintomatología física, llevando a una peor calidad de vida percibida (Bakim et al., 2013) y a un notable impacto sobre sus actividades diarias (Meeker et al., 2015). Los trastornos depresivos y de ansiedad son aquellos que cuentan con mayor comorbilidad entre la población con MC-I (Fischbein et al., 2015; Lacy et al., 2018). Mestres et al. (2012) realizaron una evaluación de la calidad de vida en una cohorte de 67 pacientes diagnosticados con MC-I, señalando que el impacto de la patología sobre la calidad de vida percibida fue leve en el 53.7%, moderado en el 25.4%, grave en el 11.9% y nulo en el 9%. Además, encontraron que un 86.6% de los pacientes presentaban síntomas de ansiedad, mientras que en el 25.4% se pudieron observar síntomas depresivos. Estos hechos ponen de manifiesto que este conjunto de síntomas ha de tenerse en cuenta en la valoración y seguimiento de los individuos diagnosticados con MC-I, dado que son variables interrelacionadas y que tienen gran relevancia entre los afectados.

Los síntomas cognitivos asociados a la MC-I se describen más adelante en un apartado individual de este documento.

2.1.5. Curso de la enfermedad.

El curso de la MC-I ha sido poco documentado y no hay un patrón de continuidad conocido hasta el momento, estando la mayoría de los estudios basados en población pediátrica o en las consecuencias postquirúrgicas (Langridge et al., 2017). Novegno et al. (2008) publicaron uno de los pocos estudios a este respecto en una cohorte de 22 pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de MC-I, siendo 11 de ellos

incidentales. Durante el seguimiento, fueron cinco los que sufrieron un empeoramiento, pero solo en tres de los casos se debía a la propia evolución de la MC-I. En los 17 casos restantes, los pacientes experimentaron una mejora progresiva de su sintomatología o permanecieron asintomáticos sin evidencias de cambios a nivel de neuroimagen. Strahle et al. (2011), en una serie retrospectiva de 147 pacientes pediátricos no tratados quirúrgicamente, llegaron a conclusiones similares tras un seguimiento de casi cinco años. El 90% de los casos permanecieron asintomáticos o sus síntomas fueron muy leves, hallándose también casos tanto de mejoras como de ligeros empeoramientos espontáneos. Aparici et al. (2001) realizaron una revisión retrospectiva con un intervalo de uno y siete años de 11 pacientes pediátricos con MC-I sin intervenir quirúrgicamente, destacando una frecuente variación del nivel de ectopia amigdalara. Los resultados mostraron una herniación estable en el 54% de los casos, un aumento en el 27%, disminución en el 9% y una remisión espontánea en otro 9%.

Asimismo, en la revisión de estudios llevada a cabo por Langridge et al. (2017), se muestra cómo la mayoría de pacientes sintomáticos a los que se han aplicado tratamientos conservadores debido a su levedad sintomática, han mejorado con el paso del tiempo o se han mantenido estables, siendo infrecuente la manifestación de episodios graves. No obstante, existe un porcentaje de casos en los que empeora el cuadro sintomático. Además, se han observado cursos diferentes entre la población adulta y la pediátrica, siendo mejor el pronóstico para aquellos en los que el diagnóstico es temprano. A conclusiones similares llegan en la revisión de Arnautovic et al. (2015), siendo mayoritarios los pronósticos positivos tras la cirugía. En el caso de los pacientes asintomáticos, el curso general es favorable y se espera un mantenimiento estable, aunque la investigación es aún preliminar (Chatrath et al., 2019; Langridge et al., 2017).

Esta diferenciación entre pacientes asintomáticos y sintomáticos, constituye un sesgo a la hora de establecer criterios de elección de candidatos a cirugía, ya que normalmente se incluyen en los estudios de consecuencias postquirúrgicas a aquellos a quienes se les presupone una evolución desfavorable. De igual manera, los individuos en los que se observa una estabilidad sintomática, son aquellos cuyo control se hará mediante un tratamiento conservador (Maher, 2013). El nivel de descenso de la ectopia amigdalar, junto a la evolución de la sintomatología, ha sido el otro foco de estudio para establecer los parámetros evolutivos de esta enfermedad. A este respecto, lo habitual es que sea una constante, aunque existen casos en la literatura tanto de mejora como de deterioro, siendo la edad de diagnóstico una variable asociada a estos cambios (Maher, 2013). Desde una perspectiva neuroanatómica, el nivel de descenso amigdalar sigue una distribución normal en los distintos grupos de edad. Sin embargo, la posición media de las amígdalas respecto al foramen magnum cambia, decreciendo durante la adultez temprana e incrementándose gradualmente con el avance de la edad (Smith et al., 2013).

Investigar el curso de la MC-I es necesario para contribuir a la elaboración de argumentos sólidos que ayuden a diseñar protocolos de actuación, es decir, a decidir cuándo se ha de someter a un paciente a tratamiento quirúrgico, o si éste es necesario. En este sentido, la gravedad y presencia de sintomatología serán las causas principales que precipiten la decisión, aunque no siempre correlacionen con el nivel de ectopia. Futuros estudios deberán incluir no solo cohortes de tamaño superior, sino también diseños longitudinales con un seguimiento a largo plazo superior a los seis años (Maher, 2013; Rekate, 2008).

2.1.6. Tratamiento y pronóstico.

El tratamiento de la MC-I contempla dos líneas de actuación principales. Por un lado, la actuación conservadora consiste en que el control de la enfermedad sea llevado

a cabo a través de tratamientos farmacológicos para el dolor, o simplemente con seguimiento. Está indicada para aquellos casos asintomáticos o cuya levedad sintomática no convierte a los pacientes en candidatos a cirugía (Amado et al., 2009). Las consecuencias, así como el curso evolutivo de la enfermedad, suelen ser favorables (Langridge et al., 2017).

Por otro lado, el tratamiento quirúrgico normalmente consiste en una descompresión de la fosa posterior (DFP). Esta cirugía consiste principalmente en una craniectomía suboccipital con resección del foramen magnum, junto a las láminas cervicales de la primera y/o segunda vértebra cervical (Sahuquillo y Poca, 1998). Los objetivos son la descompresión de la región occipito-cervical, la mejora de la hidrodinámica del LCR y en consecuencia, el alivio sintomático (Amado et al., 2009; Klekamp et al., 1996). Hoy en día, los expertos cuentan con herramientas como el *Chiari Severity Index* (CSI) cuyo objetivo es predecir las oportunidades de mejora a largo plazo de un paciente en base a sus características clínicas y los datos de neuroimagen (Greenberg et al., 2015).

El primer documento sobre la aplicación de cirugía en un caso con herniación del cerebro posterior data de 1932, año en el que el cirujano alemán Cornelis Joachimus van Houweninge Graftdijk (1888-1956) publicó en su tesis los detalles de la operación que había llevado a cabo en 1930. Su trabajo consistió en retirar parte de la estructura ósea occipital y elementos posteriores de las dos primeras vértebras a un paciente con mielomeningocele, generando así mayor espacio y menor compresión (Massimi et al., 2011). Durante los años posteriores han sido numerosos los reportes del curso postquirúrgico para la MC-I, obteniendo éxito en cada vez más ocasiones y siendo óptimas las consecuencias en la mayoría de los casos, tanto en presencia de otras

patologías comórbidas o en ausencia de ello (Álvarez-Betancourt et al., 2005; Beretta et al., 2017; Heiss y Oldfield, 2013; Iskandar et al., 1998; Zhao et al., 2016).

La DFP es el tratamiento quirúrgico de elección en la MC-I, no obstante, suele combinarse con otras técnicas. Según la revisión de Zhao et al. (2016), la descompresión ósea por sí sola no resulta suficientemente útil, sino que el pronóstico es más favorable cuando se combina con otras técnicas como la duraplastia. A este respecto, las opiniones varían desde propuestas mínimamente invasivas hasta otras más agresivas, y pese a la falta de consenso, existe una ligera inclinación a favor de realizar la intervención con duraplastia (Chen et al., 2017; Kumar et al., 2018; Lu et al., 2017; Xu et al., 2017), principalmente por sus ventajas en la mejora de la siringomielia (Chai et al., 2018). También se ha señalado la electroencefalografía (EEG) como una técnica útil para el análisis del flujo del LCR en pacientes con MC-I (Buoni et al., 2006); así como la Cine RM para analizar su dinámica pulsátil (Fakhri et al., 2015).

En cuanto a la selección de candidatos a cirugía, Olszewski y Proctor (2018) plantean los beneficios de la descompresión para pacientes con MC-I que presentan una manifestación tanto típica como atípica de sus síntomas. Los beneficios que se logran al ampliar el volumen de la fosa posterior, tanto de la región caudal como de la cisterna magna, se observan al reducir las cefaleas, al eliminar la compresión de la ectopia amigdalor y al mejorar la hidrodinámica del LCR (Khalsa et al., 2017). Akgun et al. (2017) evaluaron el coeficiente de difusión aparente en la región amigdalor y bulbar entre pacientes con MC-I operados y controles sanos. Estos autores sugieren que la cirugía descompresiva no resultaría únicamente favorable a nivel morfológico, sino también para mejorar las alteraciones halladas en dichos parámetros. Pese a que la DFP con o sin duraplastia es la técnica más empleada, existen otras opciones quirúrgicas disponibles, como la colocación de stent en el cuarto ventrículo, la ventriculostomía

endoscópica del tercer ventrículo, la reducción amigdalar y/o la descompresión siringohidromiélica (Goldschagg et al., 2017; Rozenfeld et al., 2015). No obstante, no se desarrollarán en este trabajo puesto que no cumplen el objeto del mismo.

Independientemente de la técnica empleada, el tratamiento quirúrgico ha de ser individualizado con el fin de solventar las posibles complicaciones y maximizar los beneficios (Stavrinos et al., 2008). Parker et al. (2013) evaluaron las consecuencias no solo a nivel clínico, sino también a nivel funcional, psicológico y de calidad de vida, concluyendo que la cirugía descompresiva es una estrategia efectiva para obtener un pronóstico favorable. Igualmente, el estudio de Mueller y Oro' (2005) concluye que la calidad de vida percibida de 112 pacientes con MC-I, fue significativamente superior tras un año de la operación en el 84% de los encuestados, independientemente de presentar o no siringomielia y del nivel de ectopia amigdalar previo.

Las consecuencias tanto a corto como a largo plazo para los pacientes con MC-I sometidos a una cirugía basada en la DFP resultan en general favorables, pese a que la heterogeneidad en las publicaciones respecto a las técnicas empleadas dificulta el establecimiento de protocolos de actuación estándar. En cualquier caso, debe primar la individualización del tratamiento y el abordaje de los factores fisiopatológicos y sus consecuencias clínicas (Coria y Berciano, 1985). En relación a esto, son importantes los métodos de valoración de las consecuencias asociadas a los tratamientos. Algunas herramientas como la *Chicago Chiari Outcome Scale* (CCOS) (Aliaga et al., 2012), el *Chiari Symptom Profile* (CSP) (Mueller y Oro', 2013) y el *Chiari Health Index for Pediatrics* (CHIP) (Ladner et al., 2016) son útiles y de extendido uso (Yarbrough et al., 2015). Además, la CCOS parece ser válida también para determinar los factores predictores de las consecuencias postquirúrgicas según las técnicas empleadas (Hekman et al., 2012), como son los parámetros morfológicos y fisiológicos (Alperin et al., 2017).

2.2. Cerebelo

2.2.1. Contexto histórico.

Las dos primeras obras fundamentales para la historia de la neurología y el conocimiento sobre el cerebelo se deben al profesor italiano en medicina y cirugía Vincenzo Malacarne (1744-1816). En 1776, este autor publicó el primer documento dedicado exclusivamente a la descripción del cerebelo, titulado “*Nuova esposizione del cervelletto umano*” (Malacarne, 1776), y en 1780 llegaba su segundo libro con el título “*Encefalotomia nuova universale*” (Malacarne, 1780). En su obra, no solo se pone de manifiesto una descripción anatómica precisa de las estructuras cerebelosas, sino que también introdujo términos como amígdala, pirámide, lingual y úvula, cuyo uso se ha extendido hasta nuestros días. Además, sugirió algunas hipótesis que relacionaban un desarrollo anómalo del cerebelo con la aparición de trastornos mentales, considerándose también uno de los mayores contribuidores al estudio de la electrofisiología (Cherici, 2006; Zanatta et al., 2018).

Además de Malacarne, desde comienzos del siglo XIX son muchos otros los nombres que destacan en relación al estudio del cerebelo (Glickstein et al., 2009). Pese a no ser el objeto principal de este trabajo, un breve recorrido por los hitos más importantes ayudará a entender cuál ha sido la evolución sobre el conocimiento de esta estructura. Una primera aproximación al rol que desempeña el cerebelo se atribuye a los trabajos de Luigi Rolando (1773-1831) y Pierre Flourens (1794-1867), quienes describieron su implicación en el control y coordinación motora. Por su parte, a Jan Evangelista Purkinje (1787-1869) se le reconoce el estudio histológico del cerebelo, dando lugar a que las células de Purkinje lleven su nombre. Luigi Luciani (1840-1919) estudió el efecto del cerebelo sobre las estructuras centrales. Santiago Ramón y Cajal (1888-1891) fue clave en el estudio y conocimiento de la conectividad y circuitería

cortico-cerebelosa. El trabajo de Lodewijk Bolk (1866-1930) dio lugar a una mejor localización de la función de coordinación motora. Joseph Francois Félix Babinski (1857-1932) y Gordon Holmes (1876-1965) destacan por sus estudios anatómicos y por sus exámenes de la sintomatología relacionada con anomalías cerebelosas. Por otro lado, el equipo de trabajo de Rudolf Magnus (1873-1927) estudió el rol del cerebelo en el control postural. Finalmente, trabajos más recientes como el de David Marr (1945-1980) y James Albus (1935-2011), o el de Henrietta Leiner (1914-2012), Alan Leiner (1914-2010) y Robert Dow (1908-1995), han permitido extender el estudio relacionado con la funcionalidad motora a la implicación del cerebelo en las funciones cognitivas y afectivas (Voogd y Koehler, 2018).

2.2.2. Descripción general.

El cerebelo es una región del encéfalo situada en la fosa posterior del cráneo bajo el lóbulo occipital, del que lo separa el tentorium o tienda del cerebelo, y tras la cara posterior del tronco encefálico, al que se encuentra unido por los pedúnculos cerebelosos, quedando situado así entre ambas estructuras el cuarto ventrículo (Voogd y Glickstein, 1998).

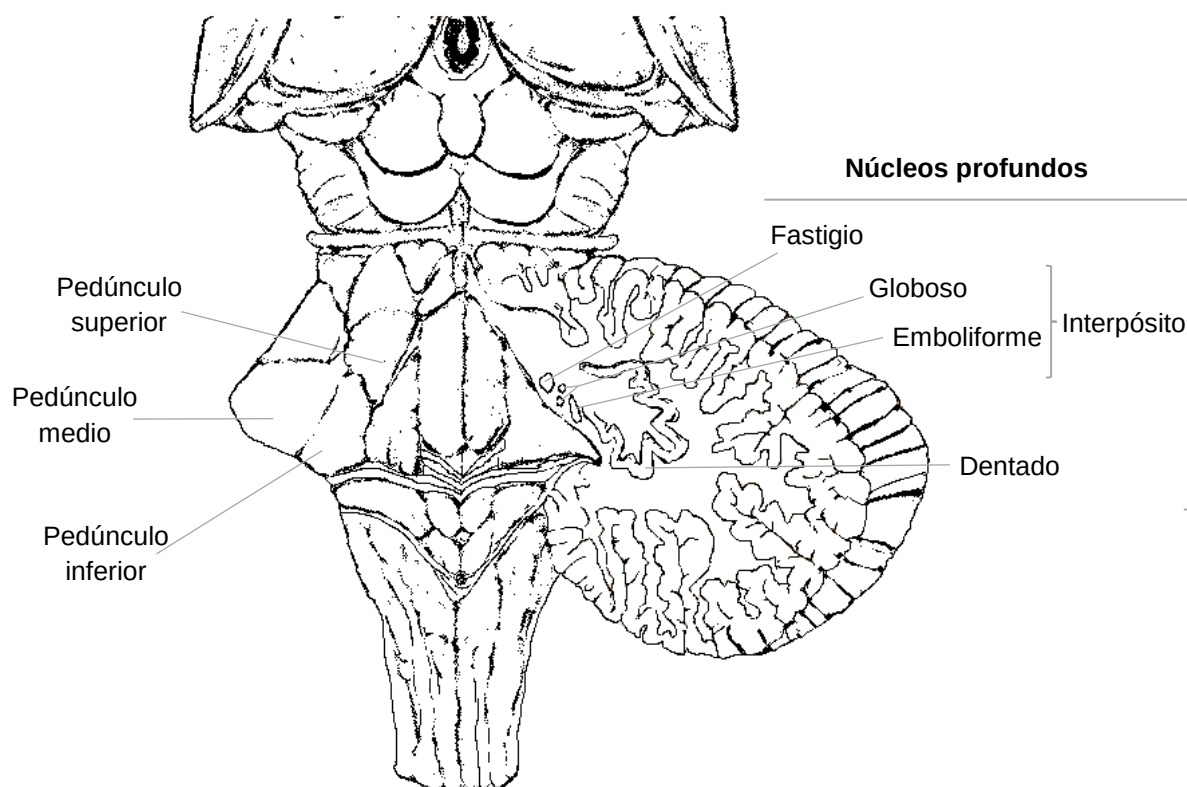
2.2.2.1. Morfología macroscópica.

El cerebelo es una estructura dividida en dos hemisferios (izquierdo y derecho) y el vermis, que es la unión medial. En la capa externa pueden observarse las denominadas folias, que es el nombre que recibe cada uno de los pliegues del tejido cerebeloso, diferenciándose entre sí por surcos horizontales y fisuras (Colin et al., 2002). Esta capa externa constituye el córtex cerebeloso y está formada principalmente por sustancia gris, la cual rodea una región constituida por sustancia blanca denominada “*arbor vitae*” o “árbol de la vida” por su fisiología. Dicha región alberga los núcleos

profundos del cerebelo, que son masas de sustancia gris e incluyen: fastigio, interpósito (globoso y emboliforme) y dentado (Roostaei et al., 2014) (Figura 2).

Figura 2

Esquema Anatómico del Cerebelo y del Tronco Encefálico.



Adaptado de Hansen y Koeppen (2002).

Asimismo, el cerebelo humano se divide en tres grandes lóbulos: i) *anterior o espinocerebeloso*, relacionado con el componente motor y sensoriomotor, ii) *posterior o neocerebelo*, asociado al componente cognitivo y asociativo, y iii) *floculonodular o vestibulocerebelo*, responsable del equilibrio (Grimaldi y Manto, 2012; Hendelman, 2006; Manto y Mariën, 2015). La fisura primaria separa el lóbulo anterior del posterior y la fisura posterolateral separa el posterior del floculonodular (Roostaei et al., 2014). El vermis cerebeloso se subdivide a su vez en 10 lóbulos (I-X) en dirección rostrocaudal, separados entre sí por fisuras, los cuales tienen su equivalente en los hemisferios

2.2.2.2. Morfología microscópica.

La corteza cerebelosa tiene una morfología uniforme y se subdivide en tres capas: i) *capa externa o capa molecular*, la cual alberga dos tipos de neuronas, la célula estrellada externa y la célula en cesta interna, constitutivas de las arborizaciones dendríticas y axones; ii) *capa media o capa de Purkinje*, la cual contiene células de Purkinje (15 millones aproximadamente), que son neuronas de Golgi tipo I grandes, y que se insertan en la capa molecular a través de ramificaciones que contienen espinas dendríticas formando sinapsis; y iii) *capa interna o capa granulosa*, que contiene células pequeñas, las cuales originan dendritas que establecen contacto sináptico con aferencias procedentes de la capa media. Cada uno de sus axones discurre hacia la capa molecular hasta establecer sinapsis con las células de Purkinje, conociéndose como fibras paralelas y cuya interconectividad se produce en módulos (Colin et al., 2002; D'Angelo y Casali, 2013; Snell, 2007). Pese al concepto de uniformidad y visión calificada incluso de “cristalina”, los equipos técnicos contemporáneos permiten distinguir ligeras variaciones, lo que requiere de futuros estudios que detallen su morfología con mayor precisión (Ashida et al., 2018).

Por su parte, el vermis contiene tres tipos de fibras: i) *intrínsecas*, que interconectan regiones del cerebelo sin abandonarlo; ii) *aferentes*, que llegan desde regiones externas a través de los pedúnculos y suponen la mayor parte de la sustancia blanca; y iii) *eferentes*, las cuales comienzan como axones de las células de Purkinje, pasan en su mayoría por los núcleos cerebelosos profundos estableciendo sinapsis y tras ello, los axones salen del cerebelo a través de los pedúnculos (Snell, 2007).

2.2.2.3. Mecanismos de conexión: fibras aferentes y eferentes.

El cerebelo humano contiene hasta el 80% de las neuronas cerebrales, lo que refleja su elevada actividad conectora (Grimaldi y Manto, 2012). Los mecanismos de

conexión cortico-cerebelosa se dan gracias a la acción principal de dos tipos de fibras: fibras trepadoras, que son las fibras terminales de los tractos olivocerebelosos y ascienden atravesando las tres capas de la corteza; y fibras musgosas, que son las fibras terminales del resto de tractos. Ambas ejercen un efecto excitatorio sobre el córtex y los núcleos (Colin et al., 2002; Snell, 2007).

La conectividad cortico-cerebelosa se da a través de los pedúnculos cerebelosos, los cuales son tres haces simétricos de fibras nerviosas que conectan el cerebelo con el tronco encefálico. Se dividen en inferior, medio y superior, sirviendo cada uno de ellos como ruta para las distintas vías aferentes y eferentes (Figura 2). El pedúnculo medio es el mayor y se ha vinculado a la conexión con áreas cognitivas (Glickstein y Doron, 2008). La ratio entre fibras aferentes y fibras eferentes es aproximadamente 40:1 (Colin et al., 2002).

La conectividad intracerebelosa y las proyecciones de fibras entre el córtex cerebeloso y los núcleos profundos siguen un modelo medio-lateral, ya que el vermis proyecta fibras al núcleo fastigio, la región paravermal proyecta al núcleo interpósito y los hemisferios laterales proyectan al núcleo dentado (Stoodley y Schmahmann, 2018).

Este mapa de conectividad cortico-cerebelosa es un modelo de vías múltiples y recíprocas que forma un sistema de circuitos cerrados. De esta forma, se establece la base para un modelo de topografía funcional cerebelosa, en la que existe una conexión entre el cerebelo y las áreas cerebrales sensitivomotoras y de asociación (Bernard et al., 2016; Stoodley y Schmahmann, 2018), siendo esto superlativo en el cerebelo humano en comparación al desarrollo filogenético del resto de especies (Buckner y Krienen, 2013).

Fibras cerebelosas aferentes

Las fibras aferentes se clasifican en tres grupos: a) procedentes del córtex cerebral, b) procedentes de la médula espinal, y c) procedentes del nervio vestibular (Figura 4).

A) Las aferencias corticales emplean tres vías: i) *corticopontocerebelosa*, por la que células de la corteza cerebral llegan a los núcleos pontinos, dando lugar a fibras que entran en el hemisferio cerebeloso opuesto a través del pedúnculo medio (fibras musgosas); ii) *corticoolivocerebelosa*, por la que células corticales llegan a los núcleos olivares inferiores bilaterales, dando lugar a fibras que se insertan en el hemisferio cerebeloso opuesto a través del pedúnculo inferior (fibras trepadoras); y iii) *corticorreticulocerebelosa*, por la que principalmente células de la corteza sensitivomotora descienden hasta la formación reticular ipsilateral y protuberancia y bulbo raquídeo contralaterales, formando así las fibras reticulocerebelosas, que se introducen a través de los pedúnculos medio e inferior al hemisferio cerebeloso del mismo lado (Apps y Watson, 2013; Snell, 2007).

B) Las aferencias medulares constituyen tres vías: i) *tracto espinocerebeloso anterior*, por el que los axones que parten del ganglio de la raíz posterior entran en la médula estableciendo sinapsis con las neuronas del núcleo dorsal, y desde ahí ascienden bien por su lado o bien por el opuesto, entrando al cerebelo a través del pedúnculo superior; ii) *tracto espinocerebeloso posterior*, cuya vía es idéntica al tracto anterior pero ascendiendo hasta el bulbo raquídeo y desde esta región es donde se proyectan las fibras al cerebelo mediante el pedúnculo inferior; y iii) *tracto cuneocerebeloso*, cuyas fibras nacen en el núcleo cuneiforme del bulbo raquídeo y se proyectan al hemisferio cerebeloso ipsilateral a través del pedúnculo inferior. En las tres vías, las fibras se acaban convirtiendo en fibras musgosas, excepto algunas ramificaciones colaterales que

acaban proyectándose hacia los núcleos cerebelosos profundos. La información que reciben es musculoarticular, es decir, la proveniente de husos musculares, órganos tendinosos y receptores articulares (Colin et al., 2002; Snell, 2007).

C) Las aferencias del nervio vestibular son aquellas fibras que reciben información del oído interno y que a través del nervio vestibular se proyectan, o bien directamente al cerebelo, o bien tomando los núcleos vestibulares del tronco encefálico como estación de relevo. Después se integran en el cerebelo a través del pedúnculo inferior del mismo lado y acaban siendo fibras musgosas en el lóbulo floculonodular (Snell, 2007).

Fibras cerebelosas eferentes

Las fibras eferentes se clasifican en cuatro tipos: a) vía globoso-emboliforme-rúbrica; b) vía dentotalámica, c) vía fastigiovestibular, y d) vía fastigiorreticular. Todas son axones de las células de Purkinje, ya que éstas han establecido previamente sinapsis con las neuronas de los núcleos cerebelosos profundos, exceptuando algunas eferencias directas hacia el núcleo vestibular lateral (Snell, 2007) (Figura 4).

A) Vía globoso-emboliforme-rúbrica: axones que parten de los núcleos globoso y emboliforme atraviesan el pedúnculo superior hasta el lado opuesto en la decusación peduncular. Posteriormente, las fibras avanzan hasta llegar al núcleo rojo contralateral, cruzándose nuevamente y dando origen al tracto rubroespinal. Por esta razón, ambos núcleos tienen influencia en la motricidad del cuerpo ipsilateral (Snell, 2007).

B) Vía dentotalámica: axones que parten del núcleo dentado atraviesan el pedúnculo superior hasta el lado opuesto en la decusación peduncular. Posteriormente, las fibras avanzan hasta llegar al núcleo ventrolateral del tálamo y continúan atravesando la cápsula interna y la corona radiada hasta alcanzar el área motora primaria del córtex cerebral. Debido a esto, el núcleo dentado influye en la actividad motora del

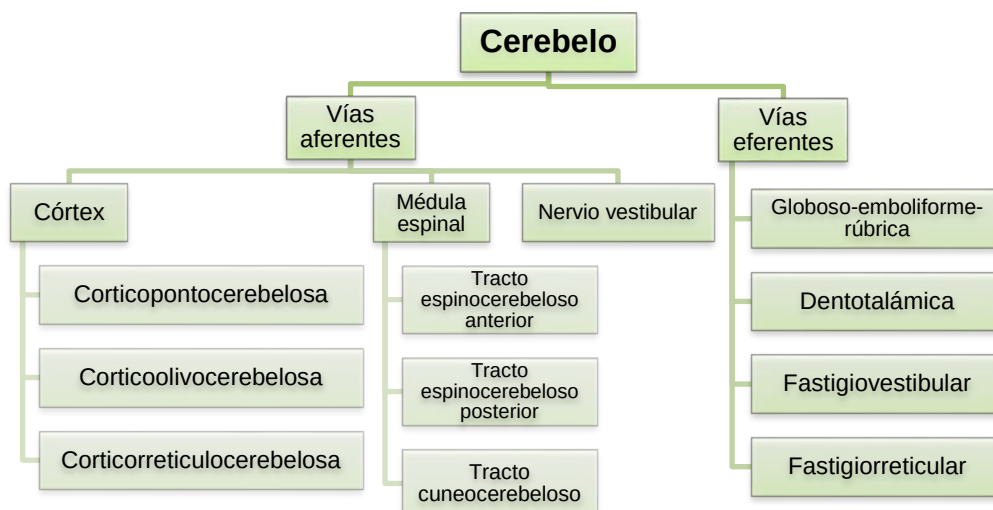
córtex contralateral y, por tanto, en el control de la motricidad del cuerpo ipsilateral (Habas et al., 2013; Snell, 2007).

C) Vía fastigiovestibular: axones que parten del núcleo fastigio atraviesan el pedúnculo inferior hasta alcanzar el núcleo vestibular bilateralmente, dando origen al tracto vestibuloespinal. Su función está relacionada con el control del tono de los músculos extensores homolaterales (Snell, 2007).

D) Vía fastigiorreticular: axones que nacen en el núcleo fastigio atraviesan el pedúnculo inferior hasta establecer sinapsis con neuronas de la formación reticular. Estos axones confluyen formando el tracto reticuloespinal, el cual influye en el tono de los músculos homolaterales (Snell, 2007).

Figura 4

Esquema de Conectividad Cortico-Cerebelosa: Vías Aferentes y Eferentes.



2.2.3. Conectividad cortico-cerebelosa.

En el apartado anterior se ha llevado a cabo una breve descripción de la organización estructural del cerebelo, tanto a nivel macroscópico como microscópico, y

los mecanismos de conexión aferentes y eferentes principales. En las siguientes líneas se describen las regiones corticales con las que el cerebelo posee conexiones, y más adelante se describirán las áreas cerebelosas de origen y destino para estas conexiones. La información descrita proviene tanto de estudios con imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) como de aquellos que emplean tractografía. La clasificación expuesta en el trabajo de D'Angelo y Casali (2013) se ha considerado como guía para esta sección.

Vías motoras y somatosensoriales

El cerebelo posee proyecciones bidireccionales con las áreas motora, premotora, somatosensorial primaria y motoras suplementarias, siendo ésta una de las mayores vías aferentes cortico-cerebelosas (Buckner et al., 2011). Estas conexiones implican que el cerebelo intervenga en la regulación de la motricidad, así como en la planificación motora (D'Angelo y Casali, 2013; Krienen y Buckner, 2009; Manto et al., 2012).

Vías parietales

Las aferencias cerebelosas se proyectan al área 7b del lóbulo parietal inferior, específicamente al área intraparietal anterior, así como a las áreas intraparietales ventrolateral y medial. Estas regiones conectan a su vez con áreas del córtex motor, además de regiones parahipocampales, generando complejas y múltiples redes de conectividad cortico-cerebelosa. Por esta razón, el cerebelo juega un papel fundamental en la visualización y manipulación de objetos, así como en la coordinación visuomotora (D'Angelo y Casali, 2013; Habas et al., 2013).

Vías prefrontales

Tanto desde el lóbulo anterior como desde el posterior, el cerebelo posee conexiones bilaterales con los córtex prefrontal medial, dorsolateral y anterior (Diamond, 2000; Krienen y Buckner, 2009). Particularmente, el área cortical 46 recibe

proyecciones polisinápticas del núcleo dentado, creándose un circuito recíproco cortico-cerebeloso (Buckner et al., 2011; Ramnani, 2012). Asimismo, las áreas 9 y 10 del córtex prefrontal envían proyecciones de fibras al núcleo pontino (Buckner et al., 2011). La existencia de estos circuitos favorece la implicación del cerebelo en el control motor, la memoria de trabajo, el aprendizaje procedimental y el control comportamental (D'Angelo y Casali, 2013; Habas et al., 2013).

Vías temporales

El vínculo con el córtex temporal se basa principalmente en la conectividad funcional con áreas como el hipocampo y la amígdala (D'Angelo y Casali, 2013). Existe también una vía de comunicación entre el surco temporal superior y el cerebelo (Sokolov et al., 2014). Asimismo, se ha demostrado la participación del lóbulo temporal en circuitos que incluyen tanto a las redes sensoriomotoras como a la red neuronal por defecto (Habas et al., 2009).

Vías oculomotoras

El lóbulo floculonodular está directamente implicado en el reflejo vestibulo-ocular. No obstante, tanto regiones laterales como posteriores del cerebelo participan también en los movimientos oculares, como las que se requieren en tareas visuoespaciales. Prueba de ello son la conectividad con regiones como el giro precentral y superior frontal, ambas implicadas en procesos oculomotores y funciones como la memoria de trabajo espacial (D'Angelo y Casali, 2013; Glickstein y Doron, 2008; Habas et al., 2013).

Vías subcorticales y límbicas

Los ganglios basales (Caligiore et al., 2017; Middleton y Strick, 2000), así como otras estructuras subcorticales del sistema límbico, mantienen conexiones bidireccionales con el cerebelo, siendo su función principal la detección y el análisis de

la información interoceptiva, autonómica y emocional (D'Angelo y Casali, 2013; Habas et al., 2009). También se han hallado circuitos cerebelo-hipotalámicos con vías bidireccionales tanto directas como indirectas, así como conexiones con vías paralímbicas (Benagiano et al., 2018). Además, estudios a través de IRMf han permitido mostrar la activación de los hemisferios laterales y el vermis cerebeloso ante tareas de procesamiento emocional (Baumann y Mattingley, 2012), sugiriéndose incluso que el vermis, junto al núcleo fastigio y el lóbulo floculonodular, podría ser una extensión del circuito de Papez (Blatt et al., 2013; Schutter y van Honk, 2005).

2.2.4. Trastornos cerebelosos.

El cerebelo está asociado a un amplio espectro de trastornos con distintas etiologías y en consecuencia, diversos signos y síntomas (Bodranghien et al., 2016). Se hará un breve repaso a los síndromes principales sin detenerse en cada uno de ellos, con el único objetivo de establecer el encuadre necesario y situar así la MC. La taxonomía planteada está basada en el trabajo de Manto y Pandolfo (2002).

El trastorno cerebeloso por excelencia es la ataxia, síndrome caracterizado por la descoordinación motora y que se divide entre hereditarias dominantes, como la ataxia espinocerebelosa, y recesivas, como la ataxia de Friedreich. Agentes tóxicos también pueden ser causantes de trastornos con clínica similar (Manto y Pandolfo, 2002).

Exceptuando los dos ejemplos anteriores, las patologías cerebelosas pueden agruparse como trastornos esporádicos, incluyendo: degeneración corticobasal, ictus cerebelosos, enfermedades neuroinmunes, enfermedades infecciosas, tumores, traumatismos de la fosa posterior, trastornos del desarrollo, trastornos endocrinos y malformaciones de la fosa posterior. La MC pertenece a este último grupo. Asimismo, el cerebelo es una estructura clave en patologías mentales como la esquizofrenia, el

trastorno del espectro autista (TEA) o el trastorno bipolar (Courchesne et al., 1988; Fatemi et al., 2012; Manto y Pandolfo, 2002; Mills et al., 2005).

Entre las malformaciones congénitas de la fosa posterior se incluyen tres grupos principales (Manto y Pandolfo, 2002):

- Malformaciones de la fosa posterior: MC-I, MC-II, MC-III, y MC-IV.
- Malformaciones quísticas y quistes de la fosa posterior: malformación de Dandy-Walker, cisterna magna aumentada y quiste de la bolsa de Blake.
- Otras anomalías del desarrollo: síndrome de Joubert, hipoplasia o aplasias cerebelosas, hipoplasia del vermis, disrafia tectocerebelosa, romboencefalosinapsis, síndrome de Lhermitte-Duclos, y macrocerebelo.

2.2.5. *Cerebelo y cognición.*

Históricamente, desde que se puso el foco de atención en el cerebelo, ésta ha sido una estructura principalmente ligada al control de la motricidad. No obstante, a finales del siglo XX se comenzó a considerar su implicación en el funcionamiento cognitivo superior, dando lugar a multitud de trabajos en esta línea (Baillieux et al., 2008; Schmahmann, 2019; Timmann y Daum, 2007).

El trabajo de Leiner et al. (1986) fue quizá el que sentó las bases para la tendencia investigadora contemporánea sobre el papel del cerebelo en las funciones cognitivas superiores (Voogd y Koehler, 2018). En esta publicación, se planteó que las regiones cerebelosas cuyo desarrollo evolutivo fuese más reciente (como lo son el núcleo dentado y el cerebelo posterior), podrían contribuir a las habilidades mentales, al igual que aquellas filogenéticamente anteriores lo hacían con las habilidades motoras. Estos autores hicieron especial énfasis en la conectividad entre el núcleo dentado y el córtex cerebral, la cual tiene lugar gracias a las proyecciones dento-tálamo-corticales (Leiner et al., 1986). Tras este trabajo, el mismo grupo de investigación liderado por

Henrietta Leiner publicó nuevos estudios en los que sugerían que la circuitería cortico-cerebelosa serviría como base para los procesos de aprendizaje. Además, plantearon que el cerebelo podría ayudar a la ejecución de dichos procesos de manera más óptima y eficaz, sirviendo de apoyo a las regiones corticales encargadas de las funciones cognitivas (Leiner et al., 1987, 1989), así como de los aspectos sensoriales, lingüísticos y emocionales de la conducta (Leiner et al., 1991). Gracias al estudio de casos clínicos con lesiones focales cerebelosas y a los avances en neuroimagen, adquiriría mayor fuerza la hipótesis de que el cerebelo no solo tiene un papel fundamental en el control motor, sino que también participa en las habilidades cognitivas (Glickstein et al., 2011; Leiner et al., 1993; Nieto et al., 2004).

La perspectiva neuroanatómica fortalece los argumentos a favor de la contribución del cerebelo a la cognición humana. Filogenéticamente, el curso de la evolución de esta estructura ha sido diferente en comparación al de otras especies vertebradas (Tirapu et al., 2011). Desde una perspectiva estructural, los hemisferios cerebelosos tienen un tamaño mayor en el *Homo sapiens*, además de que el número de conexiones bidireccionales con el córtex cerebral también es superior. Además de que este crecimiento ha sido paralelo al desarrollo de las áreas asociativas corticales, el núcleo dentado también ha experimentado un desarrollo superlativo, generando a su vez conexiones con el córtex cerebral, inexistentes en otras especies (Habas, 2010; Noroozian, 2014). Teniendo en cuenta datos anatómicos como que el cerebelo alberga la mayor cantidad de neuronas del sistema nervioso central, y que las conexiones neurales con el córtex cerebral son masivas, bidireccionales y superiores en comparación con cualquier otra región, es plausible su implicación en el funcionamiento cognitivo (Noroozian, 2014; Rapoport et al., 2000; Tirapu et al., 2011).

2.2.5.1. Síndrome Cerebeloso Cognitivo-Afectivo.

Continuando con la corriente investigadora llevada a cabo por los Leiner y Dow, en la década posterior también se sucedieron publicaciones en favor de la contribución del cerebelo a las funciones cognitivas superiores (Schmahmann, 1991). Sin duda, otro de los hitos que han marcado la historia de la concepción neuropsicológica del cerebelo es la publicación de Schmahmann y Sherman (1998), en la que designan una nueva entidad denominada “Síndrome Cerebeloso Cognitivo-Afectivo” (SCCA), y solo un año antes publicaban una primera descripción (Schmahmann y Sherman, 1997). De acuerdo a estos autores, las personas afectadas por patologías cerebelosas cursarían con un cuadro clínico caracterizado por alteraciones en cuatro esferas: i) funcionamiento ejecutivo, manifestado en una alteración de la capacidad de planificación, junto a dificultades en flexibilidad cognitiva, razonamiento abstracto, memoria de trabajo y fluidez verbal; ii) cognición espacial, evidenciado ante la presencia de desorganización visuoespacial y una memoria visual alterada; iii) dificultades de lenguaje, incluyendo apraxia, agramatismo y ligera anomia; y iv) cambios en la personalidad, relativos principalmente a una mayor desinhibición y un carácter más voluble. La propuesta de este síndrome tuvo su origen en el estudio de un grupo de 20 pacientes con patologías cerebelosas focales de diferente etiología, a los que se les administró una amplia batería de pruebas neuropsicológicas, además de exámenes neurológicos y pruebas de neuroimagen (Schmahmann y Sherman, 1998). Anatómicamente, aquellos con daño localizado en el lóbulo posterior manifestaban de una manera más pronunciada el SCCA, siendo esto consistente con la asociación entre dicha región y las funciones cognitivas, y con la hipótesis que propone una desconexión cortico-cerebelosa como causa del SCCA (Schmahmann y Pandya, 2008). Igualmente, el vermis se ha relacionado más estrechamente con los déficits afectivos, puesto que se manifestaban en

mayor medida en aquellos individuos con un daño localizado en esta región (Manto y Mariën, 2015). Topográficamente, el SCCA se manifestaría tras una lesión localizada en el lóbulo posterior y específicamente en los lóbulos VI, VII y IX (Schmahmann, 2019). En este síndrome, cuya relevancia le ha llevado incluso a ser apodado “Síndrome de Schmahmann” (Manto y Mariën, 2015), no solo se afectaría la cognición en pacientes con patologías cerebelosas, sino también el procesamiento afectivo. Este conjunto de síntomas se divide a su vez en cinco dominios: control atencional, control emocional, espectro autista, espectro psicótico y habilidades sociales (Schmahmann et al., 2007; Wolf et al., 2009). Recientemente, Hoche et al. (2018) han publicado un trabajo en el que proponen un instrumento de cribado para evaluar el SCCA en población con patologías cerebelosas. Esta prueba incluye los siguientes dominios de evaluación: fluidez verbal, fonética y semántica, funcionamiento ejecutivo (categorización, memoria de trabajo, tarea go/no-go, semejanzas), memoria verbal a corto y a largo plazo, capacidad visuoespacial y visuoconstructiva, y estado afectivo (Hoche et al., 2018).

Considerando el meta-análisis de Ahmadian et al. (2019), el SCCA es una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico de patologías cerebelosas y que actualmente se fundamenta en los hallazgos clínicos. Desde que se propuso en 1998, el SCCA ha sido replicado en estudios con pacientes de distintas edades y con patologías cerebelosas de distinta etiología tales como ataxia (Hoche et al., 2019; Tedesco et al., 2011), síndrome de Joubert y malformaciones cerebelosas (Tavano y Borgatti, 2010), enfermedades vasculares (Lagarde et al., 2009; Neau et al., 2000; Starowicz-Filip et al., 2013), tumores (Baillieux et al., 2010; Domínguez-Carral et al., 2015) y trastornos mentales (Pesic et al., 2014; Villanueva, 2012), entre otros. En este último grupo se incluyen patologías como la esquizofrenia o el TEA, en las cuales es característico encontrar una morfología anómala en el cerebelo y déficits en la conectividad cortico-

cerebelosa (D’Mello y Stoodley, 2015; Olivito et al., 2017; Schmahmann, 2010). Asimismo, un menor volumen tanto en los hemisferios como en el vermis cerebeloso se asocia con una ralentización en el desarrollo que provoca alteraciones cognitivas y motoras (Bolduc et al., 2012).

Además de las publicaciones en las que se evalúan los dominios que conforman el SCCA, son muchos otros los trabajos que han demostrado la implicación del cerebelo en las funciones cognitivas superiores (Koziol et al., 2014). Teniendo en cuenta el amplio espectro de funciones cognitivas, se incluyen: atención (Abel et al., 2005; D’Angelo y Casali, 2013), memoria verbal y visual (Kim et al., 1999; Nakamoto et al., 2015), funcionamiento ejecutivo (Koziol y Barker, 2013; Koziol et al., 2012), fluidez verbal (De Smet et al., 2013; Leggio et al., 2000), memoria de trabajo (Gottwald et al., 2004; Guell et al., 2018b; Mandolesi et al., 2001), secuenciación (Leggio et al., 2008; Molinari et al., 1997; Tedesco et al., 2017), sincronización (E et al., 2014), aprendizaje procedimental (Gómez-Beldarrain et al., 1998; Leggio et al., 1999), procesamiento visuoespacial (Fink et al., 2000; Molinari et al., 2004; Molinari y Leggio, 2007), lenguaje (De Smet et al., 2013; Mariën et al., 2014), procesamiento y expresión emocional (Fusar-Poli et al., 2009; Guell et al., 2018b; Parvizi et al., 2001; Strick et al., 2009; Turner et al., 2007), regulación emocional (Adamaszek et al., 2017; Schutter y van Honk, 2009), reconocimiento de emociones faciales (Adamaszek et al., 2015; Ferrucci et al., 2012; Narumoto et al., 2000; Schutter et al., 2009) y cognición social (Hoche et al., 2016; Van Overwalle et al., 2020; Van Overwalle y Mariën, 2016). Junto a los anteriormente citados, destaca el trabajo de Tavano et al. (2007), quienes realizaron una aproximación al perfil de desarrollo cognitivo-afectivo de afectados por patologías cerebelosas. Estos autores evaluaron una muestra de 27 individuos con malformaciones congénitas de origen cerebeloso en la que incluyeron población

pediátrica y adulta. La variedad de déficits cognitivos hallados en este grupo clínico llevó a los autores a poner de manifiesto la implicación del cerebelo en la adquisición de las habilidades cognitivas y afectivas, así como en el aprendizaje y la ejecución automática de conductas (Vandervert, 2016), y no solo motoras. Pese a la heterogeneidad de la etiología patológica de la muestra y por consiguiente en su sintomatología, los resultados observados concuerdan de forma general con lo que propone el SCCA. De acuerdo a sus hallazgos, Tavano et al. (2007) sugieren que el vermis se relaciona en mayor medida con déficits afectivos y a su vez, lesiones en esta región suelen conllevar peor pronóstico a largo plazo. Asimismo, un daño en los hemisferios cerebelosos se relaciona con la aparición de déficits cognitivos, y pese a que pueden ser de distinta índole, destacan un peor rendimiento en las funciones ejecutivas, las habilidades lingüísticas y las habilidades visuoespaciales. También se ha hallado una correlación entre una mayor sustancia gris en el lóbulo posterior y un mejor rendimiento cognitivo (Moore et al., 2017). Basándose en estos resultados, Tavano et al. (2007) proponen hacer un seguimiento individualizado de cada paciente con anomalías cerebelosas y sugieren cursos de evolución diferentes según la etiología.

Tradicionalmente, la mayoría de publicaciones comparten como limitación el reducido tamaño muestral, siendo los estudios de caso los más habituales. Además, suelen estar enfocados en el análisis de dominios cognitivos específicos, sin abordar todo el espectro de la cognición. Es por ello que Tedesco et al. (2011) desarrollaron un estudio más amplio en el que incluyeron 156 casos con patología cerebelosa. Los participantes cumplieron una amplia batería de pruebas neuropsicológicas que incluía la evaluación de memoria verbal, memoria visuoespacial, lenguaje, funcionamiento ejecutivo, habilidades visuoespaciales y nivel intelectual. Considerando sus resultados, estos autores vieron replicado el SCCA, destacando como funciones más

afectadas el lenguaje, las funciones ejecutivas, las habilidades visuoespaciales y la secuenciación, y proponiendo ésta última como una función específica del cerebelo. Este perfil se halló independientemente de que la patología fuera producto de un daño focal o un trastorno degenerativo, y solamente variaba cuando se consideraba la localización del daño focal, siendo el lóbulo posterior y los núcleos profundos las áreas más relacionadas con los déficits cognitivos (Schmahmann y Sherman, 1998; Tedesco et al., 2011).

Junto a la proposición del SCCA, existen otros dos conceptos desarrollados por Schmahmann y sus colegas sobre la relación entre el cerebelo y la cognición (Guell et al., 2018a). En primer lugar, la teoría de la “Dismetría del Pensamiento” (*Dysmetria of Thought*), de acuerdo a la cual el cerebelo desempeñaría un papel modulador tanto para el movimiento como para la cognición y procesamiento emocional, siguiendo procesos neurológicos semejantes (Guell et al., 2015; Koziol et al., 2014). El segundo concepto propuesto por este grupo es la “Trasformación Cerebelosa Universal” (*Universal Cerebellar Transform*), descrita como un agente responsable del mantenimiento del equilibrio entre la conducta humana y el contexto. De acuerdo a esta hipótesis, el cerebelo integraría representaciones internas y estímulos externos, generando respuestas automáticas que permitan un balance óptimo en la interacción contextual. Además, ésta intervendría por igual en las múltiples conexiones cortico-cerebelosas, tanto aferentes como eferentes, así como a lo largo de los distintos dominios cognitivos, cuya justificación anatómica reside en la arquitectura uniforme del córtex cerebeloso (Guell, Schmahmann y Gabrieli, 2018; Koziol et al., 2014; Schmahmann et al., 2019). Teniendo esto en cuenta, se propone un modelo en el que un fallo en la modulación del movimiento a causa de anomalías en la región sensoriomotora, daría lugar a una dismetría del movimiento, y un fallo en la modulación de la cognición y la emoción

debido a daños en la región cognitiva o límbica, daría lugar a una dismetría del pensamiento (Guell et al., 2015). Esto es, la dismetría del movimiento hace referencia al síndrome motor cerebeloso (p. ej. ataxia), y la dismetría del pensamiento hace referencia a la manifestación de los distintos componentes del SCCA (Schmahmann, 2004, 2010).

2.2.5.2. Topografía y conectividad funcional.

Otros datos que evidencian la implicación del cerebelo en la cognición son los proporcionados por los estudios de topografía y conectividad funcional a través del empleo de técnicas de neuroimagen.

Gracias al desarrollo de los trabajos de topografía funcional, se han generado mapas de activación que permiten localizar las distintas funciones cognitivas en el cerebelo. Cuando la topografía cerebelosa se analiza por completo, se observa una triple representación funcional, generándose así tres mapas de activación con localizaciones anatómicas diferenciadas. El primero se refiere a una representación somatomotora invertida en el lóbulo anterior, el segundo mapa se localiza en el lóbulo posterior e incluye representaciones secuenciales de las redes premotoras y de asociación, y el tercero abarcaría la región más posterior del lóbulo IX (Buckner et al., 2011, Guell y Schmahmann, 2020). Por su parte, O'Reilly et al. (2010) plantean asimismo una división conceptual del córtex cerebeloso de acuerdo a dos regiones de funcionalidad, (a) una *zona primaria sensoriomotora* (lóbulos V, VI y VIII), la cual establecería conectividad funcional con los córtex motor, premotor, somatosensorial, visual y auditivo, y (b) una *zona supramodal* (lóbulos VIIa, Crus I y Crus II), que conectaría con las regiones prefrontal dorsolateral y posteroparietal inferior.

La investigación sobre topografía funcional tanto en estado de reposo como basado en tareas a través de IRMf, ha permitido obtener los mapas de activación

cortico-cerebelosa que se distribuyen a lo largo del encéfalo, siendo el sustrato para el movimiento, la atención, la valencia emocional, la creatividad y la imaginación, entre otras funciones (Schmahmann, 2019), y dando lugar a la parcelación del cerebelo de acuerdo a su funcionalidad (King et al., 2019). Los estudios de topografía funcional apoyan la dualidad localizacionista entre lo motor versus lo no-motor mencionada previamente. A través de la combinación de estas técnicas con la observación clínica, queda de manifiesto que lo motor, incluso lo vegetativo, es relativo al lóbulo anterior, y lo no-motor al lóbulo posterior (Exner et al., 2004; Parsons et al., 2000; Riedel et al., 2015; Stoodley et al., 2012; Stoodley y Schmahmann, 2010). Se ha observado que pacientes con un daño en el lóbulo anterior del cerebelo manifiestan una peor ejecución de tareas motoras, mientras que cuando la anomalía se sitúa en el lóbulo posterior, la sintomatología deficitaria es cognitiva. Además, el desarrollo volumétrico de ambas regiones sigue patrones distintos durante el envejecimiento (Bernard et al., 2015). Esto da lugar a tres modelos de lesión diferenciados entre sí, y por consiguiente, a tres tipologías de pacientes, aquellos que presentan únicamente un síndrome motor (daño en el lóbulo anterior), los que únicamente manifiestan el SCCA (daño en el lóbulo posterior) y un tercer grupo en el que se combinan ambas condiciones (Stoodley et al., 2016).

Desde una perspectiva motora, la activación cerebelosa es contralateral y se concentra en su mayoría en el lóbulo anterior, comprendiendo los lóbulos I-V, con especial énfasis en el lóbulo V y algunas regiones anteriores del lóbulo VI (Stoodley y Schmahmann, 2009). En esta zona se forma un homúnculo invertido que incluye representaciones corporales del pie, la mano y la lengua. Más específicamente, el cerebelo contiene regiones representativas sensoriomotoras, siendo lóbulos II-V y VIII/IX para las extremidades inferiores, lóbulos V/VI y VIII para las extremidades

superiores, y lóbulos VI y VIII para el área facial (Sokolov et al., 2017). En esa línea, los estudios de neuroimagen en humanos han hallado mapas de topografía funcional en el cerebelo representativos tanto de la motricidad gruesa como de la fina (Buckner et al., 2011).

Desde la perspectiva cognitiva, la activación cerebelosa se da principalmente en el lóbulo posterior. Considerando el mapa de activación cerebelosa de acuerdo a las funciones cognitivas, las áreas elocuentes serían las siguientes: funcionamiento ejecutivo (lóbulo VI izquierdo, VIIB izquierdo, Crus I bilateral y Crus II bilateral), memoria de trabajo (lóbulos bilaterales VI, VII, Crus I y VIIIA), memoria de trabajo verbal (intersección entre lóbulo VI y Crus I, Crus II y una mínima activación del lóbulo VIIIA), procesamiento visuoespacial (lóbulo VI izquierdo, lóbulo VII izquierdo y una mínima activación del lóbulo VI derecho), lenguaje (lóbulos VI derecho, Crus I, Crus II, lóbulo vermal VIIA y una mínima activación del lóbulo VI izquierdo), procesamiento emocional (lóbulos vermales VI y VIIA izquierdos, lóbulo VI izquierdo, Crus I izquierdo y una mínima activación en el lóbulo VI derecho), cognición social (vermis, Crus I) y mentalización (lóbulos VI y VII) (Schmahmann, 2019; Sokolov et al., 2017; Stoodley, 2012; Stoodley et al., 2012; Stoodley y Schmahmann, 2009; Van Overwalle et al., 2017). Tal y como se puede advertir, existe una lateralidad funcional hemisférica según la tarea cognitiva. Los estudios de topografía funcional revelan que las tareas lingüísticas activan predominantemente regiones del hemisferio cerebeloso derecho, mientras que las tareas espaciales lo hacen con regiones del hemisferio cerebeloso izquierdo. Por último, las tareas que implican memoria de trabajo y otras funciones ejecutivas son consideradas bilaterales (Stoodley et al., 2012),

Mientras que los análisis de topografía permiten localizar las áreas elocuentes, los análisis de conectividad funcional completan los mapas de conexión cortico-

cerebelosa implicados en las funciones cognitivas. Diferentes estudios han permitido asociar significativamente tanto áreas prefrontales como parietales con los lóbulos VII, Crus I y Crus II (Stoodley y Schmahmann, 2009). Estos circuitos se forman a través de las vías cerebelo-tálamo-corticales y cortico-ponto-cerebelosas, siendo destino del córtex prefrontal los lóbulos Crus I, Crus II, VI, VIIB y IX; del córtex parietal los lóbulos VII, Crus I y Crus II; y de la región cingulada anterior los lóbulos Crus I y Crus II (Stoodley, 2012; Stoodley y Schmahmann, 2010). Considerando la interacción entre las redes funcionales corticales y regiones cerebelosas, destacan la existente entre los lóbulos I-V, VI y VII y la red sensoriomotora; entre el lóbulo IX (Habas et al., 2009), el Crus I y II y la red neuronal por defecto; entre los lóbulos Crus I y II con extensión a los lóbulos VI y VIIB y la red de control ejecutivo; y entre el lóbulo VI y la red atencional (Buckner et al., 2011). Las áreas corticales que comprenden estas redes son: i) *red sensoriomotora*, que incluye el córtex sensoriomotor, el córtex premotor, el área motora suplementaria, el córtex cingulado anterior, el córtex occipital, el córtex temporal, la ínsula, los núcleos caudado y lentiforme, la región ventral del tálamo y la región rostral del núcleo rojo; ii) *red neuronal por defecto*, que comprende el córtex prefrontal dorsomedial, el córtex parietal superior, el giro angular, el córtex cingulado posterior, el córtex retrosplenial, el lóbulo temporal medial y el córtex temporal ventral; iii) *red de control ejecutivo*, que se divide en izquierda, la cual incluye los córtex dorsolateral, dorsomedial prefrontal, orbitofrontal y superior parietal junto al giro angular, y derecha, la cual incluye los córtex dorsolateral prefrontal, orbitofrontal, cingulado caudal, superior parietal junto al giro angular y supramarginal; y iv) *red atencional*, que mantiene conectividad con el córtex frontal medial, el córtex cingulado anterior dorsal, el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex frontoinsular, el tálamo y el núcleo rojo con predominancia izquierda (Habas et al., 2009).

Pese a que el conocimiento actual no permite aún descifrar con especificidad cuál es la función del cerebelo, las diferentes teorías propuestas forman una idea bastante aproximada, y dadas sus características neuroanatómicas, se presupone una estructura implicada en las funciones motoras, cognitivas y afectivas (Barrios y Guàrdia, 2001; Leiner, 2010; O'Halloran et al., 2012). Molinari et al. (2002) plantean incluso que el cerebelo podría controlar la neuroplasticidad del córtex desde una posición secundaria, modulando la excitabilidad cortical a través de las conexiones cortico-cerebelosas. Por tanto, la cuestión no reside en si el cerebelo está implicado en el funcionamiento cognitivo o no, sino en cómo esta estructura contribuye al procesamiento cognitivo. Existen diferentes teorías computacionales desarrolladas durante finales del siglo XX que conciben el cerebelo como un procesador de los diferentes inputs y a su vez coordinador de las respuestas (Gill y Sillitoe, 2019; Manto, 2008). Las hipótesis propuestas hasta ahora se diferencian en la terminología empleada, desde una estructura preparada para monitorizar, pre-procesar, predecir y preparar, hasta una dedicada a establecer representaciones mentales internas. Sin embargo, todas ellas apuestan por conceder al cerebelo un papel modulador o supervisor de la correcta actividad cognitiva, y todas ellas son compatibles con las teorías de disimetría del pensamiento y transformación cerebelosa universal (Koziol et al., 2014; Laird et al., 2011; Schmahmann et al., 2019).

2.3. Cognición y Malformación de Chiari

2.3.1. Descripción general.

A lo largo de la sección anterior se ha destacado que el cerebelo tiene una marcada implicación en las funciones cognitivas, debido principalmente a la significativa conectividad cortico-cerebelosa existente (Buckner, 2013; O'Halloran et al., 2012). Iniciativas como la de Schmahmann y Sherman (1998) al proponer el SCCA sugieren que las patologías cerebelosas no solo implicarían la manifestación de síntomas y anomalías motoras, sino que también lo harían a nivel cognitivo. El origen de dicha publicación, sin olvidar trabajos anteriores como el de Henrietta Leiner y sus colegas a finales de la década de los años 80, han dado lugar a una tendencia investigadora cuyo objetivo es el estudio de la sintomatología cognitiva relacionada con trastornos cerebelosos. Ejemplo de ello son recientes publicaciones que buscan elaborar el perfil cognitivo asociado a enfermedades como la ataxia de Friedreich (Sayah et al., 2018) o la ataxia espinocerebelosa (Garrard et al., 2008; Orsi et al., 2011).

No obstante, cuando la revisión de la literatura se centra en el estudio de la sintomatología cognitiva de la MC, los resultados son escasos y además, cuentan con debilidades metodológicas que impiden elaborar un perfil neuropsicológico sólido. En el estudio de Fischbein et al. (2015), el 43.9% de los pacientes con MC-I reportaron problemas de memoria, el 43.8% afasia, el 31.6% problemas con la toma de decisiones y el 29.2% señalaron problemas en la planificación. Estas cifras son lo suficientemente importantes para no desestimar la sintomatología cognitiva asociada a esta enfermedad. Además, de acuerdo con lo expuesto en las secciones anteriores, es evidente que la neuroanatomía característica de la MC compromete estructuras implicadas en el funcionamiento cognitivo superior, por tanto, es posible suponer que podrían encontrarse déficits en algunas de las funciones dependientes de estas áreas. Rogers et

al. (2018) publicaron una revisión sistemática a este respecto, destacando asimismo la escasa literatura que avale un perfil cognitivo válido asociado a la MC-I.

A continuación, se describen los estudios tanto en población adulta como en población pediátrica que han sido publicados hasta el momento considerando el funcionamiento cognitivo en la MC-I. La razón de acotar la descripción a este tipo se basa en que éste ha sido el objeto del proyecto, por tanto, se ha considerado pertinente limitar esta sección a aquellos trabajos centrados en la MC-I. En las Tablas 1 y 2 se presenta un resumen de las características de cada una de las publicaciones relativas a la población adulta y la pediátrica, respectivamente.

2.3.2. Estudios en población adulta.

Tras una revisión de los trabajos publicados hasta la fecha, se han hallado 13 artículos que se ajustan al objeto de búsqueda en la literatura. De ese total, cuatro de ellos corresponden a estudios de caso (Del Casale et al., 2012; Klein et al., 2014; Mahgoub et al., 2012; Pearce et al., 2006), siendo tres de caso único (Del Casale et al., 2012; Mahgoub et al., 2012; Pearce et al., 2006). Entre los restantes, tan solo existen dos trabajos con una muestra de participantes que supera los 20 casos (Allen et al., 2014; Allen et al., 2017). Este primer análisis pone en evidencia una de las limitaciones comunes, que es el reducido tamaño muestral.

Al analizar cuántos de ellos cuentan con un grupo control comparativo de resultados, son ocho los que incluyen este aspecto (Allen et al., 2014; Allen et al., 2017; Besteiro y Torres, 2018; Houston et al., 2020; Houston, Allen, Rogers, et al., 2019; Houston, Hughes, et al., 2018; Kumar et al., 2011; Lacy et al., 2019). Sin embargo, en solo tres de ellos el grupo control es homogéneo en cuanto a género, edad y años de educación (Houston et al., 2020; Houston, Allen, Rogers et al., 2019; Houston, Hughes

et al., 2018). Esto refleja otra de las limitaciones metodológicas más reseñables, que es la falta de un grupo control homogéneo con el que comparar la ejecución en las pruebas.

Otro aspecto a destacar es la heterogeneidad en el tipo de muestra, ya que algunos estudios incluyen solo individuos con MC-I intervenidos quirúrgicamente mientras que en otros no han sido sometidos a cirugía, además de aquellos que no especifican su estatus o contienen pacientes de ambas condiciones. Asimismo, hay variedad en las pruebas cognitivas administradas ya que la mayoría de los protocolos de evaluación están enfocados en el estudio de dominios cognitivos concretos, o aun siendo la misma función cognitiva la que se evalúa, no se hace a través de los mismos instrumentos (Tabla 1). Estos factores junto a las limitaciones señaladas anteriormente, dan lugar a dificultades en la generalización de los datos y de su representatividad.

Respecto a la inclusión de pruebas de neuroimagen, son tres estudios los que cuentan con esta característica. El primero de ellos es el de Kumar et al. (2011), considerado además como el pionero en valorar el rendimiento cognitivo en pacientes con MC-I y correlacionarlo con medidas obtenidas a través de imágenes con tensor de difusión (*Diffusion Tensor Imaging* DTI). Este grupo de investigadores analizó un total de 10 afectados por MC-I y 10 controles sanos emparejados por edad y género. Kumar et al. (2011) analizaron la anisotropía fraccional, la difusividad media, la difusividad radial y la difusividad axial aplicadas a la sustancia gris y a la sustancia blanca. Estos autores hallaron anomalías microestructurales significativas que diferenciaban ambos grupos, siendo los afectados por MC-I quienes mostraron una reducción de la anisotropía fraccional y un crecimiento de la difusividad media en el putamen, en la rodilla y esplenio del cuerpo calloso, y en el fórnix. Asimismo, presentaban una difusividad radial significativamente elevada en el fórnix y en el cingulado, junto a una difusividad axial aumentada en el putamen, el tálamo y el fórnix. A partir de estos

hallazgos, plantearon la posibilidad de que la MC-I cursase con un déficit en la mielinización y por tanto, con un desarrollo estructural y funcional anómalo de la sustancia blanca cerebelosa.

El segundo trabajo que destaca en esta línea es el de Houston, Allen, Rogers et al. (2019), en el que compararon una muestra de 18 pacientes con MC-I y 18 controles sanos emparejados por género, edad y años de educación. En este proyecto, se analizó el rendimiento cognitivo de ambos grupos de participantes a través de la administración de la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS), y se comparó la neuroanatomía ósea entre ambos grupos empleando medidas morfométricas sobre estructuras clave en la MC-I. Además de que el grupo clínico obtuvo un rendimiento más deficitario en la RBANS, se diferenciaron del grupo control en otras seis medidas, además de la ectopia amigdalara. Se registró menor distancia entre el fastigio, la protuberancia y la región posteroinferior del cuerpo calloso respecto a la línea de McRae; la región ósea relativa a la fosa posterior del cráneo fue más pequeña; el clivus manifestaba una posición más horizontalizada y la distancia intracraneal también fue inferior respecto a los controles. Estas medidas correlacionaron entre sí, obteniendo que un mayor descenso amigdalara se corresponde con un peor rendimiento en la memoria a largo plazo, y además, una mayor fosa craneal posterior se asoció a una mayor atención y mejor rendimiento cognitivo general (Houston, Allen, Rogers et al., 2019).

Finalmente, Houston et al. (2020) estudiaron el rendimiento en atención a través de la RBANS entre un grupo de 18 pacientes con MC-I y un grupo control sano homogéneo ($n = 18$), correlacionando sus puntuaciones con distintos parámetros medidos a través del empleo de DTI. Considerando las medidas cognitivas del grupo clínico, cuyos integrantes se consideraban candidatos a cirugía en el momento en el que

se llevó a cabo el estudio, en 16 de los casos se administraron las pruebas previamente a la intervención quirúrgica, siendo los 2 pacientes restantes quienes realizaron las pruebas tras la cirugía. En cuanto a los hallazgos, mientras que en el grupo con MC-I no se encontró una correlación entre las medidas cognitivas y los parámetros de DTI, en el grupo control se halló una correlación positiva entre el desempeño atencional y la anisotropía fraccional en el segmento posterior derecho de la cápsula interna, así como una correlación negativa con la difusividad radial en la región superior de la corona radiada derecha. Asimismo, comparando los distintos parámetros que mide la DTI entre el grupo con MC-I y el grupo control, se hallaron diferencias significativas en la anisotropía fraccional, la difusividad radial y la difusividad media. Sin embargo, las diferencias desaparecieron tras el control estadístico de la variable dolor percibido. De acuerdo a sus resultados, los autores proponen una marcada influencia del dolor en los patrones cerebrales de los pacientes con MC-I, convirtiendo además la DTI en una prueba potencial para entender los mecanismos neurales subyacentes a la MC-I.

Respecto a los hallazgos sobre el rendimiento cognitivo *per se*, éstos sugieren que la MC-I cursaría además de con sintomatología física, con déficits cognitivos que afectarían a distintos dominios, destacando el funcionamiento ejecutivo, la atención y la memoria, incluso tras controlar el efecto de las variables clínicas. En el estudio de Allen et al. (2014) se halló un rendimiento significativamente inferior por parte de los afectados por MC-I en comparación con el grupo control en su capacidad de resistencia a la interferencia, incluso tras controlar el efecto de la sintomatología ansioso-depresiva. En un trabajo posterior de los mismos autores, la dirección de los hallazgos es similar, siendo los individuos con MC-I quienes obtienen un rendimiento inferior en su capacidad de atención y memoria inmediata, comparado asimismo con el de controles sanos e independientemente del estatus quirúrgico de los pacientes (Allen et al., 2017).

Besteiro y Torres (2018) hallaron un rendimiento inferior por parte de un grupo de adultos con MC-I frente al de controles sanos en su funcionamiento ejecutivo, especialmente en habilidades como la inhibición, autocontrol y atención. Houston, Hughes et al. (2018) observaron que los afectados por MC-I tenían un peor rendimiento en su capacidad de regulación emocional frente a los controles sanos. Por último, Lacy et al. (2019) en un grupo de pacientes con MC-I no intervenidos quirúrgicamente, hallaron un peor rendimiento en su fluidez verbal, memoria a largo plazo y habilidades visuoespaciales. Por consiguiente, los estudios citados coinciden en sugerir que la MC-I cursa con sintomatología cognitiva.

En oposición a estos hallazgos, existen excepciones entre los estudios en los cuales las funciones cognitivas de los pacientes con MC-I se hallaron preservadas. Dichas excepciones se refieren al estudio de Klein et al. (2014) y al de Almotairi et al. (2019). En el primero puede deberse al reducido tamaño muestral ($n = 2$) y a las características particulares de su muestra, puesto que se trata de dos exmilitares, y ambas cuestiones dificultan su comparación con el resto de artículos. En cuanto al segundo trabajo, contiene la particularidad de ser el único hasta la fecha que evalúa el funcionamiento cognitivo en personas con MC-I pre y post cirugía ($n = 11$ con pruebas neuropsicológicas). No obstante, no se detallan las características sintomáticas ni demográficas específicas de los participantes. Sus resultados son contradictorios con el resto de conclusiones que apuntan a que la MC-I cursaría con un funcionamiento cognitivo deficitario generalizado, y además, carece de grupo control sano homogéneo con el que realizar una comparativa de los datos. Los autores concluyen que los pacientes con MC-I mejoran tras la cirugía en aprendizaje verbal, velocidad psicomotora, velocidad en la denominación del color y control de la inhibición. Este último aspecto tampoco coincide con estudios previos en los que el rendimiento de

pacientes con MC-I descomprimidos y aquellos sin intervenir quirúrgicamente es similar (Allen et al., 2017).

Desde una perspectiva global y con la excepción de los dos últimos trabajos señalados, los estudios sobre el funcionamiento cognitivo en adultos diagnosticados de MC-I apuntan a un rendimiento deficitario asociado a esta patología (Rogers et al., 2018). Las funciones que se han visto afectadas contemplan un amplio espectro, entre las que se incluyen atención, velocidad de procesamiento, habilidades visuoespaciales y visuomotoras, funcionamiento ejecutivo, fluidez verbal, abstracción, resistencia a la interferencia, memoria y regulación emocional. El análisis de estos trabajos ha de realizarse desde una perspectiva moderada, debido principalmente a sus limitaciones metodológicas que impiden establecer conclusiones firmes, generalizables y representativas de la población adulta con MC-I. No obstante, el cuadro sintomático que se dibuja recuerda al perfil cognitivo del SCCA, y por tanto, lleva a contemplar la idea de que la MC-I curse con sintomatología similar (Schmahmann y Sherman, 1998).

Tabla 1

Estudios cognitivos en población adulta con diagnóstico de MC-I.

Estudio	n	Grupo Control	Edad	Género	Cirugía	Signos y síntomas	Pruebas	Funciones alteradas
Pearce et al. (2006)	1	–	28	1 femenino	Sí *DV	Ectopia sin especificar Escoliosis, hidrocefalia, cuadriparesia	MMSE Otras sin especificar	Orientación; atención
Kumar et al. (2011)	10	10 Criterios: edad; género	18 – 36	3 femenino 7 masculino	Sin especificar	Ectopia $\geq 5\text{mm}$ Cefalea, mareos	TMT WAIS: Cubos, Dígitos y Símbolos, Rompecabezas, Historietas, Figuras Incompletas	FE; habilidades visuoespaciales; velocidad de procesamiento
Del Casale et al. (2012)	1	–	18	1 masculino	No	Ectopia sin especificar Sinostosis vertebral, impresión basilar, comorbilidad con ataques de pánico	Cubos de Corsi Fluidez verbal fonológica y semántica RPM Stroop	Memoria visuoespacial; velocidad visuomotora; fluidez verbal fonológica y semántica
Mahgoub et al. (2012)	1	–	53	1 femenino	Sin especificar	Ectopia sin especificar Descoordinación, vértigo	MMSE MoCA Test del Reloj	FE; orientación; memoria; abstracción
Allen et al. (2014)	24	24 Criterios: edad; educación	15 – 59	22 femenino 2 masculino	Sí ($n = 24$) *DFP	Ectopia sin especificar Cefalea, mareos, alteraciones en el equilibrio	Ospan RAVLT Stroop WAIS: Dígitos y Símbolos	Déficit cognitivo generalizado; resistencia a la interferencia

Tabla 1 (continuación)

	2	–	19 y 38	2 masculino	No	Ectopia 10mm; 6mm i) Cefalea, vértigo, síncope ii) Espasmos musculares	Stanford-Binet 5 CVLT TMT CPT DSMB Grooved Pegboard RBANS ROCF TPT WCST WTAR D-KEFS: Torre	Sin déficits
Klein et al. (2014)	638	102	18 – 64	Sin especificar	Combinado Sí (n = 341) *DFP	Ectopia ▪ DFP: 9.53mm ▪ Sin DFP: 7.01mm Dolor crónico	RAVLT	Atención; memoria inmediata
Besteiro y Torres (2018)	20	20 Criterios: edad; género; educación	38 – 60	14 femenino 6 masculino	No	Ectopia > 5mm	WCST CPT Stroop	FE; inhibición; atención
Houston, Hughes et al. (2018)	19	19 Criterios: edad; género; educación	35.4 ± 11.7	18 femenino 1 masculino	Combinado Sí (n = 2) *DFP	Ectopia sin especificar	Tarea de percepción emocional RBANS: Dígitos y Símbolos	Regulación emocional; atención; velocidad de procesamiento

Tabla 1 (continuación)

Lacy et al. (2019)	18	18	30 ± 8.62	15 femenino 3 masculino	No	Ectopia sin especificar	MMSE D-KEFS: Cartas TMT-B Stroop RBANS	Déficit cognitivo generalizado; fluidez verbal; memoria; habilidades visuoespaciales
Houston, Allen, Rogers et al. (2019)	18	18	17 – 57	17 femenino 1 masculino	No	Ectopia 12.4mm Cefalea, dolor corporal generalizado, mareos, tinnitus, insomnio,iringomielia (22.2%)	RBANS	Atención
Almotairi et al. (2019)	13	–	37 ± 12	10 femenino 3 masculino	Sí *DFP	Ectopia: 5-12mm (46%) 12.1-20mm (38%) >20mm (15%) Cefalea, debilidad muscular, pérdida de sensibilidad, temblor, dificultad de deglución, dificultad de marcha, disartria, náuseas, iringomielia (54%)	BVMT-R RAVLT Grooved Pegboard Stroop WAIS: Dígitos y Símbolos	Sin déficits
Houston et al. (2020)	18	18	33.8 ± 11.4	18 femenino	Combinado Sí (n = 2) *DFP	Ectopia 12.5mm Cefalea, cervicalgia, dolor lumbar y en extremidades superiores, dolor generalizado, mareos, tinnitus, dificultades de concentración, insomnio, fatiga crónica, irritabilidad, olvidos, iringomielia (n = 4)	RBANS: Dígitos y Símbolos, Span de Dígitos	Atención

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-revised; CPT: Conners' Continuous Performance Test; CVLT: California Verbal Learning Test; DFP: Descompresión de la fosa posterior; D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; DSMB: Dean-Woodcock Sensory Motor Battery; DV: Derivación ventriculoperitoneal; FE: Funciones ejecutivas; MMSE: Minimal State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure; RPM: Raven's Progressive Matrices; TMT: Trail Making Test; TPT: Tactile Performance Test; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WTAR: Wechsler Test of Reading Ability.

2.3.3. Estudios en población pediátrica.

Dado que el objeto de esta tesis se centra en el estudio del perfil cognitivo asociado a la MC-I en población adulta, esta sección será considerada simplemente como un breve repaso de esta sintomatología en edad pediátrica.

Pese a que la edad media en la que debuta la sintomatología de la MC-I ronda la tercera década, también puede presentarse durante la infancia. A este respecto, son varios los trabajos que presentan el análisis del funcionamiento cognitivo en población infantil cuyas edades oscilan entre los tres meses y los 17 años. Las mayores dificultades se manifiestan en un retraso en la adquisición del lenguaje (Acosta et al., 2012; Brill et al., 1997; Grosso et al., 2001; Haapanen, 2007; Novegno et al., 2008) junto a un peor rendimiento en las funciones ejecutivas (Lacy et al., 2016; Riva et al., 2011). Sin embargo, desde una perspectiva general también se sugiere una afectación intelectual moderada en los casos de debut infantil (Gabrielli et al., 1998; Grosso et al., 2001; Haapanen, 2007).

Al igual que sucede con los estudios en población adulta, las limitaciones metodológicas son notables y se basan principalmente en el tamaño muestral y la ausencia de un grupo control sano homogéneo. Asimismo, la heterogeneidad en los protocolos administrados, así como en las edades de los participantes, limitan la comparación entre los distintos estudios. En cuanto a la sintomatología clínica reportada, los dolores de cabeza y el dolor corporal son los más comunes, aunque la manifestación de convulsiones también se señala en algunos estudios. Una descripción más detallada de las características de cada una de las publicaciones se refleja en la Tabla 2.

Entre los estudios incluidos, únicamente el llevado a cabo por Lacy et al. (2016) cuenta una cohorte muestral superior a 20 casos. En este estudio los progenitores de 77

pacientes pediátricos con MC-I respondieron al formulario parental del *Brief Rating Inventory of Executive Functioning* (BRIEF), en el que se les preguntaba por el funcionamiento diario de sus hijos e hijas. Los resultados mostraron que un tercio de la muestra manifestaba un funcionamiento ejecutivo deficitario, siendo las dificultades en memoria de trabajo y metacognición las más significativas. En este caso, la depresión, el género, la edad o el estatus quirúrgico no fueron variables relacionadas con los resultados cognitivos.

Desde un enfoque prospectivo, considerar la sintomatología cognitiva en la evaluación y tratamiento de los individuos con MC-I desde la edad pediátrica puede reportar beneficios tanto a corto como a largo plazo. Además, en los casos con patologías comórbidas como hidrocefalia, al verse afectadas estructuras a nivel cerebral, también se han observado déficits en las habilidades cognitivas (Fletcher et al., 1992). Pese a la escasez de literatura y las limitaciones que contienen los estudios, son pruebas considerables de que esta patología puede verse acompañada de sintomatología cognitiva desde edades tempranas.

Tabla 2

Estudios cognitivos en población pediátrica con diagnóstico de MC-I.

Estudio	n	Grupo Control	Edad	Género	Cirugía	Signos y síntomas	Pruebas	Funciones alteradas
Brill et al. (1997)	11	-	18 meses - 5.5 años *edad diagnóstica	5 femenino 6 masculino	Combinado Sí (n = 2) *DFP	Ectopia 9mm (4-15mm) Convulsiones, hipotonía, hemiparesia	Sin especificar	Retraso motor; retraso en la adquisición del lenguaje; autismo
Gabrielli et al. (1998)	6	73	3 meses - 16 años	Sin especificar	Sin especificar	Ectopia sin especificar	Brunet-Lezine (< 2 años) Stanford-Binet (2-6 años) WISC-R (> 6 años)	Discapacidad intelectual moderada
Grosso et al. (2001)	9	-	6.4 - 13.5 años	5 femenino 4 masculino	Sin especificar	Ectopia 10.1mm (7.8-15mm) Disartria, epilepsia, anomalías en EEG, hipotonía	Goodenough Test visuo-motor de Bender WISC	Discapacidad intelectual; retraso en la adquisición del lenguaje
Haapanen (2007)	1	-	7 años	1 masculino	Sin especificar	Ectopia 10mm Anomalías en EEG	Sin especificar	Discapacidad intelectual moderada; retraso en la adquisición del lenguaje; memoria auditiva; ejecución visuomotora

Tabla 2 (continuación)

Novegno et al. (2008)	10	-	1 – 16 años	Sin especificar	Sin especificar	Ectopia (4/10): > 10mm Dolor en las extremidades superiores, vértigo, convulsiones, marcha anómala, cefalea	Test de desarrollo mental de Griffiths Test visuo-motor e integración perceptual ROCF Test de Gauthier WIPPSI WISC-R	Retraso en el habla; atención visual; dispraxia; memoria visual
Riva et al. (2011)	2	-	5 y 15 años	1 femenino 1 masculino	Sí (n = 2) *DFP	Ectopia > 10mm Dolor en las extremidades superiores, vértigo, convulsiones, marcha anómala, cefalea	Test de desarrollo mental de Griffiths	FE; habilidades lingüísticas y atención presentan resultados mixtos
Acosta et al. (2012)	14	Sí *No sano	Sin especificar	Sin especificar	Sin especificar	Ectopia sin especificar	Sin especificar	Lectura, matemáticas y ortografía
Lacy et al. (2016)	77	-	6 – 17 años	36 femenino 41 masculino	Combinado Sí (n = 38) *DFP	Ectopia sin especificar Cefalea, dolor generalizado, dificultades en la deglución y al toser, marcha anómala, convulsiones, hidrocefalia (10%),iringomielia (16%), pseudotumor (10%)	BRIEF *Formulario parental	FE; memoria de trabajo; metacognición

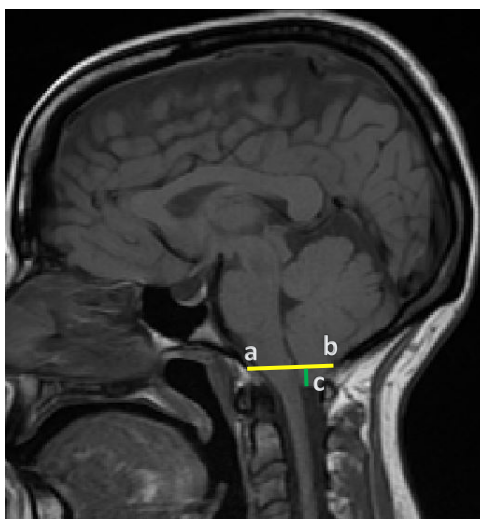
BRIEF: Brief Rating Inventory of Executive Functioning; DFP: Descompresión de la fosa posterior; ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure Test; WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children; WIPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

2.3.4. Base neuroanatómica y neurofuncional.

El diagnóstico de la MC-I exige una prueba de neuroimagen que lo avale. La RM estructural es la herramienta estándar y la más empleada dado que permite fácilmente visualizar en un plano sagital la posición de las amígdalas cerebelosas respecto a la línea de McRae y establecer los milímetros de ectopia. Esta línea es un marcador empleado en neurorradiología que une el basion, la región más postero-inferior del clivus, con el opistion, la región más antero-inferior del hueso occipital, formando así una línea recta y coincidiendo con la línea del foramen magnum (Figura 5). El signo más característico de la MC-I es la ectopia amigdalar por debajo de la línea de McRae, considerando significativo un descenso mayor a 3-5 milímetros (Barkovich et al., 1986). Por este motivo, es esencial que este dato sea medido de la manera más exacta posible por la elevada variabilidad interoperator (Lawrence et al., 2018).

Figura 5

Línea de McRae y Ectopia Amidgalar.



Nota. Línea de McRae uniendo el basion (a) con el opisthion (b) y ectopia amigdalar por debajo del foramen magnum (c) (imagen cedida por el CCRC – Conquer Chiari Research Center).

No obstante, la comunidad de expertos en MC está de acuerdo en que la ectopia amigdalar no es un marcador suficiente para su diagnóstico y han de encontrarse otros signos y síntomas, tanto en población adulta como en población pediátrica (Yassari y Frim, 2004). El motivo principal es la elevada heterogeneidad en la presentación de la MC-I, desde casos en los que la ectopia no conlleva sintomatología o ha sido un hallazgo incidental, hasta casos con una sintomatología típicamente asociada a la MC-I sin un descenso amigdalar que alcance el mínimo establecido. Ejemplo de ello son el estudio de Vernooij et al. (2007), quienes en una muestra de 2000 individuos reclutados entre la población general hallaron un 0.9% de casos con MC-I; similar al 0.8% con ectopia amigdalar que cumpliría los criterios para MC-I hallado en la publicación de Meadows et al. (2000). Asimismo, el estudio de Milhorat et al. (1999) encontró que el 9% de 364 pacientes presentaba la sintomatología clásica de la MC-I y tenía una herniación amigdalar menor a 5 milímetros.

Dado que existe un consenso sobre la consideración insuficiente de la ectopia amigdalar como criterio único para el diagnóstico y valoración de la MC-I, es necesario complementar la información neuroanatómica. Los análisis morfométricos han permitido establecer marcadores estructurales que ayudan a elaborar un perfil más ajustado de la MC-I, principalmente en lo correspondiente a la base del cráneo (Nishikawa et al., 1997; Urbizu et al., 2014; Vega et al., 1990). Además, el desarrollo anómalo de los somitas occipitales es considerado una causa potencial de la herniación amigdalar y compresión de la fosa posterior (Aydin et al., 2005). Aun así, los estudios histológicos del hueso occipital retirado en la cirugía descompresiva no muestran diferencias significativas entre MC-I y controles (Tubbs, Benzie et al., 2016). La inclusión de análisis volumétricos es común entre los estudios recientes (Bagci et al., 2013; Moore et al., 2016), llegando incluso a distinguir entre subtipos de MC cuando

manifiestan una fosa posterior espaciosa o comprimida (Taylor et al., 2017) o de las características de la unión cráneo-cervical (Basaran et al., 2018). Las variables sociodemográficas son importantes también al interpretar las diferencias intergrupales con respecto al volumen de la fosa posterior en la MC-I (Roller et al., 2015), cuyo incremento se ha visto positivamente reforzado por una mejora en la sintomatología y en la ectopia amigdalara (Khalsa et al., 2017).

Analizando estudios recientes, Biswas et al. (2019) establecieron 26 parámetros para calcular medidas lineales, angulares y áreas correspondientes a la región cráneo-cervical, incluyendo: fosa posterior del cráneo, cerebelo, tronco encefálico y espacios del LCR bajo el foramen magnum. De la totalidad de parámetros analizados, en 18 de ellos las diferencias entre el grupo con MC-I y el grupo de controles sanos fueron estadísticamente significativas. Estos autores hallaron que tanto el área de la fosa posterior del cráneo como el área anterior al tronco encefálico eran más pequeñas en el grupo clínico, mientras que el área ocupada por el cerebelo era mayor, incluso sin tener en cuenta el área correspondiente a la ectopia amigdalara. Asimismo, los espacios de LCR situados bajo el foramen magnum tuvieron un menor tamaño en comparación al grupo control y en general, la compresión cerebelosa fue mayor en el grupo con MC-I. En la misma línea, Eppelheimer et al. (2018) valoraron la influencia de patologías comórbidas en las diferencias morfométricas de los individuos con MC-I. Así, hallaron que solo la presencia de siringomielia, el síndrome de Ehlers-Danlos y la escoliosis podrían generar variaciones en los parámetros, pero las diferencias en medidas como la ectopia amigdalara, la posición del fastigio, la posición del cuerpo calloso y la longitud del clivus se mantuvieron al compararse con controles sanos. Houston, Eppelheimer et al. (2018) identificaron a partir de la comparación entre individuos con MC-I y controles sanos tres marcadores morfométricos potenciales para caracterizar la MC-I,

los cuales incluyen: reducción en las estructuras correspondientes a la fosa posterior del cráneo, medidas angulares más afiladas en relación al clivus y retroflexión en las medidas asociadas al proceso odontoides. En una publicación posterior del mismo grupo, también se sugiere que pese a que la tendencia en las anomalías morfométricas asociadas a la MC-I es similar entre hombres y mujeres, los hombres exhiben una mayor reducción de la fosa posterior craneal (Houston, Allen, Eppelheimer et al., 2019). Asimismo, las mujeres presentan una posición media de las amígdalas cerebelosas más baja, y aquellos pacientes que manifiestan una posición amigdalar inferior tienden a presentar asimetría en la herniación de las amígdalas, siendo normalmente más baja la amígdala derecha (Smith et al., 2013).

Otros parámetros como la posición del basion han sido empleados para el diagnóstico de la MC, incluyendo otras tipologías además de la MC-I (Urbizu et al., 2018). En el estudio de Nwotchouang et al. (2019) se hallaron 11 parámetros morfométricos en los que diferían un grupo de 30 pacientes con MC-I y 30 controles sanos, destacando que el volumen del clivus era un 31% más reducido en el grupo clínico frente al control, y contrariamente, presentaban un 38% de incremento en el volumen medio del seno esfenoidal. Además de la relevancia de los hallazgos, es el primer estudio en demostrarlos a través de un análisis de la morfología en tres dimensiones. La longitud del clivus también ha sido señalada recientemente como un parámetro para distinguir entre controles sanos asintomáticos y pacientes con MC-I, siendo además la única medida capaz de hacerlo con fiabilidad para los casos con una mínima ectopia amigdalar (Nwotchouang et al., 2020). Aydin y Ozoner (2019) hallaron asimismo diferencias morfológicas entre individuos con MC-I y controles sanos, destacando un menor volumen de sustancia gris cerebral correspondiente al grupo clínico. Por otro lado, el tamaño del cuarto ventrículo puede tener mayor volumen en

los individuos con MC-I independientemente del tamaño de los ventrículos laterales en comparación a sujetos sanos, además de estar relacionado con la ectopia amigdalara (Seaman et al., 2020).

Junto a los estudios que analizan la estructura morfológica tanto de tejido como ósea, estudios que emplean DTI han hallado anomalías microestructurales relacionadas con la MC-I. En apartados anteriores ya se ha descrito el estudio de Kumar et al. (2011) quienes destacan anomalías a nivel microestructural en la sustancia blanca y las relacionan con la presencia de sintomatología cognitiva. Los hallazgos coinciden con otros trabajos como el de Abeshaus et al. (2012), quienes al comparar la anisotropía fraccional y el coeficiente de difusión aparente pre y post-cirugía en una muestra de 10 pacientes con MC-I, observaron cambios en dichos parámetros. Estos autores observaron cómo la sustancia blanca cerebelosa del pedúnculo medio sufría un incremento del coeficiente de difusión aparente junto a una tendencia similar en la anisotropía fraccional. La presencia de anomalías microestructurales en el tejido también se ha visto apoyada por el trabajo de Eshetu et al. (2014), quienes en una muestra pediátrica compuesta por 15 individuos hallaron valores inferiores en la difusividad axial en el pedúnculo medio al comparar pacientes sintomáticos frente a los asintomáticos, y valores superiores en aquellos que tenían hidromielia. Igualmente, hallaron que en el pedúnculo medio izquierdo los valores de difusividad media fueron inferiores en los casos sintomáticos. Estos autores enfatizan el papel del pedúnculo cerebeloso medio en la MC-I. A este respecto, es apropiado recordar que éste proporciona el soporte principal a las vías aferentes procedentes del córtex. Krishna et al. (2016) hallaron también anomalías en los valores de anisotropía fraccional en la región anterior troncoencefálica en una muestra de 8 adultos con MC-I. Estos valores se regularizaron tras la descompresión quirúrgica, a excepción de anomalías persistentes

en la región posterior que manifestaban los pacientes con siringomielia. Kurtcan et al. (2018) observaron una correlación positiva entre los parámetros analizados mediante DTI aplicados al tronco encefálico y el tamaño de la ectopia amigdalar. Estos autores sugieren que las anomalías microestructurales y su severidad son dependientes de la herniación amigdalar. Esta idea procede de la elevada anisotropía fraccional y difusividad axial halladas en los tractos del tronco encefálico al comparar individuos con MC-I, individuos con ectopia límite y controles sanos. Por último, el trabajo de Houston et al. (2020) que se ha señalado en secciones anteriores, quienes pese a proponer la influencia del dolor como covariable en las diferencias en los parámetros entre pacientes con MC-I y controles sanos, en su primer análisis hallaron una mayor anisotropía fraccional en el grupo clínico en diferentes regiones de la cápsula interna, el genu, el estrato sagital, el fascículo longitudinal superior, el pedúnculo medio y la región anterior de la corona radiada. Asimismo, encontraron una menor difusividad radial en la región anterior de la corona radiada y una menor difusividad media en el cuerpo calloso y en el fascículo longitudinal superior.

Los seis últimos trabajos descritos son evidencias que señalan la existencia de anomalías microestructurales en la MC-I más allá de la ectopia amigdalar, así como de la utilidad de la DTI para analizar los cambios a nivel de tejido en los individuos con esta patología. No obstante, aún se observan inconsistencias entre los distintos trabajos, como por ejemplo en los niveles de anisotropía fraccional, siendo inferiores en el trabajo de Kumar et al. (2011) respecto a otras investigaciones (Houston et al., 2020; Krishna et al., 2016; Kurtcan et al., 2018), algo que atribuyen al número de direcciones de gradientes analizadas en el procesamiento de imágenes. Por tanto, se hace necesario continuar esta línea de investigación para establecer resultados más concluyentes.

Además del empleo de DTI, existen trabajos en los que se analiza la MC-I a nivel microestructural mediante otras técnicas. Akar et al. (2015) estudiaron las características morfológicas de la MC-I a través del análisis de dimensión fractal comparando los resultados entre un grupo de 17 pacientes con MC-I y 16 controles sanos. Al aplicar el análisis de dimensión fractal, los hallazgos revelaron una diferencia estadísticamente significativa en los valores entre ambos grupos en la sustancia gris, la sustancia blanca y el LCR, siendo superiores en el grupo clínico. En otro estudio posterior que valoraba los mismos parámetros pero empleando el análisis de dimensión fractal en tres dimensiones, se halló que los valores de sustancia blanca y LCR eran más reducidos en el grupo clínico frente a los controles sanos, obteniéndose una misma tendencia en lo que respecta a la sustancia gris pero cuyas diferencias intergrupales no resultaron estadísticamente significativas (Akar et al., 2017).

A lo largo de lo expuesto anteriormente, se pone de manifiesto que las características fisiopatológicas de la MC-I, incluyendo la compresión medular y cerebelosa junto a la alteración de la hidrodinámica, implican estructuras tanto a nivel macro como microestructural. Además, se afectan regiones y vías conectoras en las que no solo la sintomatología física es susceptible de aparecer, sino también la cognitiva (Steinberg et al., 2020). Por lo tanto, la literatura sugiere que el diagnóstico de MC-I puede acompañarse de déficits en las funciones cognitivas superiores, haciendo que sea necesario incluirlo en el espectro de síntomas que describen su clínica, así como su curso y tratamientos.

2.4. Justificación del estudio

La información descrita a lo largo del apartado de introducción de este trabajo pone de manifiesto una visión global de la MC, específicamente de la MC-I, tanto en lo que se refiere a sus características fisiopatológicas como a sus consecuencias clínicas. Es cierto que aún quedan muchas cuestiones por resolver, y que los mecanismos subyacentes a su sintomatología no están bien definidos. Más aún, cuando el signo morfológico principal que es la ectopia amigdalар no correlaciona con la presentación de síntomas y su gravedad. El amplio espectro de sintomatología que acompaña a la MC-I necesita un mayor avance por parte de la comunidad científica para clarificar su origen y poder diseñar protocolos de actuación comunes y eficaces ante su aparición. A este respecto, la literatura destaca por haber puesto su foco de interés sobre la sintomatología física y los tratamientos quirúrgicos, dejando en un segundo plano la sintomatología cognitiva, además de las limitaciones y la heterogeneidad metodológica de las distintas publicaciones hasta el momento. Sin embargo, tanto estudios clínicos como aquellos que se acompañan de neuroimagen sugieren que la MC-I cursa con síntomas cognitivos.

El objetivo de este proyecto es el análisis del perfil neuropsicológico asociado a la MC-I en población adulta a través de un protocolo de evaluación que permita valorar un amplio espectro de los distintos dominios cognitivos, tratando así de reducir algunas limitaciones de la literatura previa. Es por ello que se ha considerado pertinente el desarrollo de un estudio transversal en el que se analice el funcionamiento cognitivo de un grupo de individuos con MC-I y se compare su rendimiento con el de un grupo homogéneo de controles sanos. Partiendo de una primera fase que da lugar a las dos primeras publicaciones, se ha continuado el estudio con una segunda fase en la que dos

dominios cognitivos relevantes se estudian por separado, dando lugar así a los dos trabajos posteriores.

A continuación, se exponen cada uno de los cuatro trabajos publicados, a lo largo de los cuales se da respuesta a los objetivos e hipótesis principales. Asimismo, se exponen las características metodológicas de cada uno de ellos.

III. Objetivos del estudio e hipótesis

3. Objetivos del estudio e hipótesis

Esta tesis incluye cuatro publicaciones cuyo objetivo principal es establecer una aproximación al perfil neuropsicológico de la población adulta con MC-I, y así mejorar la caracterización de esta patología y su abordaje. Estos estudios incluyen: 1) el análisis del funcionamiento cognitivo global de adultos con MC-I sin intervención quirúrgica; 2) la comparación del rendimiento cognitivo entre individuos con MC-I y diferente estatus quirúrgico, tanto sometidos a una DFP como aquellos sin cirugía; 3) el análisis de las habilidades visuoespaciales relacionadas con la MC-I; y 4) el estudio de la cognición social en adultos con MC-I.

Artículo I

“Cognitive functioning in Chiari Malformation type I without posterior fossa surgery”

Introducción

La MC-I es una patología neurológica relativa a la unión cráneo-cervical con signos y síntomas físicos bien documentados. Sin embargo, su estudio desde una perspectiva cognitiva es aún insuficiente y carece de una aproximación global que valore un amplio espectro de dominios cognitivos, entre los que se incluyan el funcionamiento ejecutivo, la fluidez verbal, la cognición espacial, el lenguaje, la memoria verbal, la velocidad de procesamiento, el reconocimiento facial y la cognición social.

Objetivos

- El objetivo principal es comparar el rendimiento cognitivo entre un grupo de individuos con diagnóstico de MC-I sin cirugía descompresiva y un grupo homogéneo de controles sanos.

- El objetivo secundario es analizar si las diferencias entre grupos se ven influenciadas por la presencia de sintomatología ansioso-depresiva y dolor físico en el grupo con MC-I.

Hipótesis

- El grupo clínico compuesto por individuos con MC-I obtendrá un rendimiento cognitivo inferior generalizado frente al grupo control.
- Las variables clínicas y psicopatológicas valoradas no influirán en la presencia de las diferencias en el rendimiento cognitivo entre ambos grupos.

Artículo II

“Comparison between decompressed and non-decompressed Chiari Malformation type I patients: A neuropsychological study”

Introducción

La población adulta con MC-I manifiesta déficits cognitivos al comparar su rendimiento con el de controles sanos. Sin embargo, no se conoce si el estatus quirúrgico influye sobre dicho rendimiento y si hay diferencias entre los perfiles cognitivos de pacientes con cirugía descompresiva y aquellos que no han sido sometidos a una DFP.

Objetivos

- El objetivo principal es comparar el rendimiento cognitivo entre un grupo de individuos con diagnóstico de MC-I, tanto sometidos a DFP como sin cirugía, y un grupo homogéneo de controles sanos.
- El objetivo secundario es analizar si las diferencias entre grupos se ven influenciadas por la presencia de sintomatología ansioso-depresiva y dolor físico en el grupo con MC-I.

Hipótesis

- El grupo con MC-I independientemente de su estatus quirúrgico obtendrá un rendimiento cognitivo inferior generalizado frente al grupo control.
- Los individuos con MC-I sometidos a DFP no obtendrán diferencias en su rendimiento cognitivo comparado con aquellos individuos con MC-I que no han sido sometidos a cirugía descompresiva.
- Las variables clínicas y psicopatológicas valoradas no influirán en la presencia de las diferencias en el rendimiento cognitivo entre los grupos.

Artículo III

“Analysis of visuospatial abilities in Chiari Malformation type I”

Introducción

La población adulta con MC-I ha manifestado un peor rendimiento en un amplio espectro de dominios cognitivos, independientemente de su estatus quirúrgico. No obstante, los estudios llevados a cabo hasta ahora son poco exhaustivos y la evaluación de dominios cognitivos específicos, como la cognición espacial, requiere de un análisis más profundo. Dado que una de las competencias principales de la vida diaria y una de las más ligadas al cerebelo son las habilidades visuoespaciales, se pone de manifiesto la necesidad de caracterizar su funcionamiento en la MC-I.

Objetivos

- El objetivo principal es comparar el rendimiento cognitivo en un conjunto de pruebas que valoren las habilidades visuoespaciales entre un grupo con MC-I y un grupo control sano.

- El objetivo secundario es analizar si las diferencias entre grupos se ven influenciadas por la presencia de sintomatología ansioso-depresiva y dolor físico en el grupo con MC-I.

Hipótesis

- El grupo con MC-I obtendrá un rendimiento inferior en sus habilidades visuoespaciales frente al grupo control.
- Las variables clínicas y psicopatológicas valoradas no tendrán efecto sobre las diferencias en el rendimiento de los grupos en sus habilidades visuoespaciales.

Artículo IV

“Social cognition in Chiari Malformation type I: A preliminary characterization”

Introducción

La cognición social es un dominio que se encuentra alterado en patologías cerebelosas. Los escasos estudios previos que comparan el funcionamiento cognitivo entre individuos con MC-I y controles sanos han hallado una de las mayores diferencias intergrupales en lo que a teoría de la mente se refiere. Por este motivo, es necesario diseñar un estudio más exhaustivo en el que se aborde específicamente este dominio.

Objetivos

- El objetivo principal es comparar el rendimiento en tareas que valoren la cognición social entre un grupo con MC-I y un grupo control sano.
- El objetivo secundario es analizar si las diferencias entre grupos se ven influenciadas por la presencia de sintomatología ansioso-depresiva y dolor físico en el grupo con MC-I.

Hipótesis

- El grupo con MC-I obtendrá un rendimiento inferior en cognición social frente al grupo control.
- Las variables clínicas y psicopatológicas valoradas no influirán en las diferencias del rendimiento entre los grupos en cognición social.

IV. Métodos

4. Métodos

4.1. Muestra

Los trabajos incluidos en esta tesis cuentan con muestras procedentes de distintas instituciones. A continuación, se exponen la procedencia y las características del reclutamiento en cada uno de los estudios.

4.1.1. Estudios I y II.

4.1.1.1. Grupo clínico (MC-I).

Los participantes con MC-I han sido reclutados a través de la Asociación Nacional de Amigos de Arnold-Chiari (ANAC) y la Asociación Chiari y Siringomielia del Principado de Asturias (ChySPA). Ambas constituyen dos de las asociaciones de pacientes con MC con mayor alcance en el territorio nacional, quedando cubierta así la representatividad de cada zona en el total de la muestra. El grupo clínico del estudio I conforma la sección de la muestra sin DFP del estudio II.

Criterios de inclusión:

- a) Presentar un diagnóstico de MC-I [Q07.0] siguiendo los criterios de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) confirmado por un servicio de neurocirugía, y que lo avale una prueba de resonancia magnética cerebral.
- b) Si corresponde, haber transcurrido un año mínimo desde la cirugía descompresiva.
- c) Edad superior a los 18 años.
- d) Ser residente en España y emplear el castellano como idioma primario.
- e) Haber cumplimentado el documento de consentimiento informado previo.

Criterios de exclusión:

- a) Presentar otro diagnóstico neurológico, psicológico o psiquiátrico no secundario a la MC-I recogido en la CIE-10.

- b) Analfabetismo.
- c) Déficits sensoriales no compensados que impidan la administración del protocolo de pruebas.
- d) Estar bajo tratamiento farmacológico susceptible de influir sobre el rendimiento cognitivo.

4.1.1.2. Grupo control.

Los participantes del grupo control han sido reclutados entre voluntarios sanos que por sus características en cuanto a género, edad y años de educación, cumplían con los criterios de homogeneidad con el grupo clínico. Los medios de reclutamiento empleados han sido las redes sociales y canales informales de difusión. Exceptuando los criterios de inclusión específicos para el grupo clínico (criterios a y b), al grupo control se le han aplicado por igual los restantes. Respecto a los criterios de exclusión, se han aplicado los mismos que al grupo con MC-I.

4.1.2. Estudios III y IV.

4.1.2.1. Grupo clínico (MC-I).

Los participantes con MC-I han sido reclutados a través del servicio de neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en Santander (Cantabria) y de la Asociación Chiari y Siringomielia del Principado de Asturias (ChySPA). Los criterios de inclusión y exclusión se aplican de la misma forma que en los estudios I y II.

4.1.2.2. Grupo control.

La metodología del reclutamiento ha seguido un procedimiento idéntico al empleado para los estudios I y II, con el objetivo de crear grupos homogéneos. Asimismo, los criterios de inclusión y exclusión se han empleado al igual que en los estudios I y II.

4.2. Protocolo de evaluación: pruebas neuropsicológicas y medidas clínicas

Todos los participantes, tanto el grupo con MC-I como el grupo control, fueron sometidos a la administración de una entrevista de recogida de datos sociodemográficos previa a la evaluación con pruebas neuropsicológicas, clínicas y psicopatológicas. A excepción de lo pertinente para la MC-I, la recogida de datos fue similar en ambos grupos, cuyo procedimiento se detalla en cada uno de los artículos.

4.2.1. Estudios I y II.

Ambos grupos cumplieron una amplia batería de pruebas neuropsicológicas empleando su versión adaptada al castellano. De acuerdo a cada dominio cognitivo, se incluyen los siguientes instrumentos:

- *Funcionamiento ejecutivo:*

- Subtest Mapa del Zoo de la *Behavioural Assessment of the Disexecutive Syndrome* (BADS) (Wilson et al., 1996; versión en castellano – Vargas et al., 2009): esta prueba permite evaluar la capacidad de planificación. Consta de dos versiones, una no estructurada o de alta demanda, en la que el evaluado debe ejecutar un recorrido sobre un gráfico que simula un mapa cumpliendo las reglas dadas, pero sin indicar el orden en que debe hacerlo; y otra versión estructurada o de baja demanda, en la que se le proporciona el orden para ejecutar el recorrido. Además de la precisión de las respuestas en la tarea, la prueba proporciona información sobre el tiempo tanto de planificación como de ejecución.

- Subtest Dígitos Inversos de la *Wechsler Adult Intelligence Scale-IV* (WAIS-IV) (Wechsler, 2008; versión en castellano – Wechsler, 2012): esta prueba permite valorar la memoria de trabajo. Consta de ocho ítems de dificultad creciente, con dos series de dígitos en cada uno. La tarea del evaluado consiste en repetir en orden inverso la serie de dígitos que previamente le ha sido dictada.

- Test Stroop (Golden, 1978; versión en castellano – Golden, 2010): es una prueba que evalúa la capacidad atencional y de resistencia a la interferencia. Consta de tres láminas con un contenido de 100 elementos por cada una y divididos en cinco columnas de 20, todos ellos ordenados al azar. En la primera, la tarea consiste en leer cada elemento, en la segunda mencionar el color de cada elemento y en la tercera mencionar el color de la tinta en que está escrito cada elemento. El tiempo límite en cada lámina son 45 segundos.

- *Fluidez verbal:*

- Test de fluidez verbal fonológica “FAS” (Strauss et al., 2006; versión en castellano – Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda et al., 2009): es una prueba que evalúa la producción de palabras que empiecen por una determinada letra y durante un tiempo limitado. Permite valorar principalmente la capacidad de acceso al léxico, aunque se ven implicados también otros factores como atención, memoria y habilidades de planificación.

- Test de fluidez verbal semántica “Cocina” y “Animales” (Strauss et al., 2006; versión en castellano – Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda et al., 2009): esta prueba permite valorar la capacidad de producir palabras de acuerdo a una categoría semántica determinada en un tiempo limitado. Además de evaluar el acceso al léxico, sirve para valorar la recuperación de información semántica, así como los procesos de categorización y conmutación entre subcategorías.

- *Cognición espacial:*

- Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Rey, 1941; versión en castellano – Rey, 1980): es una prueba que explora tanto la organización perceptual como la memoria visual y la capacidad visuoconstructiva gráfica. Se le presenta al evaluado la figura en posición horizontal para que la copie, requiriéndole que la reproduzca de memoria a los tres

minutos. La figura consta de 18 elementos, puntuándose cada unidad independientemente y de acuerdo a su precisión gráfica y localización respecto a la original. El tiempo de copia también se registra.

- *Lenguaje:*

- Test de Denominación de Boston (Kaplan et al., 2001; versión en castellano – Kaplan et al., 2005): es una prueba empleada para evaluar la denominación por confrontación. La tarea consta de 60 dibujos, ordenados en dificultad creciente, en la que el evaluado debe indicar qué es lo que aparece en cada lámina. La versión abreviada toma como punto de partida el ítem 30. En caso de que el evaluado no proporcione una palabra, la prueba permite proporcionar claves semánticas y/o fonéticas.

- *Memoria verbal:*

- Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) (Benedet y Alejandre, 1998): es un instrumento que evalúa la memoria verbal a corto y a largo plazo, además de la capacidad de reconocimiento verbal. Consta de una lista de aprendizaje (lista A) y una lista de interferencia (lista B), ambas formadas por un total de 16 palabras divididas en cuatro categorías. Proporciona asimismo información sobre la curva de aprendizaje, la capacidad de formar estrategias semánticas y seriales para el recuerdo, la perseveración e intrusiones, y la capacidad de discriminación.

- *Velocidad de procesamiento:*

- Test de Símbolos y Dígitos (SDMT) (Smith, 1982; versión en castellano – Smith, 2002): es una prueba que mide principalmente atención, rastreo visual y velocidad visuomotora. La tarea consiste en emparejar cada símbolo, que son dibujos geométricos sin significado, con el número del uno al nueve que le corresponde según el modelo, el cual es visible durante toda la prueba. La prueba contiene un total de 110 elementos y la

puntuación dependerá del número de sustituciones correctas realizadas en un tiempo límite de 90 segundos.

- *Reconocimiento facial:*

- Test de Reconocimiento Facial de Benton (Benton et al., 1994; versión en castellano – Escanilla y Peña-Casanova, 2000): es un instrumento que permite evaluar la habilidad para discriminar rostros sin la interferencia de un componente mnésico. Consta de 22 láminas en las que hay que seleccionar entre seis alternativas, qué fotografías corresponden a la misma persona presentada como modelo. Los estímulos consisten en fotografías de personas tomadas desde diferentes ángulos y con distinta luminosidad, preservando que sean únicamente las características faciales lo que se considere para el reconocimiento. La versión abreviada está formada por las primeras 13 láminas, cuya puntuación se transformaría posteriormente para equipararse a la administración completa del test.

- Test Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL) (Kessler et al., 2002; versión en castellano – Lázaro et al., 2016): es una prueba de reconocimiento facial de emociones estáticas, cuya administración es computerizada. La tarea del evaluado consiste en seleccionar la emoción (alegría, tristeza, enfado, miedo, asco y sorpresa) que cree haber visto reflejada en cada uno de los 42 rostros multiétnicos que se presentan. El test proporciona información doble, la identificación correcta de los estímulos junto al tiempo de respuesta.

- *Teoría de la mente:*

- Test de Historias Extrañas de Happé (Happé, 1994; versión en castellano – Pousa, 2002): es una prueba que evalúa teoría de la mente con un alto nivel de complejidad, desde el plano de atribución de intencionalidad a otros. Está formada por un total de ocho historias breves (mentira piadosa, doble farol, persuasión y malentendido) en las

que los personajes dicen algo que no ha de ser entendido en un sentido literal. La tarea del evaluado consiste en ofrecer una explicación acerca del porqué de la reacción del personaje, infiriendo el significado de la misma según el contexto.

Respecto a la evaluación de variables clínicas, se han tenido en cuenta dos aspectos. Por un lado, la escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) (Zigmond y Snaith, 1983; versión en castellano – Herrero et al., 2003) se ha empleado para la valoración de la sintomatología ansioso-depresiva. Consta de 14 ítems con cuatro opciones de respuesta que incluyen cuestiones cognitivas, emocionales y comportamentales de la ansiedad y la depresión sin componentes somáticos, por lo que se reduce la probabilidad de obtener falsos positivos ante pacientes con sintomatología física. Asimismo, ofrece puntuaciones divididas para las subescalas de ansiedad y de depresión, además del total. Por otro lado, el dolor físico se ha valorado empleando una escala visual analógica con un baremo de 0 a 10, que permite conocer la autopercepción de esta variable (Downie et al., 1978).

4.2.2. Estudio III.

El protocolo de evaluación se ha administrado por igual tanto al grupo clínico como al grupo control. Las pruebas incluidas para la valoración de la cognición espacial incluyen las siguientes:

- Subtest Cubos de la WAIS-IV (Wechsler, 2008; versión en castellano – Wechsler, 2012): es una prueba de razonamiento perceptivo visual, inteligencia visoespacial general y coordinación visomotora, en la que el evaluado ha de reproducir un modelo de imagen con los cubos rojos y blancos que se le proporcionan. Consta de 14 ítems, a lo largo de los cuales se registra el tiempo de tarea. La prueba ofrece una puntuación tanto sin bonificación de tiempo como contabilizando dicha bonificación.

- Subtest Puzles Visuales de la WAIS-IV (Wechsler, 2008; versión en castellano – Wechsler, 2012): es otro indicador de razonamiento perceptivo visual y una prueba relacionada con la visualización y la manipulación e integración mental espacial. Consta de 26 ítems y en un tiempo límite, el evaluado ha de seleccionar qué tres piezas entre seis alternativas, componen conjuntamente la figura que se presenta.

- Test de Juicio de Líneas de Orientación de Benton (Benton et al., 1994; versión en castellano – Peña-Casanova, Quintana-Aparicio et al., 2009): es una prueba que valora la capacidad visuoespacial. Ha sido administrada la forma H, que se compone de cinco ítems de práctica y otros 30, a partir de los cuales se extrae la puntuación total. El instrumento cuenta con otra versión de estructura semejante (forma V). En cada lámina, se muestran al evaluado dos líneas con distinto grado de inclinación, las cuales ha de reconocer en una plantilla con 11 líneas distribuidas en segmentos de 18 grados de inclinación.

- Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Rey, 1941; versión en castellano – Rey, 1980): esta prueba se describe en el apartado relativo a los estudios I y II.

La inteligencia premórbida se ha valorado con el Test de Acentuación de Palabras (Nelson y O'Connell, 1978; versión en castellano – Del Ser et al., 1997), en la cual, el evaluado debe leer en voz alta entonando fonéticamente de manera correcta un listado de 30 palabras presentadas sin tilde.

Respecto a la evaluación de variables clínicas, la valoración de la sintomatología ansioso-depresiva se ha llevado a cabo a través de la escala HADS (Zigmond y Snaith, 1983; versión en castellano – Herrero et al., 2003), la cual ha sido descrita en el apartado relativo a los estudios I y II. El dolor físico ha sido medido a través de los siguientes cuestionarios:

- Inventario de Discapacidad por Cefalea (Jacobson et al., 1994; versión en castellano – Rodríguez et al., 2000): este instrumento permite valorar la percepción subjetiva de la influencia negativa que genera el dolor de cabeza. Está formado por un total de 25 ítems.

- Índice de Discapacidad Cervical (Vernon y Mior, 1991; versión en castellano – Andrade et al., 2010): este cuestionario formado por un total de 10 ítems evalúa la autopercepción del dolor cervical y las consecuencias que de ello se derivan en las actividades diarias.

- Escala de Incapacidad por Dolor Lumbar de Oswestry (Fairbank et al., 1980; versión en castellano – Flórez et al., 1995): este instrumento valora la influencia negativa del dolor lumbar sobre el funcionamiento en las actividades del día a día. Consta de un total de 10 ítems

4.2.3. Estudio IV.

Tanto el grupo clínico con MC-I como el grupo control han cumplimentado el mismo protocolo de pruebas. La cognición social se ha evaluado con los siguientes instrumentos:

- Test Faux Pas (Stone et al., 1998; versión en castellano – Serrano, 2018): es una prueba que permite valorar la cognición social, en la cual el evaluado ha de inferir si en determinadas situaciones sociales que se presentan a lo largo de 10 historias breves, existen o no meteduras de pata por parte de los personajes. Cinco de dichas historias contienen una metedura de pata y las cinco restantes no. Se ha empleado una forma más breve respecto al test original, y la puntuación se divide entre aquella relativa a las historias (faux pas y control) y la correspondiente a las preguntas de comprensión.

- Test de Historias Extrañas de Happé (Happé, 1994; versión en castellano – Pousa, 2002): esta prueba se describe en el apartado relativo a los estudios I y II.

- “Tarea del Heladero” (Perner y Wimmer, 1985; versión en castellano – Montoya y Molina-Cobos, 2015): es una prueba que evalúa la capacidad de inferencia mental de segundo orden. La tarea del evaluado consiste en responder a una pregunta sobre la historia que se le presenta, en relación al estado mental de uno de los personajes. Se puntúa con cero si la respuesta es incorrecta, y uno en caso contrario.

- Test FEEL (Kessler et al., 2002; versión en castellano – Lázaro et al., 2016): esta prueba se describe en el apartado relativo a los estudios I y II.

El nivel de inteligencia premórbida se ha evaluado empleando el Test de Acentuación de Palabras (Nelson y O’Connell, 1978; versión en castellano – Del Ser et al., 1997), el cual se ha descrito en el apartado previo.

Los instrumentos empleados para la evaluación de las variables clínicas y psicopatológicas han sido los mismos que en el estudio III.

4.3. Análisis estadísticos

4.3.1. Estudio I.

Los análisis estadísticos se han llevado a cabo empleando el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 23.0.

La distribución de la muestra ha sido analizada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las puntuaciones brutas se han transformado en puntuaciones *Z* para realizar los análisis. Las diferencias entre el grupo clínico y el grupo control se han analizado empleando la prueba *Chi* cuadrado para las variables categóricas y la *T* de Student o la *U* de Mann-Whitney para las variables continuas en función de si eran o no paramétricas. El tamaño del efecto se ha calculado a través del estadístico *d* de Cohen. La asociación entre variables se ha analizado empleando la prueba *R* de Pearson. El análisis de la varianza (ANOVA) junto a la prueba de Bonferroni como análisis *post*

hoc se ha empleado para valorar diferencias entre subgrupos. Para controlar el efecto de posibles covariables se ha llevado a cabo un análisis de la covarianza (ANCOVA), cuyo tamaño del efecto se ha calculado mediante el indicador *eta* parcial al cuadrado (η^2_p). El límite establecido para el nivel de significación ha sido $p < .05$, al cual se ha aplicado la corrección *false discovery rate* (FDR).

4.3.2. Estudio II.

El programa SPSS versión 24.0 ha sido utilizado para llevar a cabo los análisis estadísticos.

La distribución normal de la muestra ha sido analizada a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos brutos se han convertido a puntuaciones *Z* para realizar los análisis. Respecto a las variables sociodemográficas, las diferencias entre grupos se han analizado empleando la prueba *Chi* cuadrado para las variables categóricas y ANOVA para las variables continuas. El estudio de las diferencias de rendimiento entre los grupos se ha valorado a través de un análisis multivariante de la varianza (MANOVA), junto a la prueba de Bonferroni como análisis *post hoc*. La prueba *T* de Student ha sido utilizada para hallar las diferencias entre dos grupos respecto a variables continuas. Para controlar el efecto de las covariables, se ha aplicado un análisis multivariante de la covarianza (MANCOVA). El tamaño del efecto se ha calculado en base al indicador *eta* parcial al cuadrado (η^2_p). La correlación entre las variables se ha analizado con la prueba *R* de Pearson. El análisis de regresión múltiple se ha empleado para analizar la relación entre variables. El límite para el nivel de significación en todos los análisis se ha establecido en $p < .05$.

4.3.3. Estudios III y IV.

El programa estadístico SPSS versión 25.0 se ha empleado para realizar los análisis estadísticos.

La distribución normal de la muestra se ha testado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los análisis se han llevado a cabo con los datos transformados a puntuaciones *Z*. Para la comparación entre grupos respecto a los datos sociodemográficos, las variables cognitivas y clínicas, se han empleado las pruebas *U* de Mann-Whitney y *Chi* cuadrado para las variables cuantitativas y categóricas, respectivamente. El tamaño del efecto se ha calculado de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y la *V* de Kramer (*V*), según corresponda. Para analizar la correlación entre distintas variables, se ha empleado el estadístico *Rho* de Spearman. MANCOVA se ha empleado para analizar la influencia de covariables. La *eta* parcial al cuadrado (η^2_p) se ha establecido como indicador del tamaño del efecto. El análisis de regresión múltiple ha sido empleado para analizar la relación entre variables. El nivel de significación se ha establecido en un valor $p < .05$.

4.4. Declaración ética

El proyecto de esta tesis en el que se enmarcan los estudios I, II, III y IV ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Deusto (ETK-20/17-18) (anexo).

V. Resultados

5. Resultados

5.1. Artículo I

“Cognitive functioning in Chiari Malformation type I without posterior fossa surgery”

5.2. Artículo II

“Comparison between decompressed and non-decompressed Chiari Malformation type I patients: A neuropsychological study”

5.3. Artículo III

“Analysis of visuospatial abilities in Chiari Malformation type I”

5.4. Artículo IV

“Social cognition in Chiari Malformation type I: A preliminary characterization”

Artículo I



Cognitive Functioning in Chiari Malformation Type I Without Posterior Fossa Surgery

Maitane García¹ · Esther Lázaro¹ · Juan Francisco López-Paz¹ · Oscar Martínez¹ · Manuel Pérez¹ · Sarah Berrocoso¹ · Mohammad Al-Rashaida¹ · Imanol Amayra¹

Published online: 15 May 2018

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

Chiari Malformation type I (CM-I) is a neurological disorder characterized by a displacement of the cerebellar tonsils through the foramen magnum into the spinal canal. Most research has focused on physical symptomatology but few studies include neuropsychological examinations. Moreover, although current research highlights the involvement of the cerebellum on higher cognitive functions, little is known about cognitive consequences associated with CM-I. The aim of this study is to analyze cognitive functioning between 39 CM-I patients and 39 healthy controls, matched by gender, age and years of education. Participants have been examined on a large battery of neuropsychological tests, including executive functioning, verbal fluency, spatial cognition, language, verbal memory, processing speed, facial recognition and theory of mind. Results show a poorer performance of the clinical group compared to the control group, even after controlling the effect of physical pain and anxious-depressive symptomatology. The findings suggest the presence of a generalized cognitive deficit associated with CM-I, which makes it necessary to focus attention not only on physical consequences, but also on cognitive ones.

Keywords Chiari malformation · Cerebellum · Cerebellar syndrome · Cognition

Introduction

The Chiari malformation (CM) is a pathology, usually congenital, that is included in the malformations of the posterior fossa of the skull and whose main characteristic is an ectopy of the cerebellar tonsils [1]. It was initially described by John Cleland in 1883; however, its classification is attributed to the Austrian pathologist Hans von Chiari in 1891. In addition to the four typologies proposed by Chiari (I, II, III and IV), the current diagnosis of CM includes two more subtypes (0, 1.5) [2–4].

The present study evaluated a sample of patients with Chiari malformation type I (CM-I). CM-I is characterized by a herniation of the cerebellar tonsils greater than 5 mm through the foramen magnum, which invades the spinal canal and

generates compression in the craniocervical area. It is usually associated to the presence of syringomyelia, although it is not frequently found with severe intracranial alterations [1].

Its prevalence rates are not clear, it is estimated to occur at a range of 1/1000–5000 cases [5] and with a higher prevalence among women [6]. Regarding the CM-I symptomatology, it is necessary to point out that there is great variability among patients, ranging from asymptomatic cases to cases with a severe clinical symptomatology. Typically, onset occurs at the age of 30, although it may fluctuate between periods when symptoms are accentuated and periods when symptoms subside [7]. The most frequent symptoms include headaches and pain, mainly in the cervical region, sensory alterations and limb weakness, visual impairment and balance problems, together with other symptoms derived from the compression of the cranio-cervical and brainstem area [8, 9]. In relation to treatment, if it is not controlled through pharmacological administration, a surgical intervention to decompress the posterior fossa is the most frequent choice [10]. Despite advances in the understanding of CM-I, most studies have focused on its description from a clinical or surgical perspective, and studies that include the cognitive symptomatology associated to CM-I are scarce.

✉ Maitane García
maitane.garciamartin@deusto.es

¹ Neuro-e-Motion Research Team, Faculty of Psychology and Education, University of Deusto, Av. Universidades, 24, 48007 Bilbao, Spain

In recent decades, there has been a growing interest in the consideration of the cerebellum as a structure whose function exceeds motor regulation and coordination. Ever since the publication of studies such as Leiner, Leiner and Dow [11], who proposed the involvement of the cerebellum in higher cognitive functions, this argument has become widely accepted [12, 13]. Anatomical data [14–16], neuroimaging studies [17, 18] and the presence of cognitive deficits in different disorders that occur with cerebellar abnormalities [19] support this idea.

Undoubtedly, the publication that marked a turning point in this respect was that of Schmahmann and Sherman [20], in which authors coined a new entity known as the “Cerebellar Cognitive Affective Syndrome” (CCAS). According to it, individuals affected by cerebellar pathologies present a clinical symptomatology characterized by alterations at four levels: (i) executive functioning; (ii) spatial cognition; (iii) changes in personality; and (iv) language impairment.

Schmahmann and Sherman’s [20] study was followed by numerous articles in which the connection between the cerebellum and different cognitive functions was highlighted, including verbal fluency [21], working memory [22], visuospatial processing [23], sequencing [24], emotional processing [25], executive function [26], attention [27], language [28], memory [29], and social cognition [30].

Although scientific research in this respect has increased, there are few studies that can be found in the literature on the cognitive symptomatology associated with CM-I. In one of the most recent and explicit works on this subject, Allen et al. [31] performed a neuropsychological evaluation on a sample of adults suffering from CM-I, in which they found that the deficit in the response inhibition ability was maintained, even after controlling the effect of anxious-depressive symptomatology. Another outstanding publication is that of Kumar et al. [32], as it is the first study to evaluate cognitive performance in a sample of patients suffering from CM-I and its correlation with measurements obtained through diffusion tensor imaging (DTI). In this study, the authors compared fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD) values in deep gray and white matter, between patients and controls. They found decreased FA together with increased MD in putamen, genu, splenium and fornix, comparing these results with a control group. Moreover, they also observed RD significantly increased in fornix and cingulum along with AD increased in putamen, thalamus and fornix. Based on their findings, they also posed the possibility that CM-I might present a deficit in myelination and, therefore, an abnormal development of the cerebellar white matter. This could be congruent with the presence of a lower cognitive performance in this group.

In other studies with children, evidence has also been found in favor of the presence of cognitive difficulties. Riva and colleagues [33] emphasized the importance of taking into

account the cognitive symptomatology derived from CM and its influence in the developmental period. Novegno et al. [34] observed a deficit in language skills present in 50% of their sample with CM-I. Difficulties in executive functioning have also been reported in Lacy and colleagues’ [35] study, where the presence of these problems was assessed through self-reports completed by parents.

Despite these findings, there is still insufficient evidence to analyze the neuropsychological profile associated with CM-I from a global perspective. The main objective of this study is to compare the cognitive performance between two groups: CM-I patients and healthy controls. To this end, a large battery of neuropsychological tests was administered to assess whether congruence with CCAS exists, including executive functioning, verbal fluency, spatial cognition and language, in addition to analyzing performance on other cognitive domains considered in the literature about cerebellum such as verbal memory, processing speed, facial recognition and theory of mind. Unlike Allen et al. (2014), patients who had not undergone surgical decompression treatment of the posterior fossa were selected in order to avoid the possible influence of this variable on the results. As it is common for this pathology to present anxious-depressive symptomatology and pain symptoms [36], its effect on test performance has also been controlled for through statistical methods.

Method

Participants

The sample included a total of 78 participants divided into two groups. The clinical group was composed of 39 adults with CM-I of genetic origin (not surgically treated) recruited by convenience through the Friends of Arnold-Chiari National Association (Asociación Nacional de Amigos de Arnold-Chiari, ANAC) and the Chiari and Syringomyelia Association of Asturias (Asociación Chiari y Siringomielia del Principado de Asturias, ChySPA). They were not specifically candidates for surgery at the moment the study was carried out which does not mean that this condition would remain in the future. None of the patients of this group had hydrocephalus nor other specific craniocervical malformations. Regarding underlined symptomatology, patients reported headache (low frequency (LF): 17.9%, high frequency (HF): 82.1%), dizziness (no presence: 5.1%, LF: 33.3%, HF: 61.5%), muscle pain (LF: 15.4%, HF: 84.6%), muscle weakness (no presence: 2.6%, LF: 23.1%, HF: 74.3%) and trouble sleeping (no presence: 10.3%, LF: 25.6%, HF: 64.1%). The second group was composed of 39 healthy controls, recruited among volunteer participants (none of them were relatives of clinical group), and matched by gender, age, and years of education. Sample recruitment took place between 2014 and

2017. Socio-demographic and clinical data are shown in Table 1. There were no statistically significant differences between the two groups with respect to gender, $\chi^2(1) = 0$, $p = 1$; age, $t = 0.066$, $p = 0.948$; nor years of education, $t = -0.578$, $p = 0.565$.

The inclusion criteria for the study were being over 18 years of age, residing in Spain, using Spanish as their primary language of communication, having fulfilled the informed consent document prior to the assessment, having a diagnosis of Chiari malformation type I [Q07.01] confirmed by a neurosurgeon and having a magnetic resonance test confirming CM-I.

Exclusion criteria for this study included having any other neurological, psychological or psychiatric diagnosis not secondary to Chiari Malformation diagnosed according to ICD-10 criteria, suffering from illiteracy and/or having uncompensated sensory deficits that could impede the administration of the assessment protocol.

Despite not being considered an exclusion criterion, it was ensured that participants were not under any pharmacological treatment likely to affect their cognitive performance. Regarding the control group, the inclusion and exclusion criteria were the same, except for the specific CM-I-related criteria.

All members of the sample participated in the study voluntarily, signing an informed consent document, in compliance

with the Organic Law 15/99 of 13th December of Spanish Law regarding the Protection of Personal Data and the Declaration of Helsinki (Edinburgh, 2000).

Instruments

Participants completed a large battery of neuropsychological tests, along with self-administered questionnaires to assess the presence of neuropsychiatric symptomatology. All tests fulfilled adequate reliability and validity criteria, as well as having a corresponding adaptation with Spanish samples.

Neuropsychological Assessment

Executive function: the Zoo Map subtest from the *Behavioral Assessment of the Disexecutive Syndrome* (BADS - [37]; spanish version [38]), the Backward Digit Span test from the *Wechsler Adult Intelligence Scale-IV* (WAIS-IV - [39]; spanish version [40]), and the color-word and interference score from the Stroop test [41] (spanish version [42]) were used. A composite with the total score of these tests was elaborated as an indicator for this cognitive domain.

Verbal fluency: the *Controlled Oral Word Association Test* (F-A-S) [43, 44] and a semantic verbal fluency test (“Cooking”–“Animals”) [43, 44] were administered. A computation of the total of the two tests was used as a global indicator of verbal fluency.

Spatial cognition: The *Rey-Osterrieth Complex Figure* test (ROCF - [45, 46]; spanish version [47]) was used as a measure of visuospatial, visuoconstructive and visual memory ability.

Language: The *Boston Naming Test* (BNT - [48]; spanish version [49]) was administered.

Verbal memory: the *Spain-Complutense Verbal Learning Test* (TAVEC) [50] was administered. As an indicator of the domain, the verbal learning, the short-term recall and the long-term recall scores were used. The recognition ability was assessed separately.

Processing speed: the *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT - [51]; spanish version [52]) was used to assess it.

Facial Recognition: The *Benton Facial Recognition Test* ([53]; adapted version [54]) was used for neutral faces; and the *Facially Expressed Emotion Labeling* test (FEEL - [55]; adapted version [56]) was used for emotionally expressive faces.

Theory of mind: it was assessed through the *Happé’s Strange Stories* test, which assesses the ability to comprehend nonliteral utterances ([57]; adapted version [58]).

The presence of anxious-depressive symptomatology was assessed through the *Hospital Anxiety and Depression* scale (HAD - [59]; adapted version [60]) and the presence of physical pain intensity was assessed through the *Visual Analogue Scale* from 0 (no pain) to 10 (pain as bad as it could be) (VAS - [61, 62]).

Table 1 Distribution of the sample according to sociodemographic and clinical characteristics

	Clinical group (<i>n</i> = 39) <i>M</i> (SD)	Control group (<i>n</i> = 39) <i>M</i> (SD)
Sociodemographic data		
Gender	32 females (82.1%) 7 males (17.9%)	32 females (82.1%) 7 males (17.9%)
Age	45.59 (11.99)	45.51 (12.07)
Years of education	13.13 (2.74)	13.49 (2.75)
Clinical data		
Diagnosis		
CM-I	29 (74.4%)	
CM-I + Syringomyelia	10 (25.6%)	
Diagnosis delay^a		
< 1 month	4 (10.25%)	
1–6 months	4 (10.25%)	
6–12 months	3 (7.7%)	
1–2 years	3 (7.7%)	
> 2 years	25 (64.10%)	
Diagnosis age ^b (years)	38.21 (10.61)	
Tonsillar herniation (mm)	8.51 (4.81)	

^a Diagnosis delay refers to the elapsed time between the onset of symptoms and the diagnostic confirmation

^b Diagnosis age refers to the average age in which diagnosis is confirmed

Procedure

The recruitment was carried out contacting by email and telephone with aforementioned organizations. The patients who were interested in participating were informed of the study. If they met the established criteria, they were included and called for the assessment. The protocol was administered in individual sessions guided by a neuropsychologist, with a duration of 1.5 h. All tests were administered in pencil and paper format, except for the FEEL test, which is computerized. After a brief interview in which sociodemographic data and clinical history were collected, each participant performed the neuropsychological tests indicated above, and ended the session by completing the self-administered questionnaires. Both, the clinical and the control group were administered the same tests.

Statistical Analysis

The statistical analyses were carried out using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 23.0. The normal distribution of the sample was tested with Kolmogorov-Smirnov test. Raw scores were converted into z scores to run the analyses. Differences between groups regarding sociodemographic data were tested with Student T test for quantitative variables, and chi-squared test for categorical variable. The associations between variables were analyzed using Pearson's R test.

Differences between groups regarding cognitive tests were tested with Student T test for parametric variables and Mann-Whitney U test for non-parametric variables. Effect sizes were calculated according to Cohen's d method. Analysis of variance (ANOVA) with post hoc multiple comparisons (Bonferroni test) was used to compare performance on cognitive tests between those cases of CM-I with syringomyelia and those without. In order to obtain more powerful measures of cognitive domains, composite scores were calculated for executive functioning, verbal fluency and verbal memory. These scores were calculated grouping the included indicators of each domain after raw scores were converted into z -values. Before this procedure, the positive correlation among included measures for each cognitive domain was confirmed. The internal consistency of each created composite was examined by the Cronbach's alpha coefficient. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to analyze if the physical pain intensity and anxious-depressive symptomatology could explain the differences between groups on cognitive tests. Effect sizes were established based on partial eta squared indicator. Significance levels are reported using false discovery rate (FDR) in order to maximize statistical power and report stringent p value correction (threshold: FDR-corrected p values < 0.05).

Results

The scores obtained by both groups in the neuropsychological tests are shown in Table 2. As can be observed, there was a generalized cognitive deficit in the clinical group compared to the control group, except for the time in the Zoo Map task, copy time in the ROCF, verbal recognition and the FEEL Test, whose differences were not statistically significant after FDR correction. Furthermore, taking into account the effect size, the magnitude of the differences found between both groups ranged between moderate and high values.

Moreover, it is noteworthy that no correlation was found between the millimeters of amygdala descent (tested by a neurosurgeon) and performance on cognitive tests analyzing scores converted into z -values: executive functioning ($r = 0.02$, $p = 0.935$), verbal fluency ($r = -0.17$, $p = 0.462$), copy accuracy ($r = 0.02$, $p = 0.930$), copy time ($r = 0.34$, $p = 0.052$), visual memory ($r = -0.06$, $p = 0.743$), language ($r = 0.01$, $p = 0.951$), verbal memory ($r = -0.03$, $p = 0.859$), recognition ($r = -0.26$, $p = 0.145$), processing speed ($r = 0.09$, $p = 0.625$), facial recognition ($r = 0.12$, $p = 0.506$), emotional facial recognition ($r = 0.32$, $p = 0.068$) and theory of mind ($r = 0.01$, $p = 0.985$); nor with physical (physical pain: $r = 0.02$, $p = 0.929$) or psychological symptomatology (anxious-depressive symptomatology: $r = 0.19$, $p = 0.283$). In addition, no differences in performance were found in the clinical group between those cases of CM-I with syringomyelia and those without, analyzing scores converted into z -values: executive functioning (-0.16 [SE = 0.25] vs -0.49 [SE = 0.17], $p = 0.969$), verbal fluency (-0.67 [SE = 0.36] vs -0.34 [SE = 0.13], $p = 1$), copy accuracy (-0.48 [SE = 0.50] vs -0.26 [SE = 0.20], $p = 1$), copy time (0.30 [SE = 0.35] vs 0.22 [SE = 0.23], $p = 1$), visual memory (-0.46 [SE = 0.36] vs -0.59 [SE = 0.17], $p = 1$), language (0.22 [SE = 0.22] vs -0.60 [SE = 0.27], $p = 0.215$), verbal memory (-0.19 [SE = 0.27] vs -0.53 [SE = 0.18], $p = 0.785$), recognition (-0.29 [SE = 0.48] vs -0.32 [SE = 0.23], $p = 1$), processing speed (-0.55 [SE = 0.35] vs -0.49 [SE = 0.19], $p = 1$), facial recognition (-0.15 [SE = 0.29] vs -0.51 [SE = 0.23], $p = 0.838$), emotional facial recognition (0.03 [SE = 0.30] vs -0.24 [SE = 0.21], $p = 1$) and theory of mind (-0.86 [SE = 0.30] vs -0.63 [SE = 0.16], $p = 1$).

In relation to the anxious-depressive symptomatology, the differences between the clinical group ($M = 19.62$, $SD = 8.18$) and the control group ($M = 9.54$, $SD = 5.43$) were statistically significant ($t = 6.408$, $p < 0.001$). Taking into account physical pain, statistically significant differences were also found ($U = 184.0$, $p < 0.001$).

Since the latter two are variables that can influence cognitive performance, their effect was controlled through a covariance analysis (ANCOVA). This analysis was performed in the eight cognitive domains evaluated, having previously created a composite score with the tests described in the section

Table 2 Clinical and control group performance on cognitive tasks

	Clinical group		Control group		Z scores		Effect size <i>d</i>
	<i>n</i>	<i>M</i> (SD)	<i>n</i>	<i>M</i> (SD)	<i>T/U</i> ^a	<i>p</i> (FDR corrected)	
Executive functioning							
<i>Zoo map</i>							
Total score	25	5.28 (2.88)	25	7.40 (1.04)	−3.462	0.005*	0.97
Total time	25	125.42 (79.54)	25	93.60 (64.84)	1.470	0.195	—
(execution + planning)							
<i>Digit Backward</i>	39	5.82 (2.26)	39	8.87 (2.61)	−5.524	< 0.001**	1.25
<i>Stroop (CW)</i>	38	40.34 (10.08)	39	50.64 (9.59)	−4.594	< 0.001**	1.05
Verbal fluency							
<i>FAS</i>	25	37.76 (10.78)	25	47.72 (12.89)	−2.963	0.010*	0.84
<i>Animals + Kitchen</i>	25	38.04 (7.83)	25	49.04 (9.59)	−4.442	< 0.001**	1.26
Spatial cognition							
<i>ROCF</i>							
Copy accuracy	39	31.17 (5.37)	39	33.92 (2.48)	−2.909	0.010*	0.66
Copy time	39	167.79 (71.79)	39	138.26 (46.69)	2.145	0.064	—
Visual memory	39	14.14 (6.61)	39	21.79 (4.66)	−5.910	< 0.001**	1.34
(immediate recall-3 min)							
Language							
<i>BNT</i>	25	23.76 (4.97)	25	27.56 (2.55)	−3.402	0.005*	0.96
Verbal memory							
<i>SPVLT</i>							
Verbal learning	39	41.38 (11.43)	39	51.33 (7.39)	−4.565	< 0.001**	1.03
Short term free recall	39	8.87 (3.15)	39	11.77 (2.38)	−4.587	< 0.001**	1.04
Short term cued recall	39	9.72 (2.94)	39	12.56 (2.14)	−4.883	< 0.001**	1.10
Long Term Free Recall	38	9.10 (3.28)	39	11.97 (2.49)	−4.348	< 0.001**	0.99
Long term cued recall	38	10.13 (2.88)	39	12.43 (2.31)	−3.877	< 0.001**	0.88
Recognition	38	13.55 (2.56)	39	14.79 (0.97)	553.0	0.083	—
Processing speed							
<i>SDMT</i>	35	41.46 (12.12)	39	53.36 (10.04)	−4.617	< 0.001**	1.07
Facial recognition							
<i>Benton Test</i>	39	44.69 (6.48)	39	49.36 (3.11)	−4.057	< 0.001**	0.92
<i>FEEL Test</i>							
Total score	38	34.29 (5.45)	39	36.03 (4.82)	−1.481	0.195	—
Fear		4.45 (1.98)		5.10 (1.57)	−1.610	0.168	—
Happiness		6.68 (0.78)		6.72 (0.76)	719.0	0.793	—
Surprise		6.37 (0.79)		6.62 (0.63)	615.5	0.195	—
Disgust		5.32 (1.89)		5.41 (1.93)	694.5	0.686	—
Sadness		5.05 (1.68)		5.79 (1.54)	511.0	0.031*	0.46
Anger		6.42 (1.15)		6.38 (0.85)	670.5	0.456	—
Total time	38	2.34 (1.04)	39	2.07 (0.78)	1.279	0.260	—
Fear		2.76 (1.22)		2.31 (0.78)	1.768	0.127	—
Happiness		1.86 (1.04)		1.49 (0.97)	1.872	0.107	—
Surprise		2.12 (1.14)		1.83 (0.64)	1.239	0.268	—
Disgust		2.47 (1.30)		2.39 (0.90)	0.246	0.831	—
Sadness		2.63 (1.32)		2.28 (1.42)	1.336	1	—
Anger		2.20 (1.22)		2.12 (0.95)	0.314	0.370	—
Theory of mind							
<i>Happé's Strange Stories</i>	39	9.67 (2.89)	39	14.21 (1.79)	−8.320	< 0.001**	1.89

Note. The number of cases included in each task is not equal because some tests were included after the beginning of the recruitment process. ^a T = Student T test; U = Mann-Whitney U test

* $p < .05$; ** $p < .001$

“Instruments” for executive functioning ($\alpha = 0.73$), verbal fluency ($\alpha = 0.85$) and verbal memory ($\alpha = 0.97$), which yielded good internal consistency. The composite score for spatial cognition was not created on account

of its lack of proper internal consistency. The results are shown in Table 3.

According to Table 3, after controlling and eliminating the effect of the physical pain and the anxious-depressive

Table 3 Clinical and control group performance on cognitive tasks after controlling the effect of physical pain and anxious-depressive symptomatology

	Clinical group <i>M</i> (<i>SD</i>)	Control group <i>M</i> (<i>SD</i>)	Physical pain and anxious-depressive symptomatology covariates		
			<i>F</i>	<i>p</i> (<i>FDR corrected</i>)	η^2_p
Executive functioning	−0.43 (0.75)	0.46 (0.60)	5.25	0.039*	0.10
Verbal fluency	−0.40 (0.63)	0.40 (0.73)	4.66	0.045*	0.09
Spatial cognition					
<i>ROCF</i>					
Copy accuracy	−0.31 (1.22)	0.31 (0.57)	4.22	0.048*	0.05
Visual memory (immediate recall- 3 mins)	−0.56 (0.96)	0.56 (0.68)	13.13	0.003*	0.15
Language					
<i>BNT</i>	−0.44 (1.14)	0.44 (0.59)	5.38	0.038*	0.07
Verbal memory	−0.44 (0.94)	0.45 (0.71)	14.96	< 0.001**	0.17
Processing speed					
<i>SDMT</i>	−0.50 (0.97)	0.45 (0.80)	11.23	0.003*	0.14
Facial recognition					
<i>Benton Test</i>	−0.42 (1.16)	0.42 (0.55)	6.98	0.020*	0.09
<i>FEEL Test-Sadness</i>	−0.23 (1.02)	0.22 (0.94)	2.20	0.143	0.03
Theory of mind					
<i>Happe's Strange Stories</i>	−0.69 (0.88)	0.69 (0.54)	31.06	< 0.001**	0.30

* $p < .05$; ** $p < .001$

symptomatology on performance on cognitive tests, the differences between groups obtained in the initial analysis were eliminated for the response accuracy in emotional facial recognition of sadness.

Therefore, despite eliminating the effect of possible covariates on the cognitive performance of both groups, differences between the CM-I group and the control group were observed in nine of the initially proposed variables (Fig. 1). The results are included in Table 3 along with the corresponding effect size for each variable. As an additional illustrative example, Fig. 2 shows the execution of two patients with CM-I in the ROCF. Some visuospatial disorganization is noticed in the precision of copy, as well as a poor execution in visual memory.

Discussion

In this study, the cognitive performance of a group of 39 adults with CM-I (not surgically treated) was compared to that of 39 healthy controls, matched by gender, age, and years of education. The findings indicate that people diagnosed with CM-I show a significantly lower cognitive performance, once the effect of physical pain and anxious-depressive symptomatology is controlled for, in the following domains: executive functioning, verbal fluency, copy accuracy, visual memory, naming ability, verbal memory, processing speed, facial recognition and theory of mind.

The findings of the present study coincide with the data provided by Kumar et al. [32]. These authors, using DTI and

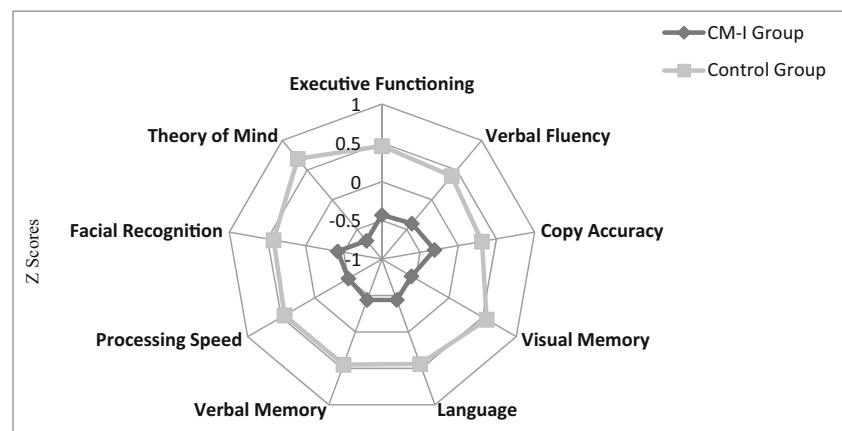
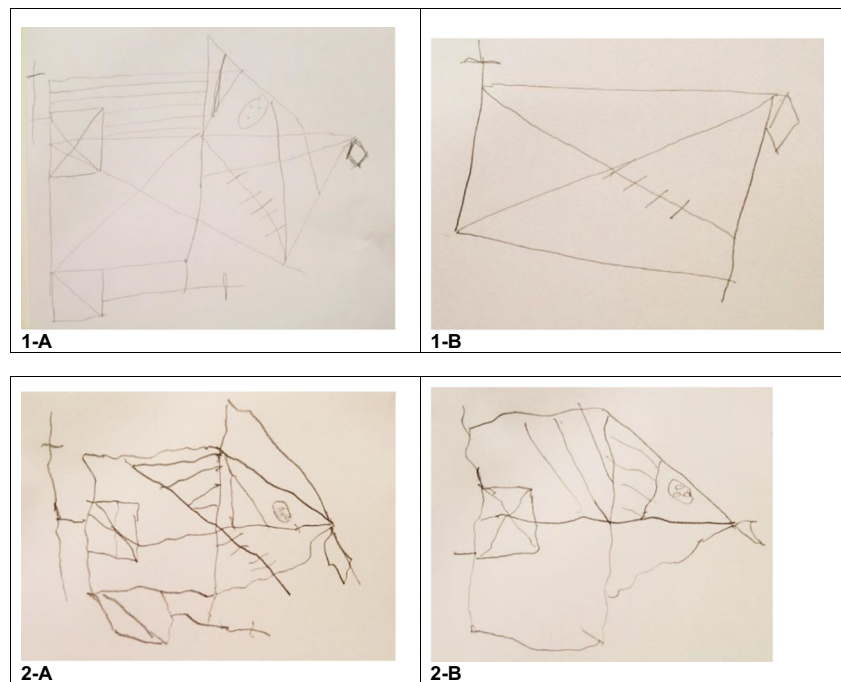
Fig. 1 Cognitive profiles of clinical (CM-I) and control group

Fig. 2 A 56-year-old man (1) and a 46-years-old woman (2) with CM-I performance on ROCF. According to Osterrieth (1944), the copy model on both cases corresponds to the IV category (details juxtaposition). **a** Copy accuracy. **b** Immediate recall (3 min)



neuropsychological assessment tests, found that the group of adults with CM-I performed worse in executive functioning, visuospatial ability and visuomotor velocity, which was replicated in the present study's results.

However, unlike Kumar et al.'s [32] article, the present study did not administer neuroimaging tests that would allow to associate the observed cognitive deficit with the cerebellar alteration of CM-I in a conclusive way. Nevertheless, although there has been no research investigating this pathology in this specific way, there are studies confirming the involvement of the cerebellum in higher cognitive functions, the main cause of which is attributed to cerebro-cerebellar circuitry [26].

The cognitive domains in which the evaluated CM-I group yielded a poorer performance require functions typically associated with the cerebral cortex. Thus, it is likely that CM-I implies a failure in the cortico-cerebellar connectivity. This fact was pointed out by Schmahmann and Sherman [20] as justification for the presence of CCAS, suggesting that there is a deficit in the connection with the prefrontal cortex, posterior parietal, temporal superior and limbic areas. At the same time, there are other evidences of the connection between the cerebellum and the prefrontal lobe (executive functioning), the frontal lobe (phonological verbal fluency), the temporal lobe, including the hippocampus and the amygdala (verbal fluency, verbal memory, facial recognition), the parietal lobe (visuospatial skills), mainly with the intraparietal area, from which a complex connective network is established that has links leading to the premotor cortex (visuoconstructive skills) and areas of the parahippocampal region [15, 25, 27, 63].

In the results obtained in the present study, while executive functioning, verbal fluency, spatial cognition, naming ability,

processing speed and facial recognition show a clear deficit, the most significant differences between the clinical group and the control group were in its performance on verbal memory test and the theory of mind task (according to *p* values adjusted using FDR correction; $p < 0.001$). However, the highest effect size was found in the Happe's Strange Stories task. This task involves a complex network of brain structures; however, the role played by the frontal lobe, with which the cerebellum has intense connections, is emphasized. To date, there are no studies evaluating this cognitive domain among the CM-I population, although difficulties have been reported in interpreting the mental states of others in cerebellar disorders such as spinocerebellar ataxia [64]. Moreover, pathologies such as autism or schizophrenia that have clear deficits in theory of mind, in turn, present structural abnormalities in the cerebellum [65–67]. Despite these findings, it is noted that a single test does not allow one to reach firm conclusions, however, it can establish indications for future research lines. Regarding emotional facial recognition, this domain seems to be spared in the CM-I patients because no differences were found between the two groups. However, studies such as Ferruci et al.'s [68], in which transcranial magnetic stimulation was applied to a sample of 21 healthy controls, conclude that the cerebellum is involved in the processing of negative facial expressions. Similarly, the results of the present study do not coincide with those found for a group of individuals suffering from spinocerebellar ataxia, which showed worse facial recognition of emotions, both for basic and social emotions [69]. In any case, further studies are needed to obtain conclusive results in this regard.

Although the evidence of publications that present cortical-cerebellar connectivity as a source involved in cognitive functioning is firm, it is not enough to attribute the cause of the cognitive profile associated with CM-I to this phenomenon. However, recent publications have led to the development of new hypotheses based on microstructural damages present in patients with CM-I. On the one hand, it could be due to the abnormalities in the white matter tracts demonstrated by Kumar et al. [32]. These findings suggest that cortical deafferences may occur as in other cerebellar lesions, thus generating difficulties in cognitive functioning [15]. In a study with children in which DTI was also used, alterations in the cerebellar tissue were found, concluding that the middle cerebellar peduncle is compromised in CM-I, with this structure giving rise to corticopontocerebellar afferents [70, 71]. On the other hand, it can also be considered to be caused by the pressure exerted by the descent of the cerebellar tonsils into the brainstem region [72]. In addition, two recent studies by Akar and colleagues [73, 74] showed that a group of patients with CM-I yielded differences in their white and gray matter of cerebellar tissue, as well as differences in the cerebrospinal fluid values compared to a group of healthy controls. This could also be related to the cognitive deficit observed, however, these authors did not include this variable in their study.

Regarding the shared variables between this study and the CCAS described by Schmahmann and Sherman [20], the results obtained for executive functioning, verbal fluency, spatial cognition (copy accuracy and visual memory) and naming ability could support the presence of this syndrome in CM-I patients. Both analyzing the intergroup differences and controlling for the effect of the covariates, CM-I patients show a lower cognitive performance on these domains. In fact, Kraan [75] included CM-I as one of the disorders in which CCAS can develop. According to Tedesco et al. [76], one of the possible reasons for this profile is that damage in the cerebellum is congruent with the appearance of a generalized negative effect over cognition which leads to a less efficient functioning. However, taking into account the topography of each particular pathology, the syndrome would manifest itself following different patterns but without eluding common aspects. These authors also add sequencing as a process transverse to other cognitive processes, and identify this function as something specific to cerebellar damage. In the present study, results regarding verbal memory, processing speed, facial recognition and theory of mind suggest that these domains could be included as areas also involved in the cerebellar cognitive profile.

Considering the evidence provided by the literature together with the results obtained in the present study, the implication of the cerebellum in cognitive functioning is undoubted. However, regarding what the role of the cerebellum is, there are still some issues that remain unresolved. The most widely accepted hypothesis in the literature is the one proposed by

Schmahmann [77] as “dysmetria of thought”, according to which the cerebellum would play a role as modulator or coordinator, not only in motor functions, but also extending to cognitive processing. Thus, those individuals with cerebellar abnormalities, especially in the posterior lobe area, would have difficulties at this level [78, 79]. The findings obtained in the present study support this idea and also suggest the possibility that this “dysmetria of thought”, which would lead to the manifestation of CCAS, is present in CM-I.

Regarding the limitations of the study, it is necessary to point out that the included sample, besides not having been conformed by random sampling, does not have an equivalent gender distribution. There is little representation of males, which may compromise the generalizability of the results. However, it seems reasonable as, according to epidemiological data, this pathology has a higher prevalence among women. Another limitation about the sample concerns about the provenance of patients. They have been recruited from different organizations and it could be a bias, however, they are all supervised by neurosurgeons and neurologists.

Furthermore, only patients with CM-I who had not undergone decompression surgery were included in the present study, although the fact of having been exposed to this treatment could influence the conclusions. In addition, although the neuropsychological evaluation consists of a comprehensive test protocol, neither specific instruments have been included to assess sequencing, which is associated with the cerebellum, nor specific test to assess premorbid intellectual functioning. Another limitation is that this is a cross-sectional study, which does not offer the possibility of analyzing whether there is an evolution of cognitive symptoms during the course of the disease. These aspects should be addressed in future research in order to provide new evidence and reinforce these findings.

Conclusion

The results obtained in the present study suggest that CM-I courses with cognitive symptomatology once the effect of anxiety, depression and physical pain symptoms have been controlled. Moreover, these findings are congruent with the cognitive profile associated with cerebellar pathologies and provide evidence on the implication of this structure in cognitive functioning and the importance of cortical-cerebellar connectivity in this functioning. This fact makes it necessary to focus attention not only on surgical treatment or physical symptomatology, but also on the cognitive consequences associated with CM-I, leading to a global and interdisciplinary approach.

Acknowledgements We thank ANAC, ChySPA, and all of participants for their involvement in the study.

Funding This study was funded by a grant of the Education Department of the Basque Government's "Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor" [PRE_2016_1_0099 to Maitane García].

Compliance with Ethical Standards

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

Ethical Approval and Informed Consent The study was developed in accordance with ethical standards and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

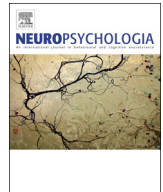
References

- Manto M, Christian H. Chiari malformations. In: Manto M, Gruol DL, Schmähmann JD, Koibuchi N, Rossi F, editors. Handbook of the cerebellum and cerebellar disorders. Dordrecht: Springer; 2013. p. 1873–85. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-1333-8>.
- Mariwalla NR, Boydston WR, Chern JJ. Newer subsets: Chiari 0 and Chiari 1.5 malformations. In: Tubbs RS, Oakes WJ, editors. The Chiari malformations. New York: Springer; 2013. p. 241–6. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_2.
- Tubbs RS, Oakes WJ. Introduction and classification of the Chiari malformations. In: Tubbs RS, Oakes WJ, editors. The Chiari malformations. New York: Springer; 2013. p. 1–3. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_2.
- Tubbs RS, Oakes WJ. The Chiari malformations: a historical context. In: Tubbs RS, Oakes WJ, editors. The Chiari malformations. New York: Springer; 2013. p. 5–11. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_2.
- Urbizu A, Toma C, Poca MA, Sahuquillo J, Cuenca-León E, Comand B, et al. Chiari malformation type I: a case-control association study of 58 developmental genes. PLoS One. 2013;8:e57241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057241>.
- Öktem H, Dilli A, Kırkcüoğlu A, Soysal H, Yazici C, Pelin C. Prevalence of Chiari type I malformation on cervical magnetic resonance imaging: a retrospective study. J Exp Clin Anat. 2016;10:40–5. <https://doi.org/10.2399/ana.15.039>.
- Amado ME, Avellaneda A, Barrón J, Chesa E, De la Cruz J, Escribano M, et al. Malformaciones de la Unión Cráneo-Cervical (Chiari tipo I y Siringomielia). Documento de Consenso. Madrid: Editorial Médica A.W.W.W.E. S.A.; 2009.
- deSouza RM, Zador Z, Frim DM. Chiari malformation type I: related conditions. Neurol Res. 2011;33:278–84. <https://doi.org/10.1179/016164111X12962202723922>.
- Meadows J, Guarnieri M, Miller K, Haroun R, Kraut M, Carson BS. Type I Chiari malformation: a review of the literature. Neurosurg Q. 2001;11(3):20–9.
- Chen J, Li Y, Wang T, Gao J, Xu J, Lai R, et al. Comparison of posterior fossa decompression with and without duraplasty for the surgical treatment of Chiari malformation type I in adult patients. Medicine. 2017;96:e5945. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005945>.
- Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Does the cerebellum contribute to mental skills? Behav Neurosci. 1986;100(4):443–54.
- Bohranghien F, Bastian A, Casali C, Hallett M, Louis ED, Manto M, et al. Consensus paper: revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome. Cerebellum. 2016;15:369–91. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0687-3>.
- Kozioł LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. Cerebellum. 2014;13:151–77. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>.
- Habas C. Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: a review. Cerebellum. 2010;9:22–8. <https://doi.org/10.1007/s12311-009-0119-3>.
- Tirapu J, Luna P, Iglesias MD, Hernández P. Contribución del cerebelo a los procesos cognitivos: avances actuales. Rev Neurol. 2011;53(5):301–15.
- Voogd J. The human cerebellum. J Chem Neuroanat. 2003;26(4):243–52.
- Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. Cerebellum. 2012;11:352–65. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0260-7>.
- Stoodley CJ, Valera EM, Schmähmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. NeuroImage. 2012;59:1560–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>.
- Steinlin M, Wingeier K. Cerebellum and cognition. In: Manto M, Gruol DL, Schmähmann JD, Koibuchi N, Rossi F, editors. Handbook of the cerebellum and cerebellar disorders, vol. 2013. Dordrecht: Springer; 2013. p. 1687–99. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-1333-8>.
- Schmähmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain. 1998;131(4):561–79.
- Leggio MG, Silveri MC, Petrosini L, Molinari M. Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: a verbal fluency study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69(1):102–6.
- Gottwald B, Wilde B, Mihajlovic Z, Mehdorn HM. Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1524–31. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.018093>.
- Molinari M, Leggio MG. Cerebellar information processing and visuospatial functions. Cerebellum. 2007;6:214–20. <https://doi.org/10.1080/14734220701230870>.
- Leggio MG, Tedesco AM, Chiriccozzi FR, Clausi S, Orsini A, Molinari M. Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. Brain. 2008;131:1332–43. <https://doi.org/10.1093/brain/awn040>.
- Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. Annu Rev Neurosci. 2009;32:413–34. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606>.
- Kozioł LF, Barker LA. Hypotonia, jaundice, and Chiari malformations: relationships to executive functions. Appl Neuropsychol. 2013;2:141–9. <https://doi.org/10.1080/21622965.2013.748390>.
- D'Angelo E, Casali S. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. Front Neural Circ. 2013; <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00116>.
- Mariën P, Ackermann H, Adamaszek M, Barwood CHS, Beaton A, Desmond J, et al. Consensus paper: language and the cerebellum: an ongoing enigma. Cerebellum. 2014; <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0540-5>.
- Nakamoto FK, Tsutsumiuchi M, Maeda MH, Uesaka Y, Takeda K. Memory impairment following right cerebellar infarction: a case study. Neurocase. 2015;21:660–4. <https://doi.org/10.1080/13554794.2014.969277>.
- Van Overwalle F, Mariën P. Functional connectivity between the cerebrum and cerebellum in social cognition: a multi-study analysis. NeuroImage. 2016;124:248–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.001>.
- Allen PA, Houston JR, Pollock JW, Buzzelli C, Li X, Harrington AK, et al. Task-specific and general cognitive effects in Chiari malformation type I. PLoS One. 2014;9(4):1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094844>.

32. Kumar M, Rathore RK, Srivastava A, Yadav SK, Behari S, Gupta RK. Correlation of diffusion tensor imaging metrics with neurocognitive function in Chiari I malformation. *World Neurosurg.* 2011;76:189–94. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.02.022>.
33. Riva D, Usilla A, Saletti V, Esposito S, Bulgheroni S. Can Chiari malformation negatively affect higher mental functioning in developmental age? *Neurol Sci.* 2011;32:307–9. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0779-x>.
34. Novegno F, Caldarelli M, Massa A, Chieffo D, Massimi L, Pettorini B, et al. The natural history of the Chiari type I anomaly. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;2:179–87. <https://doi.org/10.3171/PED/2008/2/9/179>.
35. Lacy M, Ellefson SE, DeDios-Stern S, Frim DM. Parent-reported executive dysfunction in children and adolescents with Chiari malformation type I. *Pediatr Neurosurg.* 2016;51:236–43. <https://doi.org/10.1159/000445899>.
36. Mestres O, Poca MA, Solana E, Radoi A, Quintana M, Force E, et al. Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con una malformación de Chiari tipo I. Estudio piloto en una cohorte de 67 pacientes. *Rev Neurol.* 2012;55(3):148–56.
37. Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ. Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome. England: Thames Valley Test Company; 1996.
38. Vargas ML, Sanz JC, Marín JJ. Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome battery (BADS) in schizophrenia. A pilot study in the Spanish population. *Cogn Behav Neurol.* 2009;22(2):95–100.
39. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale, 4th ed. WAIS-IV. San Antonio: Pearson; 2008.
40. Wechsler D. WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Madrid: NCS Pearson; 2012.
41. Golden CJ. Stroop color and word test. Chicago: Stoelting; 1978.
42. Golden CJ. Stroop Test de Colores y Palabras. Madrid: TEA Ediciones; 2010.
43. Benton AL, Hamsher K. Multilingual aphasia examination. Iowa City: Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa; 1989.
44. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests. New York: Oxford University Press; 2006.
45. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire. *Arch Psychol.* 1944;30:286–356.
46. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Arch Psychol.* 1941;28:286–340.
47. Rey A. Test de Copia de una Figura Compleja. Madrid: TEA Ediciones; 1980.
48. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston naming test. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
49. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Test de Denominación de Boston. Madrid: Panamericana; 2005.
50. Benedet MJ, Alejandre MA. TAVEC Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. Madrid: TEA Ediciones, S.A; 1998.
51. Smith A. Symbol digits modalities test. Western Psychological Services: Los Angeles; 1982.
52. Smith A. Test de símbolos y dígitos. Madrid: TEA Ediciones; 2002.
53. Benton AL, Sivan AB, Hamsher KS, Varney NR, Spreen O. Contributions to neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 1994.
54. Escanilla A. Datos normativos piloto de una población española de tres pruebas visuales de Benton: reconocimiento facial, orientación de líneas y discriminación de formas. Psychiatry and Legal Medicine Department. Autonomous University of Barcelona; 2000.
55. Kessler H, Bayerl P, Deighton RM, Traue HC. Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL): PC-gestützter Test zur Emotionserkennung. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin.* 2002;23(3):297–306.
56. Lázaro E, Amayra I, López-Paz JF, Martínez O, Pérez M, Berrocoso S, et al. Instrument for assessing the ability to identify emotional facial expressions in healthy children and in children with ADHD: the FEEL test. *J Atten Disord.* 2016; <https://doi.org/10.1177/1087054716682335>.
57. Happé F. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord.* 1994;24:129–54.
58. Pousa E. Measurement of theory of mind in healthy adolescents: translation and cultural adaptation of F. Happé's theory of mind stories (1999). Health Psychology and Social Psychology Department. Autonomous University of Barcelona; 2002.
59. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–70.
60. López-Roig S, Terol M, Pastor M, Neipp M, Massutí B, Rodríguez-Marín J, et al. Ansiedad y Depresión. Validación de la escala HAD en pacientes oncológicos. *J Health Psychol.* 2002;12(2):127–55.
61. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis.* 1978;37(4):378–81.
62. Haelferi M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J.* 2006;15: S17–24. <https://doi.org/10.1007/s00586-005-1044-x>.
63. Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckman CF, Menon V. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci.* 2009;29:8586–94. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1868-09.2009>.
64. Garrard P, Martin NH, Giunti P, Cipolotti L. Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia. *J Neurol.* 2008;208:398–405. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0680-6>.
65. Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med.* 1988;318:1349–54. <https://doi.org/10.1056/NEJM198805263182102>.
66. Ozguven HD, Oner O, Baskak B, Oktem F, Olmez S, Munir K. Theory of mind in schizophrenia and Asperger's syndrome: relationship with negative symptoms. *Klinik Psikofarmakol Bulteni.* 2010;20(1):5–13.
67. Tirapu J, Pérez G, Erekatxo M, Pelegrín C. Qué es la teoría de la mente? *Rev Neurol.* 2007;44(8):479–89.
68. Ferrucci R, Giannicola G, Rosa M, Fumagalli M, Boggio PS, Hallett M, et al. Cerebellum and processing of negative facial emotions: cerebellar transcranial DC stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness. *Cognit Emot.* 2012;26:786–99. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.619520>.
69. D'Agata F, Caroppo P, Baudino B, Caglio M, Croce M, Berqui M, et al. The recognition of facial emotions in spinocerebellar Ataxia patients. *Cerebellum.* 2011;10:600–10. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0276-z>.
70. Eshetu T, Meoded A, Jallo GI, Carson BS, Huisman TA, Poretti A. Diffusion tensor imaging in pediatric Chiari type I malformation. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56:742–8. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12494>.
71. Snell RS. El cerebelo y sus conexiones. In: Snell RS, editor. *Neuroanatomía clínica.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 243–65.
72. Krishna V, Sammartino F, Yee P, Mikulis D, Walker M, Elias G, et al. Diffusion tensor imaging assessment of microstructural brainstem integrity in Chiari malformation type I. *J Neurosurg.* 2016;125:1112–9. <https://doi.org/10.3171/2015.9.JNS151196>.
73. Akar E, Kara S, Akdemir H, K r ş A. Fractal dimension analysis of cerebellum in Chiari malformation type I. *Comput Biol Med.* 2015; <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.06.024>.

74. Akar E, Kara S, Akdemir H, K r ş A. 3D structural complexity analysis of cerebellum in Chiari malformation type I. *Med Biol Eng Comput*. 2017;55:2169–82. <https://doi.org/10.1007/s11517-017-1661-7>.
75. Kraan C. Cerebellar cognitive affective syndrome. In: Rinehart N, Bradshaw J, Enticott P, editors. *Developmental disorders of the brain*. New York: Routledge; 2017. p. 25–43.
76. Tedesco AM, Chiricozzi FR, Clausi S, Lupo M, Molinari M, Leggio MG. The cerebelar cognitive profile. *Brain*. 2011;134: 3672–86. <https://doi.org/10.1093/brain/awr266>.
77. Schmahmann JD. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol*. 1991;48(11):1178–87.
78. Noroozian M. The role of the cerebellum in cognition: beyond coordination in the central nervous system. *Neurol Clin*. 2014;32: 1081–104. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.07.005>.
79. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16:367–78. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>.

Artículo II



Comparison between decompressed and non-decompressed Chiari Malformation type I patients: A neuropsychological study

Maitane García*, Imanol Amayra, Esther Lázaro, Juan Francisco López-Paz, Oscar Martínez, Manuel Pérez, Sarah Berrocoso, Mohammad Al-Rashaida

Neuro-e-Motion Research Team, Faculty of Psychology and Education, University of Deusto, Av. Universidades, 24, 48007 Bilbao, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Chiari Malformation type I
Cerebellum
Posterior fossa decompression
Cognitive functioning

ABSTRACT

Background: Previous studies have suggested an association of Chiari Malformation type I (CM-I) and cognitive deficits. CM-I is a neurological disorder characterized by a descent of cerebellar tonsils into the foramen magnum, resulting in overcrowding of the upper cervical spine region. Posterior fossa decompression (PFD) is the surgical treatment of choice, however, the literature on the consequences for patients is mainly reduced to the assessment of physical symptoms.

Methods: Data from a neuropsychological assessment of 76 patients with CM-I, both with PFD ($n = 37$) and without PFD ($n = 39$) surgery, and 76 healthy controls, matched by gender, age and years of education are reported.

Results: CM-I patients show a generally lower cognitive performance in executive function, verbal fluency, spatial cognition, language (naming), verbal memory, processing speed, emotional facial recognition and theory of mind, compared to control group. The results are maintained even after statistically controlling for the influence of perceived physical pain and the presence of anxious-depressive symptomatology. Data also illustrate a similar cognitive profile between both groups with CM-I.

Conclusion: These findings provide evidence of a deficient cognitive profile associated with CM-I, regardless of the PFD surgery. According to these results, both physical and cognitive consequences must be considered in the treatment of CM-I.

1. Introduction

Chiari Malformation type I (CM-I) is grouped under the pathologies of the cranio-cervical junction, being one of the most frequent pathologies of that group. This syndrome is characterized by the descent of the cerebellar tonsils through the foramen magnum with a minimum extension of 3 mm. The tonsils invade the spinal canal, generating compression in this region, and compromising its physiology and the flow of cerebrospinal fluid (CSF) (Tubbs and Oakes, 2013; Urbizu et al., 2017). It can be accompanied by syringomyelia, but it is not common to find cases associated with other severe anomalies, nor is it common to find a descent of the brainstem or the fourth ventricle (Manto and Christian, 2013). This rare disease is estimated to affect 1/1000–5000 cases (Urbizu et al., 2014), with genetic factors being a strong predictor (Abbott et al., 2018). However, no consensus regarding its prevalence has been reached, as under-diagnosis is suspected (Meadows et al.,

2001).

The appearance of symptoms occurs with greater probability during the adult stage, and its manifestation is heterogeneous, varying from patients with slight difficulties to others with severe clinical profiles. Headache, neck pain, dizziness or weakness in the extremities are some of the most frequent complaints (George and Higginbotham, 2011). In order to mitigate the adverse symptomatology, pharmacological treatment is performed when medication is sufficient, but if not, surgical treatment is the most common choice. When the latter is used, the most common intervention entails a posterior fossa decompression (PFD) (Urbizu et al., 2017). In fact, the number of surgical interventions has increased recently in both pediatric and adult patients with CM-I (Wilkinson et al., 2017). Surgical treatment of CM-I has different modalities (Chen et al., 2017) and studies about its suitability have recently been published considering both adult and pediatric population (Lu et al., 2017; Xu et al., 2017).

* Corresponding author.

E-mail addresses: maitane.garciamartin@deusto.es (M. García), imanol.amayra@deusto.es (I. Amayra), estherlazar@deusto.es (E. Lázaro), jlopez@deusto.es (J.F. López-Paz), oscar.martinez@deusto.es (O. Martínez), manuel.perez@deusto.es (M. Pérez), sarah.berrocoso@deusto.es (S. Berrocoso), mohammad.alrashaida@deusto.es (M. Al-Rashaida).

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.11.002>

Received 17 August 2018; Received in revised form 29 October 2018; Accepted 4 November 2018

Available online 06 November 2018

0028-3932/ © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Despite the increasing interdisciplinarity of research teams, the literature on the consequences for patients with CM-I is mainly reduced to the assessment of physical symptoms (motor and sensory) (de Oliveira Sousa et al., 2018). The studies are focused on aspects such as the improvement of headaches (Beretta et al., 2017; Khalsa et al., 2017), avoiding possible neurological complications (Rozenfeld et al., 2015), the normalization of CSF flow (Buoni et al., 2006), the improvement in the manifestation of syringomyelia, together with other neurological symptoms (Arnavotic et al., 2015; Khalsa et al., 2017) or the "pre-post" decompression evaluation of the apparent diffusion coefficient in the region of the cerebellar tonsils and bulbus (Akgun et al., 2017). Mueller and Oro' (2005) study goes one step further by assessing the perceived quality of life (QoL) of a sample of 112 patients with CM-I that had undergone PFD. These authors concluded that the majority of their patients showed a significant improvement in their QoL. Patients with CM-I also present neurocognitive symptomatology (Fischbein et al., 2015), however, studies that assess whether it has improved after intervention are scarce. To date, only Allen et al.'s (2017) study has assessed memory performance by comparing between a CM-I group who had undergone decompression surgery and another group that had not undergone surgery. Despite being a general analysis, the authors did not identify differences between the cognitive performance of both groups, yet they did observe differences in performance in comparison to that of the control group.

Similarly, more and more publications are focusing their interest on the study of cognition in CM-I. In fact, a systematic review has recently been published that analyzes this topic and which, after analyzing the results of the different studies, suggests the existence of cognitive deficits associated with this syndrome, mainly in executive functioning (Rogers et al., 2018). However, the insufficient evidence to support conclusions is also pointed out, given the heterogeneity and the methodological limitations of the studies. The results obtained in a previous study by our group coincide with the literature, finding a lower cognitive performance of the group with CM-I without surgery of the posterior fossa, compared to a homogeneous healthy control group. In this study, the cognitive functioning of the participants in a wide spectrum of neuropsychological tests was evaluated and the effect of the anxious-depressive symptomatology was controlled for, in addition to the presence of physical pain (García et al., 2018). This study, together with the studies of Lázaro et al. (2018), Allen et al. (2014, 2017) and Lacy et al. (2016) are among the few studies that include samples of over 20 participants, although it is true that the differences in their methodology limit their comparison.

A common aspect among the articles that study cognition in CM-I is that they all argue their findings based on cortico-cerebellar connectivity and the implication of the cerebellum in cognitive functioning (Kozioł et al., 2014; Noroozian, 2014; Tedesco et al., 2011; Stoodley, 2012). This is currently assumed, largely due to neuroimaging studies (Stoodley et al., 2016). In addition, the "Cerebellar cognitive affective syndrome" (CCAS) provides further evidence in favor of the role of the cerebellum in higher cognitive functions. Schmahmann and Sherman (1998) describe CCAS as a dysfunctional profile in which executive functions, spatial cognition and language are the cognitive domains that are compromised in cerebellar disorders.

Despite the support of the literature to confirm that the cerebellum plays an important role in cognition, there are few studies that analyze the cognitive profile in CM-I, which is studied instead in other cerebellar pathologies, such as Friedreich's ataxia or spinocerebellar ataxia (Garrard et al., 2008; Sayah et al., 2018). This shortage of studies is even more striking in relation to the differences in cognitive functioning between patients diagnosed with CM-I that have undergone surgery and those who have not. For this reason, and taking into account the evidence pointing towards the improvement of the physical symptomatology through the surgical decompression of the posterior fossa, the question of whether the same occurs with cognitive performance arises. That is, do undergone CM-I patients perform different from those who

have not?

Based on this premise, a cross-sectional study has been designed to analyze the cognitive performance between a group of patients with CM-I (both decompressed and non-decompressed patients) and a healthy control group. The main objective is to compare their cognitive functioning through a set of neuropsychological tests. Likewise, and given that the presence of anxiety-depressive symptomatology (Lázaro et al., in press; Mestres et al., 2012) and of physical pain is frequent, their effect on the cognitive variables has also been controlled for (Moriarty et al., 2011).

2. Method

2.1. Participants

The total sample consisted of 152 participants divided into a clinical group and a control group. The clinical group consisted of 76 individuals diagnosed with CM-I of congenital origin. While 39 of these patients had not undergone surgery (see García et al., 2018), the other 37 patients had undergone surgery to decompress the posterior fossa (no more than one surgery). These participants were recruited between 2014 and 2018, through the Friends of Arnold-Chiari National Association (Asociación Nacional de Amigos de Arnold-Chiari, ANAC) and the Chiari and Syringomyelia Association of the Principality of Asturias (Asociación Chiari y Siringomielia del Principado de Asturias, ChySPA). The group of healthy controls was composed of 76 voluntary participants from outside the clinical group. They were informed about the research through social networks and after checking the matching criteria, they were proposed to participate in the study. Both groups were homogeneous in terms of gender ($\chi^2(2) = 0.040, p = 0.980$), age ($F = 2.48, p = 0.087$), and years of education ($F = 0.23, p = 0.793$). None of the participants were members of the same family. The socio-demographic and clinical data of the sample are shown in Table 1. The symptomatic profile of the clinical group is shown in Table 2. This information was collected by the neuropsychologist who guided the cognitive testing session. It is not from a standardized scale. During the interview, the CM-I patients were asked about their current symptomatology (in the past four weeks) related to their pathology.

The inclusion criteria of the study were as follows: a) being aged over 18 years, b) being a resident in Spain and using Spanish as primary language of communication, c) having completed the informed consent document prior to the evaluation, d) having a diagnosis of CM-I [Q07.01 according to ICD-10 classification], together with a magnetic resonance test verified by experts, and e) in the appropriate cases, having a minimum of one year elapsed after undergoing decompression surgery.

The exclusion criteria included: a) having another diagnosis not secondary to the CM-I, established in the ICD-10, b) being illiterate, and c) having sensory deficits that could impede testing. Furthermore, any pharmacological treatment that participants were undergoing that could affect their performance in the evaluation was controlled for.

In the case of the control group, the inclusion and exclusion criteria were the same, except for those specific to the CM-I.

2.2. Instruments

A large battery of neuropsychological tests was administered with adequate reliability and validity criteria, using their Spanish adaptation version. The tests are detailed below according to the cognitive domain to which they belong: a) *executive functioning*: Zoo Map task (BADS, Wilson et al., 1996; adapted by Vargas et al., 2009), Digit Span Backward task (WAIS-IV, Wechsler, 2008; Spanish version - Wechsler, 2012), Stroop test (Golden, 1978; Spanish version - Golden, 2010); b) *verbal fluency*: Controlled Oral Word Association Test (F-A-S, Benton and Hamsher, 1989; Strauss et al., 2006); semantic verbal fluency test ("Kitchen" - "Animals"; Benton and Hamsher, 1989; Strauss et al., 2006);

Table 1
Sociodemographic and clinical data of Chiari patients and healthy controls.

	Clinical Group (n = 76) M (SD)		Control Group (n = 76) M (SD)
	With PFD (n = 37)	Without PFD (n = 39)	
Sociodemographic data			
Gender			
Females	31 (83.8%)	32 (82.1%)	63 (82.9%)
Males	6 (16.2%)	7 (17.9%)	13 (17.1%)
Age	51.32(9.59)	45.59(11.99)	48.32 (11.52)
Years of education	13.05(3.14)	13.13(2.73)	13.42 (3.08)
Clinical data			
Diagnosis			
CM-I	17 (45.9%)	29 (74.4%)	–
CM-I + Syringomyelia	15 (40.5%)	10 (25.6%)	–
CM-I + Syringomyelia + Hydrocephalus	5 (13.5%)	–	–
Diagnosis Delay ^a			
< 1 month	6 (16.2%)	4 (10.3%)	–
1–6 months	9 (24.3%)	4 (10.3%)	–
6–12 months	4 (10.9%)	3 (7.6%)	–
1–2 years	–	3 (7.7%)	–
> 2 years	18 (48.6%)	25 (64.1%)	–
Diagnosis age ^b (years)	39.65 (12.70)	38.21(10.60)	–
Disease duration ^c (years)	11.68 (8.99)	7.38 (6.41)	–
Surgery age ^d (years)	45.11 (9.94)	–	–
Tonsillar herniation ^e (mm)	12.0 (7.0)	8.51 (4.81)	–

^a Diagnosis delay refers to the elapsed time between the onset of symptoms and the diagnostic confirmation.

^b Diagnosis age refers to the average age in which diagnosis is confirmed.

^c Disease duration refers to the interval between age at onset and age at examination.

^d Surgery age refers to the average age in which patients are undergone posterior fossa decompression surgery.

^e Tonsillar ectopia measurement was self-reported by the patients from their last medical records. In PFD group, this data refers to post-surgical value.

c) *spatial cognition*: Rey–Osterrieth complex figure test (ROCF, Rey, 1941; Spanish version - Rey, 1980); d) *language*: Boston Naming Test (BNT, Kaplan et al., 2001; Spanish version – Kaplan et al., 2005); e) *verbal memory*: Spain-Complutense Verbal Learning Test (SCVLT, Benedet and Alejandre, 1998); f) *processing speed*: written version of Symbol Digit Modalities Test (SDMT, Smith, 1982; Spanish version - Smith, 2002); g) *emotional facial recognition*: Facially Expressed Emotion Labeling test (FEEL; Kessler et al., 2002; adapted by Lázaro et al., 2016); and h) *theory of mind*: Happé's Strange Stories test (Happé, 1994; adapted by Pousa, 2002).

The Hospital Anxiety and Depression scale (HADS, Zigmond and Snaith, 1983; adapted by López-Roig et al., 2002) was administered to check the presence of anxious-depressive symptomatology. The Visual Analogue Scale from 0 to 10 (VAS; Downie et al., 1978) was selected to assess the presence of physical pain.

2.3. Procedure

Sample recruitment was carried out by contacting the organizations indicated above, to whom the purpose and methodology of the study were explained. Those individuals interested in taking part in the study were individually summoned to perform the neuropsychological evaluation. All tests were administered in pencil and paper format except the FEEL test, which was computerized. These sessions were guided by a neuropsychologist (not blinded) and their approximate duration was one hour and a half. After a brief interview to collect sociodemographic and clinical data, the tests were administered. The procedure followed was similar for both the clinical group and the control group, administering the same evaluation protocol.

Table 2
Comparison between the symptomatic profile of Chiari patients and healthy controls.

	With PFD ^a (n = 37)			Without PFD (n = 39)			Chi-squared	p	Control Group ^b			Chi-squared	p
	No presence	Low frequency	High frequency	No presence	Low frequency	High frequency			No presence	Low frequency	High frequency		
Headache	2 (5.4%)	8 (21.6%)	27 (73%)	–	7 (17.9%)	32 (82.1%)	2.439	0.295	20 (26.3%)	43 (56.6%)	13 (17.1%)	57.63	< 0.001
Dizziness	4 (10.8%)	17 (46%)	16 (43.2%)	2 (5.1%)	13 (33.4%)	24 (61.5%)	2.749	0.253	51 (67.1%)	23 (30.3%)	2 (2.6%)	70.83	< 0.001
Neck- back pain	1 (2.7%)	7 (18.9%)	29 (78.4%)	–	7 (17.9%)	32 (82.1%)	1.096	0.578	9 (11.8%)	40 (52.6%)	27 (35.6%)	30.06	< 0.001
Muscle pain	3 (8.1%)	8 (21.6%)	26 (70.3%)	–	6 (15.4%)	33 (84.6%)	4.066	0.131	49 (64.5%)	22 (28.9%)	5 (6.6%)	88.03	< 0.001
Muscle weakness	1 (2.7%)	8 (21.6%)	28 (75.7%)	1 (2.6%)	9 (23%)	29 (74.4%)	0.024	0.988	36 (47.4%)	32 (42.1%)	8 (10.5%)	71.95	< 0.001
Trouble sleeping	6 (16.2%)	8 (21.6%)	23 (62.2%)	4 (10.3%)	10 (25.6%)	25 (64.1%)	0.653	0.721	37 (48.7%)	29 (38.2%)	10 (13.1%)	42.98	< 0.001
Subjective cognitive deficits	1 (2.7%)	12 (32.4%)	24 (64.9%)	–	9 (23.1%)	30 (76.9%)	2.044	0.360	8 (10.5%)	46 (60.6%)	22 (28.9%)	28.25	< 0.001

PFD: posterior fossa decompression; Low frequency: seldom, sometimes; High frequency: often, always.

^a The average time elapsed between the PFD surgery and cognitive assessment is 6.21 (years).

^b The first analysis (Chi-squared test) shows the comparison between decompressed and non-decompressed Chiari patients. The second analysis (Chi-squared test) includes the comparison with control group.

The entire procedure was performed in compliance with the Ethical Standards of research involving human participants (Declaration of Helsinki), in addition to the approval of the Ethics Committee of the University of Deusto (Spain).

2.4. Statistical analyses

The SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 24.0 was used to carry out statistical analyses. The homogeneity of the groups was verified using the Chi-square test for categorical variables and the analysis of variance (ANOVA) test for continuous variables. The normal distribution of the sample was analyzed through the Kolmogorov-Smirnov test. The raw data were converted to Z-scores to perform the analyses. These Z-values were calculated based on the pooled groups using the SPSS.

The study of the differences in performance between groups was assessed through a multivariate analysis of variance (MANOVA), together with the Bonferroni test as a *post hoc* analysis. The Student's *T* test was used to find differences between the two groups with respect to continuous variables. To control the effect of anxious-depressive symptomatology and physical pain on cognitive performance, a multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was applied. The effect size was expressed based on the partial *eta squared* indicator. Given the high number of cognitive indicators and in order to obtain more powerful measures, some variables were grouped into composite scores although they are not standard clinical measures. These scores were calculated using the raw data converted into Z-scores. The Pearson's *R* test was used to verify that the indicators included in each domain correlated positively with each other. Once this step was carried out, the internal consistency of each cognitive domain was calculated through Cronbach's *alpha* (George and Mallery, 2003). The cognitive domains and the indicators were described in the instruments Section (2.2.).

The correlation between the variables was analyzed through the Pearson *R* test. Finally, multiple regression analyses were used to analyze the relationship between clinical variables and cognitive performance. The limit for the level of significance in all analyses was established at $p < 0.05$.

3. Results

Table 3 shows the differences in cognitive performance between the clinical group, divided into patients with CM-I who had undergone surgery and those who had not, and the group of healthy controls. As detailed in the previous Section (2.4.), composite scores were created for some cognitive domains. The executive functioning domain ($\alpha = 0.76$) was created including the total score from the Zoo Map test,

the total score from the Digit Backward task and the color-word and interference scores from the Stroop test. The total scores from phonological and semantic verbal fluency tasks were used as indicators of verbal fluency domain ($\alpha = 0.82$). The copy accuracy and visual memory (immediate recall-3 min) scores were used to create the spatial cognition domain ($\alpha = 0.79$). Finally, verbal memory domain ($\alpha = 0.97$) was created using the verbal learning, the short-term free and cued recall and the long-term free and cued recall scores. Good internal consistency for the four proposed cognitive domains was found. The data revealed a generally lower cognitive performance of the clinical group, with the exception of the response time performance evaluated with the FEEL test, whose differences were not statistically significant. However, despite not being statistically significant, it can be observed a slight tendency of decompressed patients to perform poorer in the response time compared to non-decompressed patients and controls.

In order to observe which groups exhibited differences between them, the results of the *post hoc* analysis are shown in Table 4. Through the data obtained in the Bonferroni test, it is observed that both the CM-I group that had undergone surgery and the one that had not differed significantly in their cognitive performance from the control group in all variables, except in the performance of the FEEL test. In this case, the group without PFD did not show differences with respect to the healthy control group. When assessing whether there were differences between both groups with CM-I, it was observed that there were no significant differences between them and, therefore, both showed a similar cognitive performance.

Regarding symptomatology, Table 2 shows the lack of differences between the symptomatic profile of Chiari patients with and without PFD. However, when it is compared with healthy controls, the differences are evident. Despite being common symptoms in general population, Chiari patients show a significantly higher frequency compared to controls. The presence of anxiety-depressive symptomatology ($M_{\text{PFD}} = 0.51$; $SD_{\text{PFD}} = 1.03$; $M_{\text{NoPFD}} = 0.60$; $SD_{\text{NoPFD}} = 0.97$; $M_{\text{Control}} = -0.56$; $SD_{\text{Control}} = 0.63$) and physical pain ($M_{\text{PFD}} = 0.50$; $SD_{\text{PFD}} = 0.72$; $M_{\text{NoPFD}} = 0.63$; $SD_{\text{NoPFD}} = 0.53$; $M_{\text{Control}} = -0.57$; $SD_{\text{Control}} = 0.76$) did not differ between patients with CM-I with and without surgery ($t = -0.39$, $p = 0.700$; and $t = -0.89$, $p = 0.378$, respectively). However, it did differ when their score was compared with the healthy control group ($F = 34.60$, $p < 0.001$; and $F = 50.01$, $p < 0.001$, respectively). The physical pain assessed by VAS correlated positively with neck-back pain ($r = 0.856$, $p = 0.000$) and muscle pain ($r = 0.349$, $p = 0.002$), both symptoms reported in Table 2. Given that these are variables that can influence the results of cognitive performance, their effect was controlled for through a MANCOVA test, leading to the elimination of inter-group differences in terms of the recognition

Table 3
Differences between Chiari patients and control group on their performance in neuropsychological tests.

	Clinical group		Control Group	MANOVA		Effect size
	With PFD M (SD)	Without PFD M (SD)		F	p	
Executive Functioning	-0.41 (0.13)	-0.32 (0.13)	0.41 (0.09)	16.83	< 0.001	0.238
Verbal Fluency	-0.36 (0.16)	-0.51 (0.17)	0.47 (0.12)	14.70	< 0.001	0.240
Spatial Cognition	-0.41 (0.14)	-0.31 (0.15)	0.41 (0.10)	14.36	< 0.001	0.236
Language (naming)	-0.23 (0.16)	-0.53 (0.17)	0.43 (0.11)	13.29	< 0.001	0.222
Verbal Memory						
SCVLT	-0.49 (0.18)	-0.53 (0.18)	0.45 (0.13)	14.53	< 0.001	0.238
Recognition	-0.44 (0.21)	-0.39 (0.22)	0.33 (0.15)	5.97	0.004	0.114
Processing Speed	-0.57 (0.17)	-0.29 (0.18)	0.45 (0.13)	13.24	< 0.001	0.222
Facial Recognition						
Total Score	-0.47 (0.17)	0.02 (0.18)	0.32 (0.12)	7.34	0.001	0.136
Total Time	0.25 (0.19)	-0.15 (0.20)	-0.18 (0.14)	1.91	0.154	0.039
Theory of Mind	-0.87 (0.15)	-0.49 (0.16)	0.53 (0.11)	31.24	< 0.001	0.402

M: mean; SD: standard deviation; F: MANOVA; η_p^2 : partial eta squared; PFD: posterior fossa decompression; SCVLT: Spain-Complutense Verbal Learning Test. Note. All data are shown converted into Z-scores.

Table 4

Post hoc results of cognitive performance between both decompressed and non-decompressed Chiari patients and control group.

	PFD vs. Controls		Non-PFD vs. Controls		PFD vs Non-PFD	
	Mean Difference (SD)	<i>p</i>	Mean Difference (SD)	<i>p</i>	Mean Difference (SD)	<i>p</i>
Executive Functioning	−0.81 (0.16)	< 0.001	−0.73 (0.17)	< 0.001	−0.08 (0.19)	1
Verbal Fluency	−0.83 (0.20)	< 0.001	−0.98 (0.21)	< 0.001	0.15 (0.24)	1
Spatial Cognition	−0.83 (0.18)	< 0.001	−0.73 (0.18)	0.001	−0.09 (0.21)	1
Language (naming)	−0.66 (0.19)	0.003	−0.96 (0.20)	< 0.001	0.30 (0.23)	0.579
Verbal Memory						
SCVLT	−0.94 (0.22)	< 0.001	−0.98 (0.22)	< 0.001	0.04 (0.25)	1
Recognition	−0.77 (0.26)	0.012	−0.72 (0.27)	0.027	−0.05 (0.31)	1
Processing Speed	−1.02 (0.21)	< 0.001	−0.75 (0.22)	0.003	−0.27 (0.25)	0.837
Facial Recognition						
Total Score	−0.80 (0.21)	0.001	−0.31 (0.21)	0.467	−0.49 (0.24)	0.141
Total Time	0.44 (0.23)	0.190	0.03 (0.24)	1	0.41 (0.27)	0.414
Theory of Mind	−1.39 (0.19)	< 0.001	−1.02 (0.20)	< 0.001	−0.37 (0.22)	0.293

SD: standard deviation; PFD: Chiari patients with posterior fossa decompression; Non-PFD: Chiari patients without posterior fossa decompression; SCVLT: Spain-Complutense Verbal Learning Test.

Note. All data are shown converted into Z-scores. Bonferroni test has been run as post hoc analysis.

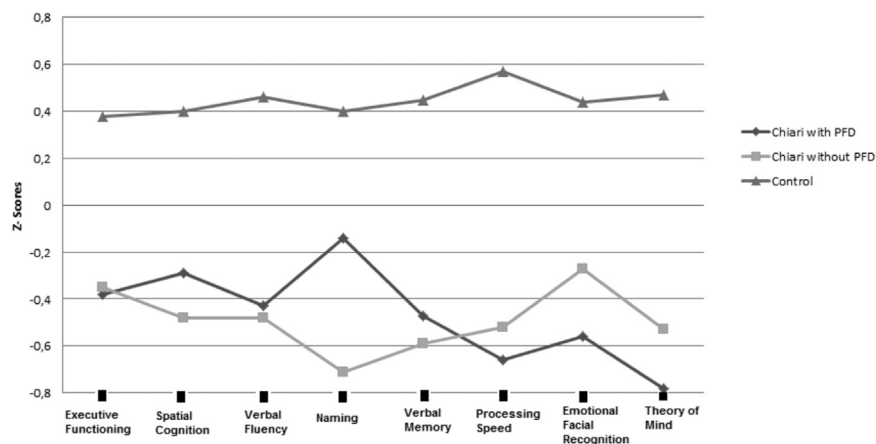


Fig. 1. Graphic illustration of the cognitive variables in which the differences between clinical and control groups are statistically significant.

Table 5

MANCOVA for clinical and control groups performance on cognitive domains after controlling the effect of physical pain and anxious-depressive symptomatology.

	Clinical group		Control group	MANCOVA		Effect size
	With PFD M (SD)	Without PFD M (SD)		<i>F</i>	<i>p</i>	
Executive Functioning	−0.38 (0.15)	−0.35 (0.15)	0.38 (0.11)	8.75	< 0.001	0.160
Verbal Fluency	−0.29 (0.18)	−0.48 (0.18)	0.40 (0.14)	6.78	0.002	0.128
Spatial Cognition	−0.43 (0.16)	−0.48 (0.16)	0.46 (0.13)	10.84	< 0.001	0.191
Language (naming)	−0.14 (0.19)	−0.71 (0.19)	0.40 (0.14)	9.14	< 0.001	0.166
Verbal Memory						
SCVLT	−0.47 (0.19)	−0.59 (0.19)	0.45 (0.15)	8.81	< 0.001	0.161
Recognition	−0.39 (0.23)	−0.42 (0.24)	0.29 (0.18)	2.95	0.057	0.060
Processing Speed	−0.66 (0.20)	−0.52 (0.20)	0.57 (0.15)	11.45	< 0.001	0.199
Facial Recognition						
Total Score	−0.56 (0.20)	−0.27 (0.20)	0.44 (0.15)	6.88	0.002	0.130
Theory of Mind	−0.78 (0.17)	−0.53 (0.17)	0.47 (0.13)	16.16	< 0.001	0.260

M: mean; SD: standard deviation; *F*: MANCOVA; η_p^2 : partial eta squared; PFD: posterior fossa decompression; SCVLT: Spain-Complutense Verbal Learning Test.

Note. All data are shown converted into Z-scores.

variable in verbal memory (Fig. 1). However, for the remaining cognitive domains, even controlling for the effect of these possible covariates, the differences between the three groups were maintained, with theory of the mind yielding the greatest difference ($F = 16.16$, $p < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.260$). All these data are shown in Table 5.

Finally, multiple regression analyses were carried out to assess the influence of clinical variables on the cognitive performance of the both CM-I groups. The impact of age, gender, years of education, the

duration of the illness (the number of years that a patient had lived with CM-I), the presence of syringomyelia and the tonsillar ectopia were included. The effect of these variables were analyzed with executive functioning scores ($F = 1.43$, $R^2 = 0.11$, $p = 0.216$); verbal fluency ($F = 1.18$, $R^2 = 0.13$, $p = 0.121$); spatial cognition ($F = 4.23$, $R^2 = 0.27$, $p = 0.001$); naming (language) ($F = 2.72$, $R^2 = 0.19$, $p = 0.020$); verbal memory, not including recognition ($F = 2.09$, $R^2 = 0.15$, $p = 0.066$); processing speed ($F = 9.80$, $R^2 = 0.46$, $p = 0.000$);

emotional facial recognition ($F = 7.21$, $R^2 = 0.39$, $p = 0.000$); and theory of mind ($F = 0.71$, $R^2 = 0.06$, $p = 0.642$). Some significant regressions were found, however, only years of education was found as statistically significant predictor of spatial cognition ($\beta = 0.394$, $p = 0.001$), naming ($\beta = 0.262$, $p = 0.038$), processing speed ($\beta = 0.468$, $p = 0.000$) and emotional facial recognition ($\beta = 0.349$, $p = 0.002$), in addition to age as predictor of processing speed ($\beta = -0.294$, $p = 0.005$) and emotional facial recognition ($\beta = -0.325$, $p = 0.003$). Both age and years of education have been controlled in the matching process of the clinical and control groups. As can be observed, all the other clinical variables were not related to the performance in the cognitive domains evaluated, so that the performance of the group was independent of their impact.

4. Discussion

A group composed of 37 patients with CM-I surgically decompressed, 39 patients who had not been decompressed, and a group of 76 healthy controls were evaluated through a wide battery of neuropsychological tests. The results show a different profile between the clinical group and the control group, observing a deficient performance in executive functioning, verbal fluency, spatial cognition, language (naming), verbal memory, processing speed, emotional facial recognition and theory of mind. The group with CM-I exhibited a lower cognitive performance in the indicated domains with respect to the healthy control group. However, cognitive performance was homogeneous when comparing both groups with CM-I.

These results coincide with previous studies in which cognitive functioning was assessed in groups of adult patients with CM-I. Kumar et al.'s (2011) study reported a cognitive impairment by those affected by CM-I in executive functioning, visuospatial ability and visuomotor speed; these results are equivalent to the findings observed in the present study. It is one of the most outstanding studies as it is one of the first works in which cognitive results were analyzed along with imaging techniques. Unlike the present study, these authors reported data from DTI (diffusion tensor imaging) and found a relationship between cerebellar microstructural anomalies and worse execution by CM-I patients on cognitive performance. In spite of its strengths, this study maintains the weakness of the cross-sectional design.

Analyzing similar studies in which both operated and not operated CM-I patients were assessed, Allen et al.'s (2014) research is one of the most cited. These authors evaluated a sample of individuals with decompression surgery, finding a lower performance in their ability to resist interference. Likewise, these authors found a worse performance by the CM-I group in working memory and processing speed, although this difference was eliminated after statistically controlling for the clinical variables. Unlike the Allen et al.'s (2014) work, in the present study the differences in these variables were maintained after controlling the effect of the covariates. This contrast between both studies could be attributed to the differences in the participants' recruitment because our study has larger and homogeneous sample. It may also be attributed to the assessment of working memory, because in the present study this variable has been included as an indicator of executive functioning. Accompanying these findings but with patients in the opposite surgical condition, García et al. (2018) concluded that people affected by CM-I without posterior fossa decompression manifest a more deficient general cognitive functioning, including executive functioning, verbal fluency, visual-constructive precision in the copy of figures, verbal memory, visual memory, language, processing speed and theory of mind. Together with the present study, the argument in favor of the presence of a poorer cognitive profile in the adult population with CM-I is reinforced. Regarding the link between CM-I and emotion processing, Houston et al. (2018) found slower response times across two emotional expression identification tasks in CM-I patients compared to control participants. They did not find differences between groups in the response accuracy. Unlike their findings, the results of the

current study do not show differences between clinical and control group in the time response performance. While the lack of group differences between not undergone patients and healthy controls in the response accuracy coincides with Houston et al.'s (2018) findings, CM-I patients with decompression surgery show a poorer performance. This contrast could be attributed to the range of emotions used because their task comprised only three emotional expressions (happy, angry and neutral), whereas the FEEL test includes six (fear, happiness, surprise, disgust, sadness and anger). On the other hand, the most of the recruited CM-I patients by Houston et al. (2018) were pre-surgery participants, limiting the comparison of the undergone patients' performance.

One of the objectives of the present study was to compare the cognitive performance between patients with CM-I that had undergone decompression of the posterior fossa and those who had not. Reviewing the literature, there are two publications that take into account this aspect in their analyses. In Allen et al.'s (2017) study, authors compared the performance in memory between both conditions (decompressed vs. non-decompressed), concluding that there were no differences in their performance. In addition, they did not find differences between both groups regarding the level of referred pain; findings that coincide with those obtained in the present study. On the other hand, Lázaro et al. (in press) assessed phonological and semantic verbal fluency in a group with CM-I, also concluding that there were no differences in performance between patients who had been operated and those who had not undergone surgery. However, none of these approaches allow us to know the real impact of decompression surgery, and therefore, longitudinal studies are still needed to achieve a better understanding of CM-I patients' clinical progress.

The strongest hypothesis that could explain the presence of a poorer cognitive profile among those affected by CM-I is based on a deficit in the integrity of cortico-cerebellar circuits and its influence on cognition (Bernard et al., 2015), based on findings such as those by Kumar et al. (2011), who speculate on the possibility of an abnormal development of cerebellar white matter. The same conclusions have been reached in a recent study that shows that patients with CM-I have lower morphological values compared to healthy controls, both in white matter tissue and cerebellar gray matter, as well as differences in the values relative to the CSF space of the cerebellar area, measured through 3D volumetric Fractal Dimension (FD) analysis (Akar et al., 2017). The latter technique has also been used in another study, which states that the characteristics and morphological variety among patients with CM-I in terms of tonsillar descent or posterior fossa compression, may also lead to different values of gray matter, white matter and CSF regions (Akar et al., 2015). Together with Krishna et al. (2016) study in which the structural integrity of the brainstem between a group of patients with CM-I and controls was analyzed, based on fractional anisotropy (FA), these publications constitute argumentative evidence in favor of the existence of microstructural anomalies present in this syndrome (Kurtcan et al., 2018). These facts led the authors to suggest that the compression of white matter tracts was compromised in regions with greater FA, and whose values would improve after the decompression surgery (Abesha et al., 2012). Likewise, using DTI for the study of cerebellar white matter and brainstem tracts, both Eshetu et al. (2014) study and Abesha et al.'s (2012) study found microstructural anomalies in patients with CM-I, highlighting the role of the middle cerebellar peduncle in symptomatic cases, and that it is the region with the highest afferent in cortico-cerebellar pathways. However, except for the Kumar et al.'s work, none of these studies examined cognitive functioning of CM-I patients. The differences in methodology prevent them from being compared to the present study, but they contribute to reinforce the hypothesis that could explain the poorer cognitive performance exhibited by CM-I patients.

According to these findings, it is feasible to state that direct or indirect damage to the integrity of the white matter connective fibers could affect cognitive functioning in patients with CM-I. Since the

implication of the cerebellum in higher cognitive functions is currently undeniable (Kozioł et al., 2014; Steinlin and Wingeier, 2013), it is logical to attribute a cerebellar structural dysfunction to a deficit in cognitive performance, since the circuit is damaged in one of its phases. The cognitive domains evaluated in the present study require the activation of cortical regions with which the cerebellum is connected, such as, for example, the frontal cortex (executive functions, verbal fluency, theory of mind), the parietal cortex (visuospatial skills) and the temporal cortex (verbal memory, facial recognition) (Bernard et al., 2016; D'Angelo and Casali, 2013). To this assumption, the CCAS is added (Schmahmann and Sherman, 1998), and the theories on "dysmetria of thought" and "universal cerebellar transform", which try to explain how the cerebellum intervenes in cognition (Guell et al., 2018).

Regarding data on the cognitive performance of patients with CM-I pre and post decompression surgery, there are no data in the literature that may yield the necessary keys to know its evolution. However, it is possible to suggest that although there was an improvement promoted by the decompression itself in the suboccipital and cervical region, in addition to an improvement in the flow of the CSF, the cognitive performance of the group with CM-I with and without surgery is not equivalent to that of healthy controls. Although it is true that according to the literature, physical symptoms seem to improve (Beretta et al., 2017; Khalsa et al., 2017) and there are also advances that allow predicting the clinical consequences after surgery (Alperin et al., 2017), the progress of cognitive symptomatology remains unclear. Given that CM-I is a chronic and, in most cases, congenital pathology, it is possible that the microstructural and irreversible lesions that have been generated by the development of the disease have, in turn, affected cognitive functioning. Another possibility is to consider that the reason for undergoing surgery was due to the presence of more severe and limiting symptomatology for the patients; and thus, the cognitive functioning of patients with CM-I would also have improved, perhaps reaching a profile similar to that of patients not undergoing surgery. This does not mean that cognitive ability increases, but rather that it improves because of the cessation of the influence of clinical variables, such as pain, and/or psychosocial factors, such as quality of life.

However, these interpretations are speculative and caution is needed to examine the findings. While all operated CM-I patients have undergone PFD surgery, the details of the procedure are unknown. Probably, this entails a certain degree of heterogeneity in the sample, although it could favor its representativeness as well. CM-I is a heterogeneous condition per se and there is a great variability among patients. The lack of surgical details and information regarding the course and treatments pre and post-surgery prevents firm conclusions from being made about the effect of decompressive surgery. Assuming that all surgical patients would have had similar treatment conditions (treated by the same experts in the same institution), and considering the literature about the link between cognition and CM-I, a similar cognitive performance could be expected. However, this statement is also speculative and it cannot be assured because there are no published data to know it.

Regarding the limitations of the study, the main one is its design. This is a cross-sectional study, which significantly limits the conclusions regarding the decompressed CM-I group and the real impact of surgery, as there are no data that allow for comparison of their clinical and cognitive status, pre- and post-surgery. Moreover, clinical data have been obtained from interviews with patients, not from medical records. This prevents the access to the surgical intervention details, which is a major limitation because it could bias the interpretation of the results. Another limitation is that the family history has not been recorded, and therefore, the presence of relatives diagnosed with any neurological, psychiatric or psychological disease is unknown. The distribution of gender in the sample is another limitation. Women have greater representation, which limits the extrapolation of the results to the whole of the clinical population. Likewise, the group of patients with CM-I has been recruited in two different associations. This could be considered a

bias because it involves different treatments based on the criteria of the different experts of each hospital. Although in contrast, it could favor their representativeness and it makes it easier to recruit a larger sample.

In addition, regarding the neuropsychological protocol, and although the years of education are a variable related to this aspect, a specific indicator that assesses premorbid intelligence has not been included in the evaluation. The physical pain has been assessed using the VAS, however, a more specific instrument to examine this variable could have been more appropriate. Likewise, although the similarity in the conclusions of the literature favors the idea of the existence of a deficient cognitive profile associated with CM-I, and bearing in mind the lack of neurological measures and methodological differences, caution is required when interpreting the results. In this sense, it is not possible to identify what is the cause or if there is any structural or neurofunctional factor leading to the development of the cognitive profile observed in the CM-I group. All these limitations should be addressed in future research.

5. Conclusions

Patients with CM-I, both in surgically treated condition and those who have not been decompressed, have a lower cognitive performance compared to a group of healthy controls. These results are maintained even after statistically controlling for the influence of perceived physical pain and the presence of anxious-depressive symptomatology. The results also illustrate a similar cognitive profile between both groups with CM-I, thus suggesting that the fact of having undergone decompression surgery does not generate a different cognitive performance. These findings contribute to the literature that suggests the presence of a deficient cognitive profile associated with CM-I, and provides evidence that attention should be paid to not only physical variables, but also to the cognitive consequences that are derived. Further studies considering the cognitive performance as a clinical index could be useful, regardless of the physical symptomatology. In this way, the application of treatments and therapies that meet all the needs of a patient with CM-I from an integral perspective is pursued.

Acknowledgments

We thank all of participants for their involvement in the study and their effort. This research was supported by the Education Department of the Basque Government (Grant no. PRE_2016_1_0099 to Maitane García).

Funding

This study was supported by a grant of the Education Department of the Basque Government's (Grant no. PRE_2016_1_0099 to Maitane García).

Declaration of interest

The co-authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Abbott, D., Brockmeyer, D., Neklasen, D.W., Teerlink, C., Cannon-Albright, L.A., 2018. Population-based description of familial clustering of Chiari malformation Type I. *J. Neurosurg.* 128 (2), 460–465. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS161274>.
- Abeshaus, S., Friedman, S., Poliak, S., Poliak, A., Shaw, D., Ojemann, J.F., Ellenbogen, R.G., 2012. Diffusion tensor imaging changes with decompression of Chiari I malformation. *Neurosurgery* 71, E578.
- Akar, E., Kara, S., Akdemir, H., Kırış, A., 2015. Fractal dimension analysis of cerebellum in Chiari malformation type I. *Comput. Biol. Med.* 64, 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.06.024>.
- Akar, E., Kara, S., Akdemir, H., Kırış, A., 2017. 3D structural complexity analysis of

- cerebellum in Chiari malformation type I. *Med. Biol. Eng. Comput.* 55 (12), 2169–2182. <https://doi.org/10.1007/s11517-017-1661-7>.
- Akgun, B., Ozturk, S., Taskent, I., Surme, M.B., Erol, F.S., Yildirim, H., 2017. Evaluation of apparent diffusion coefficients in the cerebellar tonsils and bulbous in Chiari Type I malformations: comparison before and after surgery. *Turk. Neurosurg.* 1–6. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.20326-17.1>.
- Allen, P.A., Houston, J.R., Pollock, J.W., Buzzelli, C., Li, X., Harrington, A.K., Luciano, M.G., 2014. Task-specific and general cognitive effects in Chiari Malformation Type I. *PLoS One* 9 (4), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094844>.
- Allen, P.A., Delahanty, D., Kaut, K.P., Li, X., Garcia, M., Houston, J.R., Luciano, M.G., 2017. Chiari 1000 Registry Project: assessment of surgical outcome on self-focused attention, pain, and delayed recall. *Psychol. Med.* 19, 1–11. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003117>.
- Alperin, N., Loftus, J.R., Bagci, A.M., Lee, S.H., Oliu, C.J., Shah, A.H., Green, B.A., 2017. Magnetic resonance imaging-based measures predictive of short-term surgical outcome in patients with Chiari malformation Type I: a pilot study. *J. Neurosurg. Spine* 26 (1), 28–38. <https://doi.org/10.3171/2016.5.SPINE1621>.
- Arnautovic, A., Splavski, B., Boop, F.A., Arnautovic, K.I., 2015. Pediatric and adult Chiari malformation Type I surgical series 1965–2013: a review of demographics, operative treatment and outcomes. *J. Neurosurg. Pediatr.* 15 (2), 161–177. <https://doi.org/10.3171/2014.10.PEDS14295>.
- Benedet, M.J., Alejandre, M.A., 1998. SCVLT Spain-Complutense Verbal Learning Test. [TAVEC Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense]. Madrid: TEA Ediciones, S.A.
- Benton, A.L., Hamsher, K., 1989. *Multilingual Aphasia Examination*. Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa, Iowa City.
- Beretta, E., Vetrano, I.G., Curone, M., Chiapparini, L., Furlanetto, M., Bussone, G., Valentini, L.G., 2017. Chiari malformation-related headache: outcome after surgical treatment. *Neurol. Sci.* 38 (1), 95–98. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2950-5>.
- Bernard, J.A., Leopold, D.R., Calhoun, V.D., Mittal, V.A., 2015. Regional cerebellar volume and cognitive function from adolescence to late middle age. *Human. brain Mapp.* 36 (3), 1102–1120. <https://doi.org/10.1002/hbm.22690>.
- Bernard, J.A., Orr, J.M., Mittal, V.A., 2016. Differential motor and prefrontal cerebellar-cortical network development: evidence from multimodal neuroimaging. *NeuroImage* 124 (Pt A), 591–601. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.022>.
- Buoni, S., Zannoli, R., di Bartolo, R.M., Donati, P.A., Mussa, F., Giordano, F., Genitori, L., 2006. Surgery removes EEG abnormalities in patients with Chiari type I malformation and poor CSF flow. *Clin. Neurophysiol.* 117 (5), 959–963. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.01.019>.
- Chen, J., Li, Y., Wang, T., Gao, J., Xu, J., Lai, R., Tan, D., 2017. Comparison of posterior fossa decompression with and without duraplasty for the surgical treatment of Chiari malformation type I in adult patients. *Medicine* 96 (4), 1–7. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005945>.
- D'Angelo, E., Casali, S., 2013. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. *Front. Neural Circuits* 6 (116), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00116>.
- Downie, W.W., Leatham, P.A., Rhind, V.M., Wright, V., Branco, J.A., Anderson, J.A., 1978. Studies with pain rating scales. *Ann. Rheum. Dis.* 37 (4), 378–381.
- Eshetu, T., Meoded, A., Jallo, G.I., Carson, B.S., Huisman, T.A., Poretti, A., 2014. Diffusion tensor imaging in pediatric Chiari type I malformation. *Dev. Med. Child Neurol.* 56 (8), 742–748. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12494>.
- Fischbein, R., Saling, J.R., Marty, P., Kroop, D., Meeker, J., Ameringer, J., Chyatte, M.R., 2015. Patient-reported Chiari malformation type I symptoms and diagnostic experiences: a report from the national Conquer Chiari Patient Registry database. *Neurol. Sci.* 36 (9), 1617–1624. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2219-9>.
- García, M., Lázaro, E., López-Paz, J.F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., Amayra, I., 2018. Cognitive functioning in Chiari Malformation Type I without Posterior Fossa Surgery (<http://dx.doi.org/>). *Cerebellum*. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0940-7>.
- Garrard, P., Martin, N.H., Giunti, P., Cipolletti, L., 2008. Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia. *J. Neurol.* 255 (3), 398–405. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0680-6>.
- George, D., Mallery, P., 2003. *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference*. 11.0 Update. Allyn & Bacon, Boston.
- George, T.M., Higginbotham, N.H., 2011. Defining the signs and symptoms of Chiari malformation type I with and without syringomyelia. *Neurol. Res.* 33 (3), 240–246. <https://doi.org/10.1179/016164111X12962202723760>.
- Golden, C.J., 1978. *Stroop Color and Word Test*. Stoelting, Chicago.
- Golden, C.J., 2010. *Stroop Color and Word Test [Stroop Test de Colores y Palabras]*. Madrid: TEA Ediciones.
- Guell, X., Gabrieli, J.D.E., Schmahmann, J.D., 2018. Embodied cognition and the cerebellum: perspectives from the dysmetria of thought and the Universal Cerebellar Transform theories. *Cortex* 100, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.005>.
- Happé, F., 1994. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J. Autism Dev. Disord.* 24, 129–154.
- Houston, J.R., Hughes, M.L., Lien, M.C., Martin, B.A., Loth, F., Luciano, M.G., Allen, P.A., 2018. An electrophysiological study of cognitive and emotion processing in Type I Chiari Malformation. *Cerebellum* 17 (4), 404–418. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0923-8>.
- Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S., 2001. *Boston Naming Test*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S., 2005. *Boston Naming Test [Test de Denominación de Boston]*. Madrid: Panamericana.
- Kessler, H., Bayerl, P., Deighton, R.M., Traue, H.C., 2002. Facially expressed emotion labeling (feel): PC-gestützter Test zur Emotionserkennung. *Verhalt. Verhalt.* 23 (3), 297–306.
- Khalsa, S.S.S., Siu, A., DeFreitas, T.A., Cappuzzo, J.M., Myseros, J.S., Magge, S.N., Keating, R.F., 2017. Comparison of posterior fossa volumes and clinical outcomes after decompression of Chiari malformation Type I. *J. Neurosurg. Pediatr.* 19 (5), 511–517. <https://doi.org/10.3171/2016.11.PEDS16263>.
- Kozioł, L.F., Budding, D., Andreassen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., Yamazaki, T., 2014. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* 13 (1), 151–177. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>.
- Krishna, V., Sammartino, F., Yee, P., Mikulis, D., Walker, M., Elias, G., Hodaie, M., 2016. Diffusion tensor imaging assessment of microstructural brainstem integrity in Chiari malformation Type I. *J. Neurosurg.* 125 (5), 1112–1119. <https://doi.org/10.3171/2015.9.JNS151196>.
- Kumar, M., Rathore, R.K., Srivastava, A., Yadav, S.K., Behari, S., Gupta, R.K., 2011. Correlation of diffusion tensor imaging metrics with neurocognitive function in Chiari I malformation. *World Neurosurg.* 76 (1–2), 189–194. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.02.022>.
- Kurtcan, S., Alkan, A., Yetis, H., Tuzu, U., Aralasmak, A., Toprak, H., Ozdemir, H., 2018. Diffusion tensor imaging findings of the brainstem in subjects with tonsillar ectopia. *Acta Neurol. Belg.* 118 (1), 39–45. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0792-9>.
- Lacy, M., Ellefson, S.E., DeDios-Stern, S., Frim, D.M., 2016. Parent-reported executive dysfunction in children and adolescents with Chiari Malformation Type I. *Pediatr. Neurosurg.* 51 (5), 236–243. <https://doi.org/10.1159/000445899>.
- Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J.F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., Hoffmann, H., 2016. Instrument for assessing the ability to identify emotional facial expressions in healthy children and in children with ADHD: the FEEL Test. *J. Atten. Disord.* 1–7. <https://doi.org/10.1177/1087054716682335>.
- Lázaro, E., García, M., Ibarrola, A., Amayra, I., López-Paz, J.F., Martínez, O., et al., 2018. Chiari Type I malformation associated with verbal fluency impairment. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 1–9. <https://doi.org/10.1044/2018.JSLHR-S17-0465>.
- Lázaro, E., García, M., Amayra, I., López-Paz, J.F., Martínez, O., Pérez, M., et al., 2018. Anxiety and depression in Chiari Malformation. *J. Integr. Neurosci.* (in press).
- López-Roig, S., Terol, M., Pastor, M., Neipp, M., Massutí, B., Rodríguez-Marín, J., Sitges, E., 2002. Anxiety and Depression. HAD scale validation in oncological patients. [Ansiedad y Depresión. Validación de la escala HAD en pacientes oncológicos]. *Rev. Psicol. La Salud* 12 (2), 127–155.
- Lu, V.M., Phan, K., Crowley, S.P., Daniels, D.J., 2017. The addition of duraplasty to posterior fossa decompression in the surgical treatment of pediatric Chiari malformation Type I: a systematic review and meta-analysis of surgical and performance outcomes. *J. Neurosurg. Pediatr.* 20 (5), 439–449. <https://doi.org/10.3171/2017.6.PEDS16367>.
- Manto, M., Christian, H., 2013. Chiari Malformations. In: Manto, M., Gruol, D.L., Schmahmann, J.D., Koibuchi, N., Rossi, F. (Eds.), *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*, pp. 1873–1885. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-1333-8>.
- Meadows, J., Guarnieri, M., Miller, K., Haroun, R., Kraut, M., Carson, B.S., 2001. Type I Chiari Malformation: a Review of the Literature. *Neurosurg. Q.* 11 (3), 220–229.
- Mestres, O., Poca, M.A., Solana, E., Radoi, A., Quintana, M., Force, E., Sahuquillo, J., 2012. Evaluation of the quality of life of patients with a Chiari type I malformation. A pilot study in a cohort of 67 patients [Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con una malformación de Chiari tipo I. Estudio piloto en una cohorte de 67 pacientes]. *Rev. Neurol.* 55 (3), 148–156.
- Moriarty, O., McGuire, B.E., Finn, D.P., 2011. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog. Neurobiol.* 93 (3), 385–404. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.002>.
- Mueller, D., Oro, J.J., 2005. Prospective analysis of self-perceived quality of life before and after posterior fossa decompression in 112 patients with Chiari malformation with or without syringomyelia. *Neurosurg. Focus* 18 (2), 1–6.
- Noroozian, M., 2014. The Role of the Cerebellum in Cognition: beyond coordination in the central nervous system. *Neurol. Clin.* 32 (4), 1081–1104. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.07.005>.
- de Oliveira Sousa, U., de Oliveira, M.F., Heringer, L.C., Barcelos, A.C.E.S., Botelho, R.V., 2018. The effect of posterior fossa decompression in adult Chiari malformation and basilar invagination: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg. Rev.* 41 (1), 311–321. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0857-5>.
- Pousa, E., 2002. *Measurement of Theory of Mind in Healthy Adolescents: Translation and Cultural Adaptation of F. Happé's Theory of Mind Stories (1999)* (Doctoral thesis). Autonomous University of Barcelona, Spain.
- Rey, A., 1941. The psychological exam of a case of traumatic encephalopathy [L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique]. *Arch. Psychol.* 28, 286–340.
- Rey, A., 1980. *Complex Figure Copy Test [Test de Copia de una Figura Compleja]*. Madrid: TEA Ediciones.
- Rogers, J.M., Savage, G., Stoodley, M.A., 2018. A systematic review of cognition in Chiari I Malformation. *Neuropsychol. Rev.* 28 (2), 176–187. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9368-6>.
- Rozenfeld, M., Frim, D.M., Katzman, G.L., Ginat, D.T., 2015. MRI findings after surgery for Chiari Malformation Type I. *Ajr. Am. J. Roentgenol.* 205 (5), 1086–1093. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14314>.
- Sayah, S., Rotgé, J.Y., Francisque, H., Gargiulo, M., Czernecki, V., Justo, D., Durr, A., 2018. Personality and neuropsychological profiles in Friedreich Ataxia. *Cerebellum* 17 (2), 204–212. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0890-5>.
- Schmahmann, J.D., Sherman, J.C., 1998. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121 (4), 561–579.
- Smith, A., 1982. *Symbol Digits Modalities Test*. Western Psychological Services, Los Angeles.

- Smith, A., 2002. Symbol and digit modalities test [Test de símbolos y dígitos]. Madrid: TEA Ediciones.
- Steinlin, M., Wingeier, K., 2013. Cerebellum and cognition. In: Manto, M., Gruol, D.L., Schmähmann, J.D., Koibuchi, N., Rossi, F. (Eds.), *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*, pp. 1687–1699. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-1333-8>.
- Stoodley, C.J., 2012. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum* 11 (2), 352–365. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0260-7>.
- Stoodley, C.J., MacMore, J.P., Makris, N., Sherman, J.C., Schmähmann, J.D., 2016. Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. *NeuroImage Clin.* 12, 765–775. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.013>.
- Strauss, E., Sherman, E.M.S., Spreen, O., 2006. *A compendium of Neuropsychological Tests*. Oxford University Press, New York.
- Tedesco, A.M., Chiricozzi, F.R., Clausi, S., Lupo, M., Molinari, M., Leggio, M.G., 2011. The cerebellar cognitive profile. *Brain* 134 (12), 3672–3686. <https://doi.org/10.1093/brain/awr266>.
- Tubbs, R.S., Oakes, W.J., 2013. Introduction and classification of the Chiari Malformations. In: Tubbs, R.S., Oakes, W.J. (Eds.), *The Chiari Malformations*, pp. 1–3. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_2.
- Urbizu, A., Poca, M.A., Vidal, X., Rovira, A., Sahuquillo, J., Macaya, A., 2014. MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of Chiari Malformation Type I. *J. Neuroimaging* 24 (3), 250–256. <https://doi.org/10.1111/jon.12007>.
- Urbizu, A., Khan, T.N., Ashley-Koch, A.E., 2017. Genetic dissection of Chiari malformation type 1 using endophenotypes and stratification. *J. Rare Dis. Res. Treat.* 2 (2), 35–42.
- Vargas, M.L., Sanz, J.C., Marín, J.J., 2009. Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome Battery (BADS) in Schizophrenia. A pilot study in the Spanish Population. *Cogn. Behav. Neurol.* 22 (2), 95–100.
- Wechsler, D., 2008. *Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition. WAIS-IV*. Pearson, San Antonio, TX.
- Wechsler, D., 2012. *Wechsler Adult Intelligence Scale. WAIS-IV [WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV]*. NCS Pearson, Madrid.
- Wilkinson, D.A., Johnson, K., Garton, H.J., Muraszko, K.M., Maher, C.O., 2017. Trends in surgical treatment of Chiari malformation Type I in the United States. *J. Neurosurg. Pediatr.* 19 (2), 208–216. <https://doi.org/10.3171/2016.8.PEDS16273>.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H., Evans, J.J., 1996. *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Thames Valley Test Company, England.
- Xu, H., Chu, L., He, R., Ge, C., Lei, T., 2017. Posterior fossa decompression with and without duraplasty for the treatment of Chiari malformation type I-a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg. Rev.* 40 (2), 213–221. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0731-x>.
- Zigmond, A., Snaith, R., 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 67, 361–370.

Artículo III



Analysis of Visuospatial Abilities in Chiari Malformation Type I

Maitane García¹ · Esther Lázaro¹ · Imanol Amaya¹ · Juan Francisco López-Paz¹ · Oscar Martínez¹ · Manuel Pérez¹ · Sarah Berrocoso¹ · Mohammad Al-Rashaida¹ · Jon Infante²

Published online: 8 July 2019

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

The involvement of the cerebellum in visuospatial abilities has been evidenced in numerous studies, based on the cerebellar-cortical circuitry. This domain has been evaluated in several patients with cerebellar disorders, but the assessment of visuospatial processing in Chiari malformation type I (CM-I) is scarce. The aim of this study is to analyze the visuospatial performance between CM-I adult patients and healthy controls. Participants have been tested using Block Design and Visual Puzzles subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), the Benton Judgment of Line Orientation test, and the Rey-Osterrieth Complex Figure test. The anxious-depressive symptomatology, the physical pain, and the premorbid intelligence have been controlled for, as well. The CM-I patients showed a significantly lower performance; however, after analyzing and controlling for the effect of clinical variables and psychopathological symptomatology, the main effect was maintained for visual puzzles and line orientation tasks. The findings suggest that CM-I patients show a poorer performance in tasks that require an exercise of perceptual reasoning without motor demand, accompanied by visualization and mental imagery of the stimuli. This study contributes towards the reinforcement of the evidence on the cognitive alterations associated to CM-I.

Keywords Chiari malformation · Cerebellum · Visuospatial abilities · Cognition

Introduction

In recent years, the relationship between the cerebellum and visuospatial abilities has been evidenced in numerous studies, both through neuroimaging studies and clinical observation [1–4]. In this area, Molinari et al.'s [3] study, in which the role of the cerebellum in visuospatial processing was demonstrated, is noteworthy. The study sample included patients with focal cerebellar lesions, in both left and right hemispheres, and others with idiopathic cerebellar ataxia. The study outcomes showed that cerebellar disorders may lead to worse

performance in tasks that involve mental imagery, such as mental rotation of objects, or those in which there are visuoconstructive demands. Molinari and Leggio [2] concluded that if a task does not demand the mental manipulation of the objects, individuals with cerebellar lesions could show a similar execution to that of healthy people, even though a slightly lower performance is manifested by the former. O'Halloran, Kinsella, and Storey's [5] study demonstrated that in addition to the processing of patients with cerebellar pathologies being affected, their perceptual organization and visuoconstructive ability are also reduced.

Visuospatial functioning was found to be closely related to the parietal cortex—more oriented to spatial analysis—and the frontal cortex—directed towards executive control over it—without forgetting the role of the occipito-temporal cortex in the perception and recognition of visual stimuli [6]. The cerebellar-cortical circuitry includes connecting pathways with all these areas, thus allowing for the implication of the cerebellum in different visuospatial tasks [1]. A recent study by Olivito et al. [7] found a significant correlation between the performance on visuospatial tasks and gray matter loss in different cerebellar regions (lobules VIIIB, VIIIA, Crus I, Crus II, lobule V, and vermis). Involvement of the cerebellum in the

✉ Maitane García
maitane.garciamartin@deusto.es

¹ Neuro-e-Motion Research Team, Faculty of Psychology and Education, University of Deusto, Av. Universidades 24, 48007 Bilbao, Spain

² Neurology Service, University Hospital Marqués de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas-CIBERNED, Santander, Spain

acquisition of spatial procedural elements is an important aspect of its role [8, 9]. Moreover, both the experimental and clinical reports indicate that the cerebellum is a significant structure involved in spatial learning and strategies, which is necessary to carry out visuospatial tasks [2, 10, 11].

Likewise, another argument in favor of the implication of the cerebellum in visuospatial processing is the “cerebellar cognitive affective syndrome” (CCAS). The CCAS presents a clinical picture whereby individuals with cerebellar lesions manifest a symptomatic profile with alterations in executive functioning, spatial cognition, and language, together with a more voluble personality [12].

Spatial cognition encompasses a broad set of systems and correlates responsibly for the localization and integration of visual elements [13]. This domain has been evaluated in patients with focal cerebellar lesions and other pathologies such as ataxia [3, 14–16]. However, when it comes to assessing visuospatial processing in adult individuals with Chiari malformation type I (CM-I), the literature is scarce. CM-I is a pathology of the craniocervical junction, characterized by a herniation greater than 3 mm of the cerebellar tonsils through the foramen magnum (see Fig. 1). Due to the ectopia, the spinal canal is invaded, and although it is not often associated to other significant brain malformations, it is commonly manifested with syringomyelia [17]. Although there are no studies aimed at evaluating this domain specifically, there are research results that suggest a deficit in the visuospatial ability associated with CM-I. For example, in García et al.’s [18] study, a lower performance of those affected by CM-I is evidenced in comparison to a group of healthy controls, both in their precision copying figures and in their visual memory ability. In a later work by the same group of authors, this finding is maintained regardless of whether patients with CM-I had undergone decompressive surgery or not [19]. In their study, Kumar et al. [20] found that 10 adults with CM-I obtained a significantly lower

performance in terms of visuospatial reasoning and visuomotor speed, compared to a group of healthy controls. In contrast, in another study reporting information on two ex-military adults with CM-I, there were no significant deficits in this domain, but authors did highlight the variety between the profiles [21]. If studies with a child population are taken into account, both Grosso et al. [22] and Haapanen [23] reported a poorer performance by those affected by CM-I.

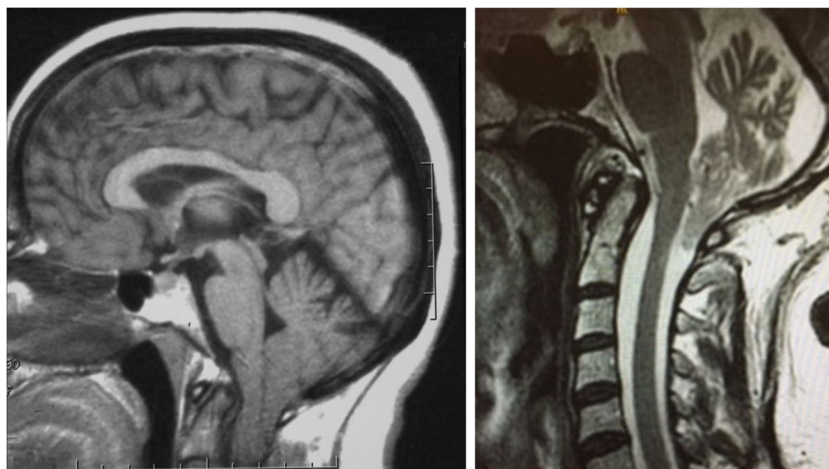
Visuospatial skills are one of the main competences that are at stake during day-to-day tasks, where skills related to orientation and spatial localization, gnosias, and praxias intervene. When there are anomalies in this regard, they become noticeable for those individuals who suffer them. The aim of this study is to compare the performance in visuospatial reasoning between a group of individuals affected by CM-I and a group of healthy controls, with a greater number of specific tests for this domain, in order to study the scope of the deficit associated to this disease. Given that this pathology presents neuropsychiatric symptoms [24–26] and physical pain [27], the possible influence of these variables on the performance of cognitive tasks has also been controlled.

Method

Participants

The clinical group was composed of 26 patients diagnosed with CM-I of congenital origin (22 females, 4 males; mean age 47.15 ± 14.61 ; mean years of education 13.50 ± 2.80). Patients were recruited through the neurology service of the Marqués de Valdecilla University Hospital (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, HUMV) and the Chiari and Syringomyelia Association of the Principality of Asturias (Asociación Chiari y Siringomielia del Principado de Asturias, ChySPA),

Fig. 1 Sagittal T1- and T2-weighted MRI showing tonsillar ectopia of CM-I



between 2017 and 2018. Once the contact with these organizations was established through face-to-face meetings and e-mail, the people in charge of each

organization informed the potential participants about the study and those who were interested in taking part got in touch with the researchers. The clinical

Table 1 Clinical characteristics of Chiari malformation type I patients

M (SD)/n (%)						
Diagnosis data						
Age at diagnosis (years)	36.58 (13.16)					
Age of onset (years)	31.35 (14.71)					
Diagnosis delay (years)	5.23 (8.09)					
Disease duration (years)	10.81 (8.19)					
Surgical treatment						
PFD	8 (30.8%)					
Non-PFD	18 (69.2%)					
Time elapsed from surgery (months)	88.13 (56.80)					
Tonsillar ectopia (mm)	7.74 (3.95)					
Comorbidity						
Syringomyelia	7 (26.9%)					
Hydrocephalus	2 (7.7%)					
Basilar impression	1 (3.8%)					
Platybasia	1 (3.8%)					
Scoliosis	14 (53.8%)					
Other cranial malformations	1 (3.8%)					
Signs and symptoms						
		Frequency n (%)				
		Low	High			
Headache	25 (96.2%)	11 (44%)	14 (56%)			
Neck pain	23 (88.5%)	4 (17.4%)	19 (82.6%)			
Pain upper limbs	16 (61.5%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)			
Pain lower limbs	12 (46.2%)	7 (58.3%)	5 (41.7%)			
Dizziness	22 (84.6%)	10 (45.5%)	12 (54.5%)			
Vertigo	10 (38.5%)	5 (50%)	5 (50%)			
Instability (balance problems)	16 (61.5%)	8 (50%)	8 (50%)			
Fatigue	13 (50%)	1 (7.7%)	12 (92.3%)			
Visual alterations	15 (57.7%)	7 (46.7%)	8 (53.3%)			
Hearing alterations	19 (73.1%)	12 (63.2%)	7 (36.8%)			
Nystagmus	1 (3.8%)	1 (100%)	—			
Swallowing problems	9 (34.6%)	6 (66.7%)	3 (33.3%)			
Sphincter problems	4 (15.4%)	4 (100%)	—			
Sleeping disturbances	13 (50%)	2 (15.4%)	11 (84.6%)			
Cognitive subjective dysfunctions	20 (76.9%)	5 (25%)	15 (75%)			
		Body area n (%)				
				Up/low limbs	Thorax or back	Neck
Sensory loss	13 (50%)	6 (23.1%)	6 (23.1%)	11 (84.6%)	2 (15.4%)	—
Temperature sensitivity (hyper or hypo)	11 (42.3%)	6 (54.5%)	5 (45.5%)	9 (81.8%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Pain sensitivity (hyper or hypo)	7 (26.9%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (100%)	—	—
Muscle stiffness	17 (65.4%)	9 (52.9%)	8 (47.1%)	14 (82.4%)	1 (5.9%)	2 (11.7%)
Muscle weakness	20 (76.9%)	12 (60%)	8 (40%)	19 (95%)	1 (5%)	—

Note. The information shown in this table has been reported by Chiari patients

PFD posterior fossa decompression

characteristics are shown in Table 1. The control group consisted of 26 volunteers from outside the clinical group (22 females, 4 males; mean age 46.42 ± 13.53 ; mean years of education 14.62 ± 2.73). The control group was recruited among adult volunteers who wanted to take part in the study and who were informed of the project. There are no differences between the two groups in terms of gender ($\chi^2(1) = 0$, $p = 1$), age ($U = 317.50$, $p = 0.707$), or years of education ($U = 247.00$, $p = 0.090$).

The inclusion criteria were as follows: (i) being over 18 years of age, (ii) residing in Spain and communicating in Spanish, (iii) having received a diagnosis of CM-I according to the criteria of the ICD-10 [Q07.01], (iv) having had a magnetic resonance test that verifies the diagnosis, and (v) that a minimum of 12 months have elapsed in the case of patients who have undergone decompression surgery. The exclusion criteria of the study include (i) having any other neurological, psychological, or psychiatric diagnosis included in the ICD-10, independent of the CM-I, during their participation in the study; (ii) illiteracy; (iii) suffering sensory impairments to perform the tests; and (iv) being under pharmacological treatment susceptible of affecting cognitive performance.

All participants completed the informed consent document and voluntarily took part in the study. The project was approved by the Ethics Committee of the University of Deusto.

Instruments

After administering a brief interview in which the sociodemographic and clinical information of the sample was collected, the test protocol was administered. All of them were administered in the corresponding version adapted for Spanish samples, exhibiting good psychometric properties.

Neuropsychological Assessment

Block Design of the Wechsler Adult Intelligence Scale-IV [28; Spanish Version—29] It is a test of visuo-perceptual reasoning, general visuospatial intelligence, and visuo-motor coordination, in which the evaluated person must reproduce an image model with the red and white cubes provided. It consists of 14 items, throughout which the task time is recorded. The test offers a score between zero and 48 (no time bonus) or zero and 66 (counting the time bonus).

Visual Puzzles of the WAIS-IV [28; Spanish Version—29] It is another indicator of visual perceptual reasoning and a test related to spatial visualization and spatial mental manipulation and integration. In a limited time, the evaluated individual must select which three pieces of the six possible options compose the figure that appears when they are united. It consists of 26 items, and the score ranges from zero to 26.

Benton's Judgment of Line Orientation [30; Spanish Version—31] It is a test that assesses visuospatial ability. The H Form was administered, which consists of five practice items and 30 trial items, from which the score is extracted, ranging from zero to 30. In each sheet, two lines with different degrees of inclination are shown, and the individual is asked to recognize them in a template with 11 lines distributed in segments of 18 degrees of inclination.

Rey-Osterrieth Complex Figure [32; Spanish Version—33] It is a test that explores perceptual organization, visual memory, and graphic visuoconstructive ability. The figure is presented in a horizontal position, and the individual is asked to copy it, and to reproduce it from memory after 3 min have lapsed. The figure consists of 18 items, each being scored between zero and two, according to its graphic accuracy and location with respect to the original, yielding a total score that oscillates between zero and 36. Copy time is also recorded.

Word Accentuation Test [34; Spanish Version—35] It is a test that evaluates premorbid intelligence. The task of the individual is to read correctly, with an appropriate phonetic intonation, the 30 words that are shown without an accent mark. The score ranges from zero to 30.

Psychopathological Assessment

Hospital Anxiety and Depression Scale [36; Spanish Version—37] It is a self-applied questionnaire consisting of a total of 14 items, seven of which assess the presence of symptomatology aimed at anxiety and the remaining seven, the trend towards depression. Each one is scored between zero and three, giving rise to two subscales whose score ranges from zero to 21 for each.

Physical Pain Assessment

Headache Disability Inventory [38; Spanish Version—39] It is a self-applied instrument that evaluates the subjective perception of how disabling the headache results in everyday life. It consists of 25 items with three response options each. The overall score ranges from zero to 100.

The Neck Disability Index [40; Spanish Version—41] It is a self-applied instrument that evaluates the subjective perception of physical pain relative to the cervical region. It is composed of 10 items, each one being scored from zero to five, the total score oscillating between zero and 50.

Oswestry Low Back Pain Disability Index [42; Spanish Version—43] It is a self-administered questionnaire that measures disability due to lumbar pain and allows to

identify how much this pain affects daily functioning. It consists of 10 items, whose score ranges from zero to 50.

Procedure

The assessment appointments were established once the participants were properly informed about the study and gave their consent. These sessions were individual and guided by the intervention of a neuropsychologist, with an approximate duration of 1 h. After completing the informed consent document, the session began with a brief interview to collect sociodemographic and clinical data. Next, the neuropsychological tests were administered in pencil and paper format, ending the session with the self-administered questionnaires on psychopathological symptomatology and physical pain. The procedure followed was identical for both the clinical and control groups.

Data Analyses

The statistical program SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25.0 was used to perform the analyses. The normal distribution of the sample was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. The raw scores were converted into z scores to carry out the statistical analyses.

In order to compare the clinical group with the control group with respect to sociodemographic data and cognitive and clinical variables, the Mann-Whitney U and chi-squared tests were used for quantitative and categorical variables, respectively. The effect size was calculated according to Pearson's correlation coefficient (r) and Kramer's V , as appropriate. To analyze the correlation between different variables, Spearman's Rho statistic was used.

The multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was used to analyze the influence of psychopathological variables on the difference in cognitive performance between the clinical and control groups. The partial η^2_p was established as an indicator of the effect size.

A multiple regression analysis was used to analyze the relationship between clinical variables and cognitive performance. The level of significance was established at a p value of 0.05.

Results

Regarding the neuropsychological assessment, the findings indicate a differentiated performance between the clinical group and the control group. The CM-I patients showed a significantly lower performance in the block design test (both with time bonus (TB) and without it), in the visual puzzles task, in the Judgment of Line Orientation (JLO) test, and in visual memory assessed through the Rey-Osterrieth

Complex Figure (ROCF), as well as in the copy model. The latter shows how the group with CM-I performed a predominantly disorganized copy model, which correlated negatively with its execution both in the copy ($r = -0.454$, $p = 0.020$) and in the recall after the 3-min lapse ($r = -0.506$, $p = 0.008$). These data indicate that the greater the disorganization in the copy of the figure, the worse the score that is obtained both in the copy accuracy and in the recall. Despite these findings, no differences were observed between both groups in the accuracy and copy time of the ROCF, nor in the level of premorbid intelligence assessed through the Word Accentuation Test (TAP). These results are shown in Table 2.

Regarding the examination of the psychopathological variables, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) results indicate statistically significant differences between the clinical group and the control group, the former being the one that manifested a greater presence of symptomatology with tendency towards anxiety and depression (see Table 2).

The state of physical pain was assessed from three characteristic dimensions of CM-I, in which headaches, neck pain, and lower back pain are included. In all of them, the clinical group showed higher scores than the control group, this being indicative of a greater presence of pain. The differences were statistically significant and are detailed in Table 2.

Given the differences found in the perceived levels of anxiety and depression, a MANCOVA analysis was carried out in order to control the effect of this symptomatology on cognitive performance. Table 3 shows how the differences in the visual memory variable were eliminated once the influence of anxiety-depressive symptomatology was ruled out ($F = 3.41$, $p = 0.071$), while for block design, visual puzzles, and JLO tasks, the differences between the groups were maintained.

In order to examine the influence of clinical variables on the visuospatial performance of the CM-I group, a multiple regression analysis was carried out. The three dimensions that examined physical pain (headache, cervical, and lumbar pain) together with the millimeters of tonsillar ectopia, the years of coexistence with the diagnosis of CM-I, and the surgical status were included as possible predictor variables. The results show significant regressions for the block design task without TB ($F = 3.53$, $R^2 = 0.527$, $p = 0.016$) and block design with TB ($F = 4.07$, $R^2 = 0.562$, $p = 0.009$). However, only cervical pain (block design task without TB: $\beta = -0.977$, $p = 0.027$; block design with TB: $\beta = -0.934$, $p = 0.028$) and years of coexistence with the disease (block design task without TB: $\beta = -0.410$, $p = 0.019$; block design with TB: $\beta = -0.434$, $p = 0.011$) were found to be statistically significant predictors. The model was not met for visual puzzles ($F = 1.30$, $R^2 = 0.290$, $p = 0.306$), nor for the JLO task ($F = 1.59$, $R^2 = 0.335$, $p = 0.203$).

These results indicate that at least for the visual puzzles task and the JLO task (both of which demand imagery and mental manipulation of the stimuli), the differences found between

Table 2 Differences between cognitive, psychopathological, and physical statuses of clinical and control groups

Cognitive tasks	Clinical Group M (SD) ^a n (%)	Control Group M (SD) n (%)	U/χ^2	p	Effect size r/V
Block Design					
No Time Bonus	32.15 (9.09)	40.77 (7.42)	163.00	0.001	0.46
Time Bonus	34.42 (12.37)	45.69 (10.41)	157.00	0.001	0.44
Visual Puzzles	10.46 (3.30)	16.69 (4.45)	99.50	< 0.001	0.05
Judgment of Line Orientation	21.65 (5.06)	26.08 (2.74)	156.50	0.001	0.001
ROCF					
Copy accuracy	32.87 (4.17)	33.94 (2.17)	312.50	0.631	–
Copy time	158.00 (47.91)	157.85 (74.03)	291.50	0.395	–
Recall 3-min	16.46 (6.43)	19.90 (4.34)	211.00	0.020	0.30
Copy model					
I	7 (26.9%)	17 (65.4%)			
II	8 (30.8%)	8 (30.8%)	12.83	0.005	0.50
III	5 (19.2%)	1 (3.8%)			
IV	6 (23.1%)	0 (0%)			
WAT	26.54 (1.70)	26.92 (2.07)	283.50	0.312	–
Psychopathological and physical status					
HADS					
Total score	17.08 (8.04)	10.12 (6.33)	152.50	0.001	0.43
Anxiety	10.81 (4.79)	7.08 (3.53)	177.50	0.003	0.43
Depression	6.27 (3.82)	3.04 (3.12)	164.00	0.001	0.42
HDI					
Total score	45.88 (25.71)	0.08 (0.39)	0.00	< 0.001	0.78
Functional	25.19 (12.62)	0.08 (0.39)	0.00	< 0.001	0.81
Emotional	20.69 (13.86)	0.00 (0.00)	26.00	< 0.001	0.73
NDI	17.12 (9.01)	1.65 (2.86)	19.00	< 0.001	0.76
OLBPDQ	11.31 (7.17)	2.85 (6.71)	89.00	< 0.001	0.52

ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure Test; Copy model: I: construction on the central armature, II: details within the armature, III: overall contour, IV: juxtaposition of details; WAT: Word Accentuation Test; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HDI: Headache Disability Index; NDI: Neck Disability Index; OLBPDQ: Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire; U : Mann-Whitney U test; χ^2 : Chi-squared test; r : Pearson's correlation coefficient; V : Kramer's V .

^a Data are shown in raw scores

the clinical group and the control group were independent of the presence of psychopathological symptomatology and of the clinical variables included in the regression model. The performance in the block design task was influenced by cervical pain and by the years of coexistence with the CM-I; therefore, the differences found between groups cannot be attributed solely to a deficit in the visuospatial abilities of the clinical group.

Discussion

In this study, the visuospatial abilities of a sample of 26 patients with CM-I were examined, comparing their performance with a group of 26 healthy controls. In a first analysis, the clinical group showed a generalized lower visuospatial performance compared to the control group, except for the accuracy and time of the ROCF copy. The results also reported that there is no difference in the level of premorbid

intelligence between both groups. By controlling the effect of anxious-depressive symptomatology, the differences in visual memory between both groups were also eliminated. Once the influence of the clinical variables was analyzed, it was observed that cervical disability and years of coexistence with the disease influenced the block design task with and without TB. However, the performance differences in the visual puzzles and JLO tasks remained independent of the physical and psychopathological state.

Compared to previous studies in which cognitive performance was assessed in visuospatial tasks, heterogeneous findings were observed. In García et al.'s [18, 19] publications, the cognitive performance of adults with CM-I, both with decompression surgery and without surgery, were examined in comparison to that of healthy controls. Through a protocol of tests that included the ROCF as a measure of spatial cognition, it was observed that the group with CM-I showed a lower performance in both the accuracy of copying and visual memory. This result remained statistically significant even after

Table 3 MANCOVA for cognitive performance after controlling for the effect of anxious-depressive symptomatology

	Clinical group M (SD) ^a	Control group M (SD)	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p
Block Design					
No time bonus	− 0.45 (0.19)	0.45 (0.19)	10.45	0.002	0.176
Time bonus	− 0.42 (0.19)	0.42 (0.19)	8.72	0.005	0.151
Visual Puzzles	− 0.62 (0.16)	0.62 (0.16)	25.48	< 0.001	0.342
Judgment of Line Orientation	− 0.46 (0.19)	0.46 (0.19)	11.06	0.002	0.184
ROCF					
Recall 3 min	− 0.28 (0.20)	0.28 (0.20)	3.41	0.071	0.065

ROCF Rey-Osterrieth Complex Figure test, *M* mean, *SD* standard deviation, *F* MANCOVA, η^2_p partial eta squared (effect size)

^a Data are shown in *z* scores

controlling the effect of the psychopathological variables and the perceived physical pain. This aspect does not coincide with the results of the present study, as the performance between the groups in the ROCF became similar once the effect of the anxious-depressive symptomatology was controlled for. However, both studies coincide in that there were no differences between groups regarding the time of copying. It seems possible that these results are due to methodological issues, as the sample in the present study was smaller. The conclusions were also more limited as only one test was performed for this domain, the ROCF. Regarding the analysis of the influence of decompressive surgery on cognitive performance, García et al. [19] reported that there is no difference between both groups of patients, concluding that their cognitive profile was homogeneous. This assessment agrees with the present study as the surgical status was included as a possible predictor of visuospatial performance, and it was observed that the execution of the CM-I was independent of the status.

Another prominent study in which visuospatial ability was assessed in a group of adults with CM-I is that of Kumar et al. [20]. The findings of these authors agree with those of the present study, as they also found a lower performance of the group with CM-I compared to that of healthy controls. In addition, some of the tests used in its protocol also coincide with those used in the present study, which leads to the suggestion that performance in those tasks that require mental integration of objects is more deficient in those affected by CM-I. However, the difference between both works is that Kumar et al. [20] also correlated these data with measurements obtained through diffusion tensor imaging (DTI), finding microstructural abnormalities in some brain regions. Despite being speculative, as those types of measures were not used in the present study, it is possible to compare both studies based on the data obtained through the neuropsychological tests. Considering the results, it is likely that the worse performance of patients with CM-I is due to other anomalies beyond the tonsillar ectopia itself, and the compression that it entails.

Only a few studies have analyzed the performance of visuospatial tasks in the adult population with CM-I. However, with other key cerebellar pathologies such as ataxia, more specific works can be found [14, 44]. A recent study by Slapik et al. [15] assessed the organization and visuospatial memory in a group of 49 patients with cerebellar ataxia of different etiology and a group of 60 healthy controls. After a very detailed analysis of the performance in the different tests, the authors pointed out a marked disorganization on behalf of the clinical group, attributing this phenomenon to difficulties in planning and sequencing, which could have been compensated by other mechanisms in the correct performance of perceptual tasks. Previous experimental and clinical studies about procedural learning have reported that cerebellar networks are involved in the acquisition of sequences, which is impaired in patients with cerebellar lesions [45]. This aspect is consistent with the present study, as the type of copy in the ROCF was also significantly more dysfunctional in patients with CM-I. Moreover, Slapik et al. [15] concluded that the low performance of the group with ataxia was probably due to deficient cortico-cerebellar connectivity. Despite the common factor of being two cerebellar pathologies, this interpretation must be examined carefully given the particularities of each disorder.

In the present study, patients with CM-I performed lower in visual puzzles and JLO tasks, even after controlling for the clinical variables. Both tasks require an exercise of perceptual reasoning without motor demand, accompanied by visualization and mental manipulation of the stimuli, with this being more demanding in the visual puzzles test [46]. According to the literature, it is precisely when the task demands mental imagery that those affected by cerebellar damage show a worse performance and do not necessarily show a deficient processing of visual information [1]. This finding is in agreement with Molinari's et al. [3] findings which showed that the worst performance of patients with cerebellar lesions is in mental rotation tasks. This phenomenon is consistent also with what was found in the present study, as those affected by CM-I had a lower performance compared to healthy controls in tests

that require mental integration of the stimuli (planning or organization of the ROCF copy, visual puzzles, and JLO). Meanwhile, performance was similar in tasks in which the visuospatial demand was accompanied by physical manipulation of objects and movement (block design with and without TB, ROCF copy), which may indicate that motor exercise serves as a compensatory mechanism and allows for a visuospatial performance similar to that of healthy controls, this being a remarkable strength. The findings regarding these variables in which no inter-group differences were observed are also relevant, as they shed light on the specific visuospatial deficits that may be associated with CM-I and on which direction future treatments should follow.

The most plausible explanation for this phenomenon is related to cortico-cerebellar connectivity. Experts do not doubt the implication of the cerebellum in cognitive processes [47], as well as in perceptual processes [48]. According to Leggio et al. [11], the role of this structure could be based on developing the strategy during a spatial task and connecting it to the prefrontal cortex. In fact, there are studies that, through neuroimaging tests, have shown how cerebellar regions are activated during the execution of purely visuospatial tests such as Landmark's task [49]. An example of this can be found in the work of Stoodley et al. [50], in which the specific regions of the cerebellum that intervene in spatial tasks including mental rotation, copy, and organization of the ROCF and JLO are detailed with graphic representations. In addition, the cerebral parietal and frontal cortex, closely related to visuospatial abilities, also have a strong system of cortico-cerebellar connective pathways [51]. This frontoparietal network occupies the largest volume in the cerebellum, superimposing the one it represents in the cortex comparatively [52]. Given that the present study does not have neuroimaging tests that could directly support the results, caution is required when contemplating this explanatory hypothesis. Another observed difficulty is the notable lack of studies in the literature on visuospatial skills related to CM-I, which conditions the interpretation of the results.

Regarding the limitations of the study, the first to be highlighted is the small sample size, which limits the representativeness and generalization of the results, as well as the design, as it does not provide longitudinal information. Similarly, the distribution of gender across the sample is not equal since the number of women is higher, which could be expected, as it is considered that CM-I is more common among women. Moreover, the variety across the symptomatology of the clinical group must be mentioned, in addition to the fact that the sample has both decompressed patients and patients who have not undergone decompression surgery, which further contributes to this heterogeneity. However, this is an aspect that also reflects reality, as both the course and the clinical manifestation of the disease are very variable among cases. Additionally, according to the literature [19], the

cognitive profile manifested in patients with CM-I is independent of the surgical status of the patients. The fact that the recruitment took place in two different centers can also be considered a bias since the treatments and the intervention have been carried out by different medical professionals. Another important limitation is the source of information, as the patients themselves have provided the information about their clinical history. There was no direct access to all medical records. Finally, as already noted above, the study does not have neuroimaging tests that could support the neuropsychological findings. In future research, all these issues should be addressed in order to eliminate the possible biases of the study, and thus reinforce the conclusions.

Conclusion

The group with CM-I presents a generalized lower performance in the proposed visuospatial tasks compared to the group of healthy controls. After controlling the effect of anxious-depressive symptomatology and analyzing the influence of clinical variables on the performance of cognitive tests, the main effect is maintained for visual puzzles and JLO tasks. Both tasks demand an exercise of mental manipulation of the stimuli, which coincides with what the literature states about alterations in cerebellar disorders. This study contributes towards the reinforcement of the evidence on the cognitive alterations associated to CM-I, and specifically, on the analysis of visuospatial abilities. Given that these are a necessary competence in everyday life and in light of the results found, it is necessary to include this domain in the assessment and treatment of the diagnosis of CM-I.

Acknowledgments We thank ChySPA, and all of participants for their involvement in the study and their effort.

Funding This study was funded by a grant from the Education Department of the Basque Government's "Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor" (PRE_2016_1_0099 to Maitane García).

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

Ethical Approval and Informed Consent All procedures performed in this study were developed in accordance with the ethical standards and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. D'Angelo E, Casali S. Seeking an unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition.

- Front Neural Circuits. 2013;6(116):1–23. <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00116>.
2. Molinari M, Leggio MG. Cerebellar information processing and visuospatial functions. *Cerebellum*. 2007;6(3):214–20. <https://doi.org/10.1080/14734220701230870>.
 3. Molinari M, Petrosini L, Misciagna S, Leggio MG. Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(2):235–40.
 4. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*. 2009;44(2):489–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>.
 5. O'Halloran CJ, Kinsella GJ, Storey E. The cerebellum and neuropsychological functioning: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(1):35–56. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.614599>.
 6. Blázquez-Alisente JL, Paúl-Lapedriza N, Muñoz-Céspedes JM. Atención y funcionamiento ejecutivo en la rehabilitación neuropsicológica de los procesos visuoespaciales. *Rev Neurol*. 2004;38(5):487–95.
 7. Olivito G, Lupo M, Iacobacci C, Clausi S, Romano S, Masciullo M, et al. Structural cerebellar correlates of cognitive functions in spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol*. 2018;265(3):597–606. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8738-6>.
 8. Mandolesi L, Leggio MG, Graziano A, Neri P, Petrosini L. Cerebellar contribution to spatial event processing: involvement in procedural and working memory components. *Eur J Neurosci*. 2001;14(12):2011–22. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01819.x>.
 9. Tedesco AM, Bianchini F, Piccardi L, Clausi S, Berthoz A, Molinari M, et al. Does the cerebellum contribute to human navigation by processing sequential information? *Neuropsychology*. 2017;31(5):564–74. <https://doi.org/10.1037/neu0000354>.
 10. Petrosini L, Leggio MG, Molinari M. The cerebellum in the spatial problem solving: a co-star or a guest star? *Prog Neurobiol*. 1998;56(2):191–210.
 11. Leggio MG, Neri P, Graziano A, Mandolesi L, Molinari M, Petrosini L. Cerebellar contribution to spatial event processing: characterization of procedural learning. *Exp Brain Res*. 1999;127(1):1–11.
 12. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998;121(4):561–79.
 13. Halligan PW, Fink GR, Marshall JC, Vallar G. Spatial cognition: evidence from visual neglect. *Trends Cogn Sci*. 2003;7(3):125–33.
 14. Fancellu R, Paridi D, Tomasello C, Panzeri M, Castaldo A, Genitrini S, et al. Longitudinal study of cognitive and psychiatric functions in spinocerebellar ataxia types 1 and 2. *J Neurol*. 2013;260(12):3134–43. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7138-1>.
 15. Slapik M, Kronemer SI, Morgan O, Bloes R, Lieberman S, Mandel J, et al. Visuospatial organization and recall in cerebellar ataxia. *Cerebellum*. 2018;18:33–46. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0948-z>.
 16. Tedesco AM, Chiricozzi FR, Clausi S, Lupo M, Molinari M, Leggio MG. The cerebellar cognitive profile. *Brain*. 2011;134(12):3672–86. <https://doi.org/10.1093/brain/awr266>.
 17. Meadows J, Guarnieri M, Miller K, Haroun R, Kraut M, Carson BS. Type I Chiari malformation: a review of the literature. *Neurosurg Q*. 2001;11(3):220–9.
 18. García M, Lázaro E, López-Paz JF, Martínez O, Pérez M, Berrocoso S, et al. Cognitive functioning in Chiari malformation type I without posterior fossa surgery. *Cerebellum*. 2018a;17(5):564–74. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0940-7>.
 19. García M, Amayra I, Lázaro E, López-Paz JF, Martínez O, Pérez M, et al. Comparison between decompressed and non-decompressed Chiari malformation type I patients: a neuropsychological study. *Neuropsychologia*. 2018b;121:135–43. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.11.002>.
 20. Kumar M, Rathore RK, Srivastava A, Yadav SK, Behari S, Gupta RK. Correlation of diffusion tensor imaging metrics with neurocognitive function in Chiari I malformation. *World Neurosurg*. 2011;76(1–2):189–94. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.02.022>.
 21. Klein R, Hopewell CA, Oien M. Chiari malformation type I: a neuropsychological case study. *Mil Med*. 2014;179(6):712–8. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-13-00227>.
 22. Grosso S, Scattolini R, Paolo G, Di Bartolo RM, Morgese G, Balestri P. Association of Chiari I malformation, mental retardation, speech delay, and epilepsy: a specific disorder? *Neurosurgery*. 2001;49(5):1099–104.
 23. Haapanen ML. CHERI: time to identify the syndrome? *J Craniofac Surg*. 2007;18(2):369–73. <https://doi.org/10.1097/scs.0b013e3180336075>.
 24. Lacy M, DeDios-Stern S, Fredrickson S, Parikh S, Nader T, Frim DM. Prevalence of psychiatric diagnoses in pediatric Chiari malformation type 1. *Pediatr Neurosurg*. 2018;53:371–8. <https://doi.org/10.1159/000488460>.
 25. Lázaro E, García M, Amayra I, López-Paz JF, Martínez O, Pérez M, et al. Anxiety and depression in Chiari malformation. *J Integr Neurosci*. 2018;17(4):343–8. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2018.04.0414>.
 26. Mestres O, Poca MA, Solana E, Radoi A, Quintana M, Force E, et al. Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con una malformación de Chiari tipo I. Estudio piloto en una cohorte de 67 pacientes. *Rev Neurol*. 2012;55(3):148–56.
 27. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol*. 2011;93(3):385–404. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.002>.
 28. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale, fourth edition. WAIS-iv. San Antonio: Pearson; 2008.
 29. Wechsler D. WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Madrid: NCS Pearson; 2012.
 30. Benton AL, Sivan AB, Hamsher KS, Varney NR, Spreen O. Contributions to neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 1994.
 31. Peña-Casanova J, Quintana-Aparicio M, Quiñones-Úbeda S, Aguilar M, Molinuevo JL, Serradell M, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24(4):355–70. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp040>.
 32. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Arch Psychol*. 1941;28:286–340.
 33. Rey A. Test de Copia de una Figura Compleja. Madrid: TEA Ediciones; 1980.
 34. Nelson HE, O'Connell A. Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex*. 1978;14:234–44.
 35. Del Ser T, González-Montalvo JJ, Martínez-Espinosa S, Delgado-Villalpalos C, Bermejo F. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the word accentuation test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn*. 1997;33(3):343–56. <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0877>.
 36. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70.
 37. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(3):277–83.

38. Jacobson GP, Ramadan NM, Aggarwal SK, Newman CW. The Henry Ford Hospital headache disability inventory (HDI). *Neurology*. 1994;44(5):837–42.
39. Rodríguez L, Cano FJ, Blanco A. Conductas de dolor y discapacidad en migrañas y cefaleas tensionales. Adaptación española del Pain Behavior Questionnaire (PBQ) y del Headache Disability Inventory (HDI). *Análisis y Modificación de Conducta*. 2000;26(109):739–62.
40. Vernon H, Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *J Manip Physiol Ther*. 1991;14(7):409–15.
41. Andrade JA, Delgado AD, Almécija R. Validation of the Spanish version of the Neck Disability Index. *Spine*. 2010;35(4):114–8. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181afea5d>.
42. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain questionnaire. *Physiotherapy*. 1980;66(8):271–3.
43. Flórez MT, García MA, García F, Armenteros J, Álvarez A, Martínez MD. Adaptación transcultural a la población española de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación*. 1995;29:138–45.
44. Sokolovsky N, Cook A, Hunt H, Giunti P, Cipolotti L. A preliminary characterisation of cognition and social cognition in spinocerebellar ataxia types 2, 1, and 7. *Behav Neurol*. 2010;23(1–2):17–29. <https://doi.org/10.3233/BEN-2010-0270>.
45. Molinari M, Leggio MG, Solida A, Ciorra R, Misciagna S, Silveri MC, et al. Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain*. 1997;120:1753–62.
46. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment* (5th Edition). New York: Oxford University Press, Inc.; 2012.
47. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum*. 2014;13(1):151–77. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>.
48. Baumann O, Borra RJ, Bower JM, Cullen KE, Habas C, Ivry RB, et al. Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. *Cerebellum*. 2015;14(2):197–220. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0627-7>.
49. Fink GR, Marshall JC, Shah NJ, Weiss PH, Halligan PW, Grosse-Ruyken M, et al. Line bisection judgments implicate right parietal cortex and cerebellum as assessed by fMRI. *Neurology*. 2000;54(6):1324–31. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.6.1324>.
50. Stoodley CJ, MacMore JP, Makris N, Sherman JC, Schmahmann JD. Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. *NeuroImage Clin*. 2016;12:765–75. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.013>.
51. Ramnani N. Frontal lobe and posterior parietal contributions to the cortico-cerebellar system. *Cerebellum*. 2012;11(2):366–83. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0272-3>.
52. Marek S, Siegel JS, Gordon EM, Raut RV, Gratton C, Newbold DJ, et al. Spatial and temporal organization of the individual human cerebellum. *Neuron*. 2018;100(4):977–93. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.010>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Artículo IV



Social Cognition in Chiari Malformation Type I: a Preliminary Characterization

Maitane García¹ · Imanol Amayra¹ · Juan Francisco López-Paz¹ · Oscar Martínez¹ · Esther Lázaro¹ · Manuel Pérez¹ · Sarah Berrocoso¹ · Mohammad Al-Rashaida¹ · Jon Infante^{2,3}

Published online: 11 February 2020

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

Chiari malformation type I (CM-I) is a neurological disorder in which cerebellar tonsils are herniated through the foramen magnum into the spinal canal. A wide spectrum of cognitive deficits underlying this pathology has been reported, but the literature about social cognition is insufficient. Clinical research has pointed out the cerebellar role in Theory of Mind (ToM), indicating that there are several disorders with cerebellar pathology that reveal a poorer performance in social cognition tasks. The main purpose of this study is to compare the performance on ToM tasks between CM-I patients and healthy controls. The protocol includes Faux Pas test, Happé's Strange Stories test, Ice-Cream Van task, the FEEL test, and the Word Accentuation Test. In order to eliminate the possible influence of covariables, physical pain and anxious-depressive symptomatology have been controlled for. According to the results, CM-I patients performed worse than matched healthy controls on ToM tasks, except for facial emotion recognition. These differences remained even after controlling for the neuropsychiatric variables and physical pain. Thus, it can be suggested that patients with CM-I are impaired in their social skills related to their performance on ToM tasks. These findings can be considered to be a preliminary approach to the specific study of social cognition in relation to CM-I since it is similar to other cerebellar pathologies and to previous literature on the cerebellum's role in social cognition.

Keywords Chiari malformation type I · Cerebellum · Social cognition · Theory of Mind

Introduction

Social cognition is a human competence that allows social behaviour to be understood and adjusted, based on complex mental processes [1]. This domain encompasses Theory of Mind (ToM), which is the ability to understand and interpret others' behaviour, including their knowledge, intentions, and beliefs [2]. As can be inferred from this definition, ToM is a

complex construct that includes different aspects and levels of difficulty. Following the classification by Tirapu et al. [3], these levels follow a certain order, namely (i) facial recognition of emotional expressions, (ii) first- and second-order beliefs, (iii) metaphorical communications and strange stories, (iv) faux pas, and (v) empathy and moral judgement [3].

Different cortical areas have been shown to be involved in ToM, which play a role in each of the aforementioned levels, depending on whether the mental representation refers to one's own states or others' [4]. Both the amygdala and the frontal cortex (mainly the prefrontal area) have a key function in the facial recognition of emotions. The medial frontal and temporoparietal regions have a greater involvement in tasks related to the attribution of mental states [3]. In recent decades, there has been an increasing interest in the role of the cerebellum in social cognition, and it has been assumed that cerebral regions are not the only ones involved in this ability [5–7]. Hoche et al. [1] conducted a study about cerebellar contribution to social cognition. These authors pointed out that the cerebellum has connections to all the cortical areas involved either via thalamic or via pontine fibre projections. In addition,

✉ Maitane García
maitane.garciamartin@deusto.es

¹ Neuro-e-Motion Research Team, Faculty of Psychology and Education, University of Deusto, Av. Universidades, 24, 48007 Bilbao, Spain

² Neurology Service, University Hospital Marqués de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas-CIBERNED, Santander, Spain

³ Centro de Investigación en red De Enfermedades Neurodegenerativas-CIBERNED, Madrid, Spain

the cerebellar vermis has been identified as part of the limbic system connected to areas that include the amygdala, the septum, and the hippocampus. Van Overwalle and Mariën [7] analysed different neuroimaging studies and identified cerebellar activity during mentalizing or ToM. They also showed how this activity is connected to the cortical network responsible for these processes.

In addition to functional imaging studies [8], this ability can be impaired in the ‘cerebellar cognitive affective syndrome’ (CCAS), also known as Schmahmann’s syndrome [9]. The CCAS has been considered one of the turning points in the description of the cerebellar role [10]. According to Schmahmann and Sherman [10], patients affected by cerebellar disorders present deficits in executive functioning, spatial cognition, and language and also manifest behavioural affective changes. This set of symptoms was grouped into five domains, which include attentional control, emotional control, autism spectrum, psychosis spectrum, and social skills [11]. Considering some of the symptoms described, such as lack of empathy and difficulty with social cues and interactions, it is reasonable to assume that people with cerebellar pathologies would have poorer performance on tasks that involve ToM.

Several studies with ataxia patients have addressed this view. Research on social cognition using emotion attribution and ToM tasks has found poor performance among patients with cerebellar disorders, including spinocerebellar ataxia [12, 13]. In another study, researchers also recorded poorer recognition of facial emotions among patients with spinocerebellar ataxia [14]. The recognition of facial emotions has also been tested and found to be poor among patients with Friedreich ataxia [15].

Social cognition has been studied in patients with ataxia, however, being scarce in patients with Chiari malformation type I (CM-I). CM-I is a syndrome characterized by the descent of the cerebellar tonsils below the foramen magnum, with the consequent compression of the craniocervical region [16]. While the physical symptoms associated with CM-I have been extensively studied, research on the cognitive functions of CM-I patients is still scarce [17]. To our knowledge, only two studies have examined ToM by using tasks involving the attribution of intention and facial recognition of emotions in this pathology [18, 19]. The results showed that a group with CM-I (both those who had undergone decompressive surgery and those with no surgery) had poorer performance on a task involving the attribution of intention, compared to healthy controls. However, the authors found no differences in performance between both groups on facial recognition of emotions [19]. In contrast with these findings, Houston et al. [20] referred slower response times on an emotional expression identification task in a CM-I group compared to healthy controls.

The aim of this study is to make a more thorough evaluation of social cognition in patients with CM-I, given the lack of literature in the social domain. The objective is to study the

performance of CM-I patients at different levels of ToM and to compare it with a homogeneous healthy control group. Headache and physical pain, as well as anxious-depressive symptomatology, are common symptoms associated with CM-I patients. As these variables could have an effect on cognitive performance, they have been included in the assessment and controlled for through statistical analyses [21, 22].

Method

Participants

Between 2017 and 2018, 26 patients with a congenital diagnosis of CM-I were recruited through the neurology service of the Marqués de Valdecilla University Hospital (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, HUMV) and the Chiari and Syringomyelia Association of the Principality of Asturias (Asociación Chiari y Siringomielia del Principado de Asturias, ChySPA). The 26 members of the control group were matched by gender, age, and years of education, resulting in a group that was homogeneous in all three criteria. Both the sociodemographic data and the clinical and symptomatic characteristics of the sample are shown in Table 1.

The inclusion criteria were as follows: (a) adults (older than 18 years), (b) having Spanish as the primary language of communication and being a resident in Spain, (c) having been diagnosed with CM-I (Q07.0) based on a magnetic resonance scan examined, and (d) in the case of decompressed patients, having had surgery at least 12 months before. Exclusion criteria were the following: (a) having been diagnosed with a neurological, psychological, or psychiatric condition other than CM-I; (b) being illiterate; and (c) having a sensory deficit that prevented the test protocol from being carried out. The criteria were applied equally to both groups, except for those related to the diagnosis of CM-I for the control group. It was ensured that the participants were not under pharmacological treatment that might potentially influence their cognitive performance.

The study was approved by the Ethics Committee of the University of Deusto and carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. An informed consent form was obtained from all the participants involved in the study prior to the assessments.

Tests

After a brief interview for the collection of sociodemographic and clinical information, the neurocognitive and social cognition tests were administered. They had good psychometric properties and were adapted for a Spanish population.

Table 1 Clinical and sociodemographic characteristics of the sample

	Clinical group <i>M</i> (SD) <i>n</i> (%)	Control group <i>M</i> (SD) <i>n</i> (%)	<i>U/χ</i> ²	<i>p</i> value
Sociodemographic data				
Gender			0	1
Females	22 (84.6%)	22 (84.6%)		
Males	4 (15.4%)	4 (15.4%)		
Age	47.15 (14.61)	46.42 (13.53)	317.50	0.707
Years of education	13.50 (2.80)	14.62 (2.73)	247.00	0.090
Diagnosis data				
Age at diagnosis (year)	36.58 (13.16)			
Age of onset (year)	31.35 (14.71)			
Diagnosis delay (year)	5.23 (8.09)			
Disease duration (year)	10.81 (8.19)			
PFD	8 (30.8%)			
Non-PFD	18 (69.2%)			
Time elapsed from surgery (month)	88.13 (56.80)			
Tonsillar descend (mm)	7.74 (3.95)			
Symptomatology				
Headache	25 (96.2%)			
Neck pain	23 (88.5%)			
Pain at upper limbs	16 (61.5%)			
Pain at lower limbs	12 (46.2%)			
Dizziness	22 (84.6%)			
Instability	16 (61.5%)			
Fatigue	13 (50%)			
Visual alterations	15 (57.7%)			
Hearing alterations	19 (73.1%)			
Swallowing problems	9 (34.6%)			
Sphincter problems	4 (15.4%)			
Sleeping disturbances	13 (50%)			
Cognitive subjective dysfunctions	20 (76.9%)			
Sensory loss	13 (50%)			
Temperature sensitivity	11 (42.3%)			
Pain sensitivity	7 (26.9%)			
Muscle stiffness	17 (65.4%)			
Muscle weakness	20 (76.9%)			

Note: The included symptomatology has been collected from Chiari patients' reports
PFD posterior fossa decompression

ToM and Cognitive Tasks

Faux Pas Test [23] (Spanish Version [24]) This is a test to assess social cognition in which the subject must infer whether the characters in ten short stories make a faux pas or not. Five of these stories contain faux pas, and the remaining five do not. A shorter form than the original test was used, and therefore, the total score ranged from 0 to 40 for the stories (faux pas and control). In addition, there

were questions testing for factual comprehension, with a total score ranging between 0 and 20.

Happé's Strange Stories Test [25] (Spanish Version [26]) This is a test that evaluates ToM, based on attribution of intention to others. It consists of a total of eight short stories (white lie, double bluff, persuasion, and misunderstanding) in which the characters say something that should not be understood literally. The subject's task is to give an explanation about the

character's reaction, inferring its meaning from the context. The total score ranges from 0 to 16.

Ice-Cream Van Task [27] (Spanish Version [28]) This is a test that evaluates the ability to make a second-order inference. The subject's task is to answer a question about the story in relation to the mental state of one of the characters. The subject scores 0 if the answer is incorrect, and 1 if the answer is correct.

Facially Expressed Emotion Labelling (FEEL) Test [29] (Spanish Version [30]) This is a computer-administered test for facial recognition of static emotional expressions. The subject's task is to select the emotion (happiness, sadness, anger, fear, disgust, and surprise) that they believe are reflected in each of the 42 multi-ethnic faces that are presented. The test provides the correct identification of the stimuli together with the response time. The total score ranges from 0 to 42.

Word Accentuation Test (WAT) [31] (Spanish Version [32]) This test assesses premorbid intelligence. The subject must read aloud a list of 30 words with the correct accentuation. The total score ranges from 0 to 30.

Psychopathological and Physical Status

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [33] (Spanish Version [34]) This questionnaire assesses the presence of symptoms related to anxiety and depression. It consists of 14 items, divided into two subscales, which are scored between 0 and 3 each, resulting in a total maximum score of 42.

Headache Disability Inventory (HDI) [35] (Spanish Version [36]) This instrument assesses the subjective perception of the negative influence caused by headaches. It consists of 25 items, and its score ranges from 0 to 100.

Neck Disability Index [37] (Spanish Version [38]) This questionnaire evaluates the self-perception of cervical pain and the consequences that it has for daily activities. This consists of a total of ten items, and their total score ranges from 0 to 50.

Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (OLBPQ) [39] (Spanish Version [40]) This instrument assesses the negative influence of lower back pain on the carrying out of day-to-day activities. It consists of ten items, and its global score ranges from 0 to 50.

Procedure

Recruitment through HUMV and ChySPA began by contacting the organizations via e-mail and face-to-face meetings. After explaining the objective and the methodology of

the project, people who were interested and who fulfilled the inclusion criteria were given individual appointments to conduct the tests. The control group was recruited from adult volunteers who knew about the project and were interested in participating. All the test sessions were carried out under similar environmental conditions for both groups and were led by a neuropsychologist. Their approximate duration was 1 h and 15 min, starting with the sociodemographic interview, followed by the pencil-and-paper tests, and finally, the computerized test. The sessions ended with self-administered questionnaires. The participants were required to sign an informed consent form prior to any test.

Data Analysis

The statistical analyses were carried out using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) statistical programme version 25.0. Previous to the analyses, raw scores were converted into *z* scores.

The comparison between groups was analysed by using the Mann-Whitney *U* test for quantitative variables and a chi-squared test for categorical variables. As a measure of effect size, the Pearson correlation coefficient (*r*) and Kramer's *V* (*V*) were calculated as necessary.

The possible effect of the psychopathological variables on the performance on the social cognition tests was controlled for using multivariate covariance analysis (MANCOVA). Partial eta squared (η^2_p) was used to determine the effect size. A multiple regression analysis was carried out to examine the influence of clinical variables on the subjects' performance on ToM tasks and verify if they acted as predictors of performance. The relationship between these variables was assessed using the Spearman's Rho measure. Significance was set at a *p* value of 0.05.

Results

The sociodemographic data of the participants are shown in Table 1. The clinical group and the control group were homogenous in terms of gender (*p* = 1), age (*p* = 0.707), and years of education (*p* = 0.090).

The data obtained by each group on the ToM tasks are shown in Table 2. The findings indicated poorer performance by the group with CM-I compared to the healthy controls in the Ice-Cream Van task and in the Happé's Strange Stories test. In the Faux Pas test, the clinical group's performance was poorer in the stories that contained a social situation in which one of the characters makes a faux pas, but not in the control stories or in the comprehension questions. In the FEEL test, it was found that the group with CM-I performed worse on the total accuracy score and for the sadness emotion in particular, but their average response time did not differ from

Table 2 Comparison between patient and controls' performance on ToM and cognitive tasks and their psychopathological and physical status

	Clinical group <i>M</i> (SD) ^a <i>n</i> (%)	Control group <i>M</i> (SD) <i>n</i> (%)	<i>U</i> / χ^2	<i>p</i> value	Effect size <i>r</i> / <i>V</i>
ToM and cognitive tasks					
Ice-Cream Van task				<0.001***	0.503
Correct answer	5 (19.2%)	18 (69.2%)	13.18		
Incorrect answer	21 (80.8%)	8 (30.8%)			
Happé's Strange Stories	12.46 (2.16)	14.46 (1.36)	129.0	<0.001***	0.48
Faux Pas test					
Faux pas stories	19.92 (8.31)	26.96 (4.90)	162.0	0.001**	0.46
Control stories	9.77 (0.65)	9.92 (0.39)	312.0	ns	—
Stories total score	29.69 (8.10)	36.88 (5.16)	144.0	<0.001***	0.47
Faux pas comprehension questions	9.92 (0.27)	9.96 (0.20)	325.0	ns	—
Control comprehension questions	10.0 (0.0)	10.0 (0.0)	325.0	ns	—
Comprehension questions total score	19.92 (0.27)	19.96 (0.20)	325.0	ns	—
FEEL test					
Total accuracy score	34.69 (4.98)	37.68 (3.35)	200.5	0.018*	0.33
Fear	4.73 (1.85)	5.44 (1.64)	246.0	ns	—
Happiness	6.65 (0.63)	6.92 (0.28)	261.5	ns	—
Surprise	6.46 (0.81)	6.64 (0.70)	282.5	ns	—
Disgust	5.42 (1.03)	5.68 (1.41)	269.5	ns	—
Sadness	5.08 (1.88)	6.16 (1.41)	211.0	0.024*	0.31
Anger	6.35 (1.30)	6.84 (0.37)	256.5	ns	—
Total reaction time score	2550.76 (1068.26)	2490.52 (1270.56)	294.0	ns	—
Fear	2982.78 (1065.93)	2795.46 (1379.10)	268.0	ns	—
Happiness	1755.75 (884.72)	1892.98 (1014.30)	300.0	ns	—
Surprise	2467.85 (1377.44)	2275.81 (1393.69)	282.0	ns	—
Disgust	2873.78 (1787.85)	2957.61 (1743.49)	322.0	ns	—
Sadness	2758.48 (1269.38)	2669.39 (1655.34)	283.0	ns	—
Anger	2465.90 (1400.26)	2351.85 (1657.78)	275.0	ns	—
WAT	26.54 (1.70)	26.92 (2.08)	283.5	ns	—
Psychopathological and physical status					
HADS					
Total score	17.08 (8.04)	10.12 (6.33)	152.50	0.001**	0.43
Anxiety	10.81 (4.79)	7.08 (3.53)	177.50	0.003**	0.41
Depression	6.27 (3.82)	3.04 (3.12)	164.00	0.001**	0.42
HDI					
Total score	45.88 (25.71)	0.08 (0.39)	0.00	<0.001***	0.78
Functional	25.19 (12.62)	0.08 (0.39)	0.00	<0.001***	0.81
Emotional	20.69 (13.86)	0.00 (0.00)	26.00	<0.001***	0.73
Frequency	2.31 (0.74)	1.15 (0.46)	84.0	<0.001***	0.69
Intensity	2.0 (0.57)	1.12 (0.33)	85.0	<0.001***	0.69
NDI	17.12 (9.01)	1.65 (2.86)	19.00	<0.001***	0.76
OLBPDQ	11.31 (7.17)	2.85 (6.71)	89.00	<0.001***	0.52

FEEL Facially Expressed Emotion Labelling test, *WAT* Word Accentuation Test, *HADS* Hospital Anxiety and Depression Scale, *HDI* Headache Disability Index, *NDI* Neck Disability Index, *OLBPDQ* Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire, *U* Mann-Whitney *U* test, χ^2 chi-squared test, *r* Pearson's correlation coefficient, *V* Kramer's *V*

p* < .05; *p* < .01; ****p* < .001

^a Data are shown in raw scores

that of the healthy control group. The WAT showed no differences between both groups with respect to their level of premorbid intelligence.

Regarding the psychopathological and physical state, Table 2 shows differences between both groups. The group with CM-I scored higher than the control group on anxious-depressive state and perceived physical pain (headache, cervical, and lumbar), indicating the greater prevalence of these symptoms. Considering these findings, additional analyses were performed. First, the presence of anxious-depressive symptomatology was included as a covariate in a MANCOVA analysis to control for its effect, thus eliminating its possible influence on the groups' performance on ToM tasks. The results showed that the differences remained significant for the Ice-Cream Van task ($F = 11.70$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.200$), the Happé's Strange Stories test ($F = 13.37$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.221$), and the Faux Pas test ($F = 13.84$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.227$). For the FEEL test, the differences between groups were eliminated once the effect of the anxiety-depressive symptomatology was controlled for ($F = 3.22$, $p = 0.079$).

Second, a multiple regression analysis was carried out to determine the influence of the clinical variables on the tests that showed group differences after the MANCOVA analysis. The potential predictors included in the model were millimetres of tonsillar ectopia, surgical status, years of diagnosis, reported age at which the symptoms began, and physical pain perceived in the three reported levels assessed (headache, cervical, and lumbar). The model was not significant for the Ice-Cream Van test ($F = 0.84$, $R^2 = 0.247$, $p = 0.567$), the Happé's Strange Stories test ($F = 0.43$, $R^2 = 0.143$, $p = 0.870$), nor for the Faux Pas test ($F = 0.62$, $R^2 = 0.195$, $p = 0.730$). Therefore, the performance of the participants in the tests was not influenced by the clinical variables included in the model.

Finally, in order to analyse whether millimetres of ectopia and perceived physical pain were related, the correlation between both variables was analysed. No correlation was found between these variables in any of the pain levels studied: headache ($r_s = -0.414$, $p = 0.111$), cervical ($r_s = -0.084$, $p = 0.758$), and lumbar ($r_s = 0.041$, $p = 0.879$).

Discussion

The main objective in this study was to compare the performance on different social cognition tasks between a group of 26 adults with CM-I and 26 matched healthy controls. The first comparative analysis showed that the group with CM-I scored lower than the control group on the ToM tasks, but not on the premorbid intelligence level test. Likewise, the clinical group obtained higher scores on anxious-depressive symptomatology and physical pain. Since these differences were

statistically significant, the effect of the presence of anxious-depressive symptomatology on the performance of ToM tasks was controlled for. The differences remained for the Ice-Cream Van test, the Happé's Strange Stories test, and the Faux Pas test, while differences in facial recognition of emotions were eliminated. Clinical variables such as diagnostic characteristics and perceived physical pain did not influence the participants' performance.

Our results are consistent with the previous literature on CM-I [18, 19]. These studies suggested that people diagnosed with CM-I have poorer performance on the Happé's Strange Stories test, which is a task that requires the use of non-literal meaning and attribution of intention. According to ToM classifications [3], this test requires one of the highest levels of ToM complexity. Likewise, the results on facial recognition of emotions were replicated, and no differences were found regarding response accuracy between individuals with CM-I and healthy controls [18–20]. In this regard, Oakley et al. [41] have suggested that the recognition of emotions and the inference of mental states, that is, the main function of ToM, could be supported by different underlying cognitive processes and neural mechanisms. This might be an answer to the question why performance on ToM tasks and recognition of emotion tasks differs in CM-I and in other clinical populations.

Given the lack of studies evaluating ToM in the CM-I population, our results might also be of relevance for other cerebellar pathologies. It has been observed that social cognition performance in ataxia patients was poorer than that of control subjects. Previous research has found a potential deficit in patients with spinocerebellar ataxia type 1 to interpret another person's mental state, but not in their understanding of the factual situation [13], which coincides with our study. The results obtained in the Faux Pas test suggest that the deficit lies in the social interpretation of the faux pas and was not related to text comprehension. The control questions that assessed this aspect did not show any differences between CM-I patients and healthy controls, so they had no problem in understanding the stories.

The results also agree with the findings by Hoche et al. [1] who reported a deficit in the attribution of emotions in patients with cerebellar pathologies compared to healthy controls, independently of whether the damage was located in the cerebellum or whether a more complex cortical degeneration is involved. According to Hoche et al. [1], this deficit is accentuated when identifying positive or negative emotions, but not neutral expressions, which led them to suggest that cerebellar anomaly and damage in a cerebral limbic structure could be similar. The results obtained in the emotional facial recognition task differ from those reported in studies on patients with spinocerebellar ataxia, showing an emotional deficit in facial recognition compared to healthy controls [14].

The most plausible explanation for the present findings is a cortico-cerebellar disconnection, developed in concepts such as the ‘dysmetria of thought’ and ‘universal cerebellar trans-form’ [42]. In line with this, the study by Olivito et al. [43] is worth noting as it compared the functional connectivity between a sample of adult patients diagnosed with autism spectrum disorder and healthy controls. Regarding this pathology, which has a marked cerebellar component, they found reduced connectivity between the left dentate nucleus and cortical regions involved in the processing of ToM (medial frontal, posterior temporal, and parietal). Both the temporoparietal junction and the medial frontal region are the two largest cerebellar afferent cortical areas. These authors also found overconnectivity between the left dentate nucleus and bilateral cerebellar areas. Another interesting finding was the reduced functional connectivity between the dentate nucleus and the default mode network, which has a marked role in the interpretation and inference of the intentions and beliefs of others, that is, in mentalizing [44]. Mentalizing was also suggested in the study by Buckner et al. [45], which highlighted the importance of connectivity between the cerebellum and the brain regions that comprise the default mode network. Studies with diffusion tensor imaging in CM-I have indicated that cortico-cerebellar connectivity can be impaired at the brainstem due to tonsillar ectopia [46], showing microstructural abnormalities that correlate with cognitive deficits [47].

Recently, Leggio and Olivito [48] published an extensive review of cerebellar topography related to emotional and social domains. They considered that the correct functioning of the connection between the cerebellum and the active brain networks in mentalizing was a predictor of successful social interaction. Also, given that social cognition is a very broad construct, they noted that emotional recognition and ToM refer to two distinct aspects: while the first one is based on the identification of visual or auditory characteristics, the second one needs to process contextual information. These have also been the two main aims of the tests described in the present paper. Mar [49] also acknowledged the existence of cortical networks involved in ToM and differentiated those that are activated depending on whether or not ToM tasks are based on the presentation of the stories. The difference lies in the level of text comprehension required in story-based tasks. However, if a deficit was found, the Faux Pas test made it possible to distinguish between problems in language (i.e. factual) versus social comprehension from the scene.

Previous studies have noted that the cerebellum may be part of the mentalizing network, but its role remains unclear. The most consistent hypothesis is based on a modulatory role and support of the brain network. In this way, after receiving input from the brain, the cerebellum determines subsequent behaviour by sending elaborated feedback to the cerebral cortex [6, 8, 50]. According to a novel hypothesis, the cerebellum might be involved in the construction of social action

sequences during mentalizing. Results have confirmed the higher activation of the posterior cerebellum (crus I and crus II) during action sequencing tasks in which mental state attributions are required [51, 52]. Although sequencing has not been assessed in our study, future research should test this hypothesis in CM-I population, testing the cerebellum’s role in the context of social mentalizing.

This paper can be considered as a preliminary approach to the study of ToM in CM-I patients, and the present results are in line with earlier research on other cerebellar pathologies. It provides evidence about the role of the cerebellum in social cognition and, therefore, about how damage in this structure could lead to difficulties in social interaction. Given the great importance of this skill for social behaviour, improvement in social cognition should be included in the therapies for CM-I patients. The present findings and those of earlier studies that showed cognitive deficits could be a step towards a potential new approach in treatments of CM-I.

This study has some methodological limitations. Firstly, the sample size is small and the gender distribution is not balanced, which may compromise the conclusions. However, it is the first study that investigates the performance of a sample of CM-I patients on ToM tasks. The inclusion of the FEEL test could be also considered as a limitation because the assessment is based on the recognition of static facial expressions without dynamic stimuli. The lack of a specific test to assess fatigue could be another limitation. Likewise, one of its main limitations is the lack of neuroimaging data as morphometric parameters to accompany the neuropsychological results. The findings can be justified based on studies conducted on other pathologies, but they must be considered with caution. Another limitation is the source of information because there was no direct access to all medical records and the patients were recruited from two different institutions. These issues, together with a protocol developed with longitudinal measures, will be addressed in future projects.

Conclusions

CM-I patients obtained significantly poorer performance than healthy controls on ToM tasks even after controlling for the effect of anxious-depressive symptomatology. No differences in performance were found in the facial emotion recognition task. The differences between the groups were independent of physical symptomatology and diagnostic characteristics. These findings can be considered as a preliminary approach to the study of ToM in CM-I, and the present results are in line with previous studies about the cerebellum’s role in social cognition. Further research should consider including this domain as part of the assessment and treatments of CM-I.

Acknowledgements We thank ChySPA and all of the participants for their involvement in the study and their effort.

Funding Information This study was funded by a grant from the Education Department of the Basque Government's 'Programa Predoctoral de Formación de Personal Investigador No Doctor' (PRE_2016_1_0099 to Maitane García).

Compliance with Ethical Standards

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

Ethical Approval and Informed Consent All procedures performed in this study were developed in accordance with the ethical standards and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Hoche F, Guell X, Sherman JC, Vangel MG, Schmahmann JD. Cerebellar contribution to social cognition. *Cerebellum*. 2016;15(6):732–43. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0746-9>.
- Van Overwalle F, D'ae T, Mariën P. Social cognition and the cerebellum: a meta-analytic connectivity analysis. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(12):5137–54. <https://doi.org/10.1002/hbm.23002>.
- Tirapu J, Pérez G, Erekatxo M, Pelegrín C. ¿Qué es la teoría de la mente? *Rev Neurol*. 2007;44(8):479–89.
- Abu-Akel A. A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Res Rev*. 2003;43(1):29–40. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00190-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00190-5).
- Clausi S, Olivito G, Lupo M, Siciliano L, Bozzali M, Leggio M. The cerebellar predictions for social interactions: theory of mind abilities in patients with degenerative cerebellar atrophy. *Front Cell Neurosci*. 2019;12(510):1–16. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00510>.
- Van Overwalle F, Baetens K, Mariën P, Vandekerckhove M. Cerebellar areas dedicated to social cognition? A comparison of meta-analytic and connectivity results. *Soc Neurosci*. 2015;10(4):337–44. <https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1005666>.
- Van Overwalle F, Mariën P. Functional connectivity between the cerebrum and cerebellum in social cognition: a multi-study analysis. *Neuroimage*. 2016;124(Pt A):248–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.001>.
- Van Overwalle F, Baetens K, Mariën P, Vandekerckhove M. Social cognition and the cerebellum: a meta-analysis of over 350 fMRI studies. *NeuroImage*. 2014;86:554–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.033>.
- Manto M, Mariën P. Schmahmann's syndrome—identification of the third cornerstone of clinical ataxiology. *Cerebellum Ataxias*. 2015;2(2):1–5. <https://doi.org/10.1186/s40673-015-0023-1>.
- Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998;121(4):561–79.
- Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum—insights from the clinic. *Cerebellum*. 2007;6(3):254–67. <https://doi.org/10.1080/14734220701490995>.
- Garrard P, Martin NH, Giunti P, Cipolotti L. Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia. *J Neurol*. 2008;255(3):398–405. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0680-6>.
- Sokolovsky N, Cook A, Hunt H, Giunti P, Cipolotti L. A preliminary characterization of cognition and social cognition in spinocerebellar ataxia types 2, 1 and 7. *Behav Neurol*. 2010;23(1–2):17–29. <https://doi.org/10.3233/BEN-2010-0270>.
- D'Agata F, Caroppo P, Baudino B, Caglio M, Croce M, Bergui M, et al. The recognition of facial emotions in spinocerebellar ataxia patients. *Cerebellum*. 2011;10(3):600–10. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0276-z>.
- Costabile T, Capretti V, Abate F, Liguori A, Paciello F, Pane C, et al. Emotion recognition and psychological comorbidity in Friedreich's ataxia. *Cerebellum*. 2018;17(3):336–45. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0918-5>.
- Tubbs RS, Oakes WJ. Introduction and classification of the Chiari malformations. In: Tubbs RS, Oakes WJ, editors. *The Chiari malformations*; 2013. p. 1–3. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_2.
- Rogers JM, Savage G, Stoodley MA. A systematic review of cognition in Chiari I malformation. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(2):176–87. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9368-6>.
- García M, Lázaro E, López-Paz JF, Martínez O, Pérez M, Berrocoso S, et al. Cognitive functioning in Chiari malformation type I without posterior fossa surgery. *Cerebellum*. 2018a;17(5):564–74. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0940-7>.
- García M, Amayra I, Lázaro E, López-Paz JF, Martínez O, Pérez M, et al. Comparison between decompressed and non-decompressed Chiari malformation type I patients: a neuropsychological study. *Neuropsychologia*. 2018b;121:135–43. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.11.002>.
- Houston JR, Hughes ML, Lien MC, Martin BA, Loth F, Luciano MG, et al. An electrophysiological study of cognitive and emotion processing in type I Chiari malformation. *Cerebellum*. 2018;17(4):404–18. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0923-8>.
- García, M.A., Allen, P.A., Li, X., Houston, J.R., Loth, F., Labuda, R., & Delahanty, D.L. (2019). An examination of pain, disability, and the psychological correlates of Chiari malformation pre- and post-surgical correction. *Disabil Health J. Advanced online publication* doi: <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2019.05.004>.
- Lázaro E, García M, Amayra I, López-Paz JF, Martínez O, Pérez M, et al. Anxiety and depression in Chiari malformation. *J Integr Neurosci*. 2018;17(4):343–8. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2018.04.0414>.
- Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci*. 1998;10:640–56.
- Serrano, C. (2018). Faux Pas test (adult)—Español. [Web page] retrieved from http://www.autismresearchcentre.com/arc_tests. Accessed October 2017
- Happé F. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord*. 1994;24:129–54.
- Pousa E (2002) Measurement of theory of mind in healthy adolescents: translation and cultural adaptation of F. Happé's theory of mind stories (1999). (Doctoral thesis, Autonomous University of Barcelona, Spain).
- Perner J, Wimmer H. "John thinks that Mary thinks that...": attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *J Exp Child Psychol*. 1985;39(3):437–71. [https://doi.org/10.1016/0022-0965\(85\)90051-7](https://doi.org/10.1016/0022-0965(85)90051-7).
- Montoya MM, Molina-Cobos FJ. Evaluación de relaciones deícticas y teoría de la mente con una muestra de estudiantes universitarios. *Int J Psychol Psychol Ther*. 2015;15(2):191–203.
- Kessler H, Bayerl P, Deighton RM, Traue HC. Facially expressed emotion labeling (FEEL): PC-gestützter test zur emotionserkennung. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin*. 2002;23(3):297–306.
- Lázaro E, Amayra I, López-Paz JF, Martínez O, Pérez M, Berrocoso S, et al. Instrument for assessing the ability to identify emotional facial expressions in healthy children and in children

- with ADHD: the FEEL test. *J Atten Disord*. 2016;1–7. <https://doi.org/10.1177/1087054716682335>.
31. Nelson HE, O'Connell A. Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the new adult reading test. *Cortex*. 1978;14:234–44.
 32. Del Ser T, González-Montalvo JI, Martínez-Espinosa S, Delgado-Villapalos C, Bermejo F. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the word accentuation test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn*. 1997;33(3):343–56. <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0877>.
 33. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70.
 34. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(3):277–83.
 35. Jacobson GP, Ramadan NM, Aggarwal SK, Newman CW. The Henry Ford hospital headache disability inventory (HDI). *Neurology*. 1994;44(5):837–42.
 36. Rodríguez L, Cano FJ, Blanco A. Conductas de dolor y discapacidad en migrañas y cefaleas tensionales. Adaptación española del pain behavior questionnaire (PBQ) y del headache disability inventory (HDI). *Análisis y Modificación de Conducta*. 2000;26(109):739–62.
 37. Vernon H, Mior S. The neck disability index: a study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther*. 1991;14(7):409–15.
 38. Andrade JA, Delgado AD, Almécija R. Validation of the Spanish version of the neck disability index. *Spine*. 2010;35(4):114–8. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181afea5d>.
 39. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain questionnaire. *Physiotherapy*. 1980;66(8):271–3.
 40. Flórez MT, García MA, García F, Armenteros J, Álvarez A, Martínez MD. Adaptación transcultural a la población española de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación*. 1995;29:138–45.
 41. Oakley BFM, Brewer R, Bird G, Catmur C. Theory of mind is not theory of emotion: a cautionary note on the reading the mind in the eyes test. *J Abnorm Psychol*. 2016;125(6):818–23. <https://doi.org/10.1037/abn0000182>.
 42. Guell X, Gabrieli JDE, Schmahmann JD. Embodied cognition and the cerebellum: perspectives from the dysmetria of thought and the universal cerebellar transform theories. *Cortex*. 2018;100:140–8. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.005>.
 43. Olivito G, Clausi S, Laghi F, Tedesco AM, Baiocco R, Mastropasqua C, et al. Resting-state functional connectivity changes between dentate nucleus and cortical social brain regions in autism spectrum disorders. *Cerebellum*. 2017;16(2):283–92. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0795-8>.
 44. Laird AR, Fox PM, Eickhoff SB, Turner JA, Ray KI, McKay DR, et al. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J Cogn Neurosci*. 2011;23(12):4022–37. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00077.
 45. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011;106(5):2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>.
 46. Kurtcan S, Alkan A, Yetis H, Tuzu U, Aralasmak A, Toprak H, et al. Diffusion tensor imaging findings of the brainstem in subjects with tonsillar ectopia. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(1):39–45. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0792-9>.
 47. Kumar M, Rathore RK, Srivastava A, Yadav SK, Behari S, Gupta RK. Correlation of diffusion tensor imaging metrics with neurocognitive function in Chiari I malformation. *World Neurosurg*. 2011;76(1–2):189–94. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.02.022>.
 48. Leggio M, Olivito G. Topography of the cerebellum in relation to social brain regions and emotions. *Handb Clin Neurol*. 2018;154: 71–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00005-9>.
 49. Mar RA. The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annu Rev Psychol*. 2011;62:103–34. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120709-145406>.
 50. Van Overwalle F, Heleven E, Ma N, Mariën P. Tell me twice: a multi-study analysis of the functional connectivity between the cerebrum and cerebellum after repeated trait information. *Neuroimage*. 2017;144(Pt a):241–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.046>.
 51. Van Overwalle F, De Coninck S, Heleven E, Perrotta G, Taib NOB, Manto M, et al. The role of the cerebellum in reconstructing social action sequences: a pilot study. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2019;14(5):549–58. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz032>.
 52. Heleven E, van Dun K, Van Overwalle F. The posterior cerebellum is involved in constructing social action sequences: an fMRI study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46962-7>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

VI. Discusión

6. Discusión

Esta tesis tiene como objetivo elaborar una aproximación al perfil neuropsicológico asociado a la MC-I, mejorando así el conocimiento sobre la sintomatología asociada y estableciendo una perspectiva que defienda un abordaje terapéutico interdisciplinar con la inclusión del espectro cognitivo.

El propósito del primer estudio presentado (*Artículo I*) fue la comparación del rendimiento cognitivo entre un grupo clínico con MC-I sin cirugía descompresiva y un grupo homogéneo de controles sanos. Los resultados mostraron un peor desempeño por parte del grupo con MC-I en los siguientes dominios: funcionamiento ejecutivo, fluidez verbal, cognición espacial, denominación, memoria verbal tanto a corto como a largo plazo, velocidad de procesamiento, reconocimiento facial y teoría de la mente. Las diferencias se observaron incluso tras el control estadístico de las variables relativas a la sintomatología ansioso-depresiva y el dolor físico. Aquellas variables en las que el rendimiento intergrupar no mostró diferencias o éstas fueron eliminadas tras controlar la influencia de posibles covariables, fueron el reconocimiento verbal y el reconocimiento facial de emociones. La conclusión principal que se extrae de este trabajo es que la población adulta con MC-I en una condición no quirúrgica podría cursar con un déficit cognitivo generalizado.

Estos hallazgos coinciden con trabajos previos como el de Kumar et al. (2011), quienes destacaron déficits en las funciones ejecutivas, las habilidades visuoespaciales y visuomotoras, así como en la velocidad de procesamiento de un grupo de adultos diagnosticados con MC-I. Igualmente, en un estudio más reciente con una mayor muestra y mixta en cuanto al estatus quirúrgico, Allen et al. (2017) hallaron que la capacidad atencional y la memoria verbal inmediata se veían afectadas en los pacientes con MC-I, cuyos hallazgos en cuanto a un déficit en la atención coinciden con lo que

Houston, Allen, Rogers et al. (2019) encuentran en su trabajo. Pese a que en el primer estudio de esta tesis no se evalúa la atención como dominio cognitivo independiente, se considera una función transversal y los instrumentos de medida empleados son similares a los subtest de la RBANS seleccionados por Houston et al. (2020) como indicadores de desempeño atencional, quienes también hallaron un rendimiento inferior en el grupo con MC-I. En líneas similares, Besteiro y Torres (2018) señalan el funcionamiento ejecutivo, la capacidad inhibitoria y la atención como habilidades afectadas en el grupo con MC-I. Estos autores sugieren que las anomalías cognitivas halladas podrían relacionarse con la conectividad entre el cerebelo y los córtex frontal y prefrontal. A este respecto, O'Reilly et al. (2010) hallaron un vínculo de conectividad funcional entre la amígdala cerebelosa (lóbulo hemisférico IX) y el córtex prefrontal. Asimismo, Lacy et al. (2019) coinciden en señalar un funcionamiento cognitivo afectado en adultos con MC-I sin cirugía, dado que manifestaron un rendimiento significativamente inferior en fluidez verbal, memoria a corto y a largo plazo, y habilidades visuoespaciales. Respecto a las discrepancias entre los resultados del presente estudio y la literatura, destacan en primer lugar el trabajo de Houston, Hughes et al. (2018), quienes hallaron un déficit por parte del grupo clínico con MC-I en el tiempo de respuesta empleado ante una tarea que medía su capacidad de reconocimiento facial de emociones. No obstante, los resultados relativos a la precisión de respuesta son coincidentes, no hallándose diferencias entre afectados por MC-I y controles sanos. La discrepancia en los hallazgos puede deberse al propio instrumento de medida, ya que frente a las tres emociones que valoran estos autores, el presente estudio evalúa seis emociones. A este aspecto se le suma el hecho de que la presentación de estímulos se hace empleando expresiones faciales estáticas, lo cual dificulta concluir si los déficits se deben a problemas en la imaginación mental o al propio reconocimiento ya que, como apuntan algunos estudios, las vías neurales son

distintas cuando las expresiones son dinámicas (Kilts et al., 2003). En segundo lugar, la mayor discrepancia se encuentra con el trabajo de Almotairi et al. (2019), ya que estos autores en un estudio pre-post cirugía concluyen que las funciones cognitivas en los pacientes con MC-I antes de la intervención están preservadas, mostrando un rendimiento óptimo. Dada la falta de información respecto a las características sintomáticas de su muestra y a que su estudio no compara los resultados con un grupo control homogéneo, es difícil establecer hipótesis que justifiquen esta diferencia, aunque puede señalarse el tamaño muestral y las condiciones particulares de los afectados, como destacan los propios autores.

Complementando los resultados de este primer estudio, se desarrolla el segundo trabajo de esta tesis (*Artículo II*) cuyo objetivo principal era comprobar si el estatus quirúrgico podría considerarse un factor de influencia en el rendimiento cognitivo de los afectados por MC-I. A este respecto, se analizaron las diferencias entre un grupo con MC-I sin intervenir, un grupo con MC-I sometidos a cirugía basada en DFP y un grupo control sano homogéneo. Los resultados arrojan una doble conclusión, siendo la primera una confirmación de lo hallado en el primer estudio, ya que se encuentra nuevamente que los afectados por MC-I manifiestan un rendimiento cognitivo generalizado significativamente inferior al de los controles sanos. Respecto a la segunda conclusión, ésta se refiere a que el déficit cognitivo es independiente del estatus quirúrgico del grupo clínico, ya que al ser comparados, ambos tipos de pacientes muestran un perfil cognitivo similar. Los dominios afectados replican los hallazgos del primer estudio, incluso tras el control de las variables clínicas susceptibles de afectar su rendimiento cognitivo. La única excepción se encuentra en la tarea de reconocimiento facial de emociones, puesto que al incluir al grupo con cirugía descompresiva, se encontraron diferencias respecto al grupo control en cuanto a la precisión de respuesta. Esta

discrepancia se atribuye al aumento de tamaño muestral aunque no se plantean más hipótesis explicativas al respecto.

Al contrastar los resultados hallados con la literatura, éstos coinciden con el trabajo de Allen et al. (2017), quienes al comparar la ejecución en las pruebas entre pacientes descomprimidos y aquellos que no lo estaban, no observaron diferencias. Este hallazgo se produjo tanto en lo que respecta al rendimiento en las pruebas cognitivas, el cual fue deficitario, como en la valoración del dolor físico percibido por ambos grupos con MC-I, lo que también concuerda con los resultados de este segundo trabajo publicado y con el estudio de Garcia et al. (2019), en el cual se observó que tanto pacientes descomprimidos como aquellos sin cirugía, presentaban puntuaciones elevadas en los indicadores de síntomas psicológicos. En un estudio previo, Allen et al. (2014) compararon un grupo clínico con MC-I sometido a cirugía y un grupo control sano. En esta ocasión, hallaron que los afectados por MC-I diferían del grupo control en su capacidad de inhibición tras el control de covariables como el estado ansioso-depresivo. No obstante, en un primer análisis también encontraron diferencias intergrupales en cuanto a memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Comparando los resultados de Allen et al. (2014) con los de la segunda publicación que compone esta tesis, extraemos coincidencias en cuanto a que la inhibición es una capacidad alterada en los afectados por MC-I y diferencias en cuanto a la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo, puesto que en el presente trabajo sí se observa un rendimiento inferior. Esta discrepancia podría deberse bien a las limitaciones en el reclutamiento muestral del trabajo de Allen et al. (2014) puesto que no son grupos homogéneos, o bien por la metodología elegida para la evaluación de la memoria de trabajo. En esta segunda publicación se incluye como uno de los indicadores de funcionamiento ejecutivo, considerándose así el dominio cognitivo en conjunto,

mientras que Allen et al. (2014) consideran como indicador de memoria de trabajo una prueba independiente.

Tanto las conclusiones extraídas del primer estudio como del segundo, ponen de manifiesto que la MC-I podría cursar con déficits cognitivos en un amplio espectro de dominios. Pese a que una de las principales limitaciones de ambos trabajos es la falta de datos morfométricos y de técnicas como la DTI, los avances en el estudio de la MC-I expuestos en la literatura permiten considerar algunas hipótesis que justifiquen dichos déficits. La sospecha principal se basa en anomalías localizadas en los circuitos de conectividad cortico-cerebelosa, lo cual tendría una repercusión negativa sobre el funcionamiento cognitivo global. Esta anomalía se daría a nivel microestructural y afectaría al tejido neuronal, y más concretamente a la sustancia blanca (Abeshaus et al., 2012; Eshetu et al., 2014; Kumar et al., 2011). De hecho, Eshetu et al. (2014) otorgan especial relevancia al papel del pedúnculo cerebeloso medio y tal y como se apuntaba previamente en este documento, supone la entrada con mayor aferencia cortical del cerebelo. Asimismo, tanto Krishna et al. (2016) como Kurtcan et al. (2018) argumentan a favor de la existencia de anomalías en la integridad del tejido en la región troncoencefálica, cuya causa principal se basa en la compresión derivada de la herniación amigdalor y un menor espacio de la fosa posterior craneal. En el trabajo de Hughes et al. (2017) hallan igualmente diferencias entre un grupo con MC-I y controles sanos en distintos parámetros a través del empleo de DTI, llegando a las mismas conclusiones sobre las anomalías en la sustancia blanca y relacionándolas con la capacidad atencional, siendo inferior en el grupo clínico. Además de la sustancia blanca, la sustancia gris también ha sido objeto de estudio en la MC-I, hallándose diferencias en cuanto a su volumen respecto a individuos sanos (Akar et al., 2015, 2017; Aydin y Ozoner, 2019). El presente estudio carece de pruebas de neuroimagen que permitan

contrastar estrictamente los resultados con la literatura previa. No obstante, la similitud con la teoría propuesta por Schmahmann y Sherman (1998) al relacionar las patologías cerebelosas con la presencia del SCCA, lleva a sugerir que la MC-I podría ser otra de las enfermedades con las que cursa este síndrome, siendo ya este aspecto señalado en trabajos como el de Kraan (2017). Asimismo, una de las características principales de la MC-I es la compresión cerebelosa que genera, habiéndose convertido así en foco de interés para futuros estudios que relacionen este aspecto con disfunción cerebelosa y sintomatología neuropsiquiátrica (Guell et al., 2020).

A partir del análisis de resultados de los dos primeros estudios que se presentan en esta tesis, en una segunda fase de la investigación se han diseñado dos protocolos diferenciados para valorar la cognición espacial y la cognición social, dando lugar al tercer y cuarto artículos que conforman este documento, respectivamente. En el tercer trabajo publicado (*Artículo III*) el objetivo principal fue comparar el rendimiento en cognición espacial entre un grupo con MC-I, mixto en cuanto a su estatus quirúrgico, y un grupo control sano homogéneo, considerando la cognición espacial la capacidad que, mediante distintos sistemas y correlatos, permite la localización e integración de elementos visuales (Halligan et al., 2003). Dado que tanto en el primer estudio como en el segundo se ha observado un déficit en la organización visuoespacial del grupo clínico, y que un solo instrumento de medida no es suficiente para establecer conclusiones firmes al respecto, este tercer trabajo evalúa el razonamiento visuoespacial a través de un protocolo de pruebas más amplio y específico. A través del modelo de copia en la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, se observó una desorganización visuoespacial y visuoespacial (Fig.2, *Artículo I*), un fenómeno coincidente con el SCCA (Schmahmann y Sherman, 1998), y por ello, se propuso definir el perfil de los déficits asociados al dominio de la cognición espacial en la MC-I. Las conclusiones

extraídas del tercer artículo presentado sugieren que el déficit principal reside en la capacidad de razonamiento perceptual sin demanda motora, manifestado en tareas que requieren la integración y manipulación mental de elementos visuales. Tras el control estadístico de las variables clínicas y las relativas al curso de la patología, las diferencias halladas ante las tareas motoras desaparecen. Considerando los resultados del primer y segundo artículos de esta tesis, las diferencias intergrupales en cuanto a la precisión de copia y la memoria visual en la Figura Compleja de Rey-Osterrieth no se mantienen pero sigue observándose una marcada desorganización visuoespacial al analizar el modelo de copia.

Comparativamente a otros estudios de investigación, las conclusiones son similares ya que también se observan déficits en las habilidades visuoespaciales asociados a la MC-I (Del Casale et al., 2012; Kumar et al., 2011). De hecho, un estudio en el que compararon un grupo de pacientes con MC-I y controles sanos a través de IRMf en reposo, reveló una conectividad funcional intrínseca superior por parte del grupo control frente al grupo clínico entre los lóbulos cerebelosos IX/X y el giro supramarginal derecho, implicado en el razonamiento visuoespacial y la orientación espacial, lo cual podría explicar los déficits en tareas visuoespaciales que manifiestan los pacientes con MC-I (Hughes et al., 2019). Junto a estos trabajos, y pese a las diferencias intrínsecas, otras patologías cerebelosas como la ataxia manifiesta déficits coherentes con el perfil hallado en el grupo con MC-I, siendo la organización y la memoria visuoespacial las capacidades más afectadas (Slapik et al., 2018).

La hipótesis principal atribuye una conectividad cortico-cerebelosa deficitaria, considerando la red frontoparietal, la cual está altamente implicada en la cognición espacial, como una de las regiones con más vías conectoras y con mayor representación cerebelosa (Marek et al., 2018; Ramnani, 2012). Asimismo, las dificultades en la

secuenciación y en la planificación se consideran un déficit transversal causante de la marcada desorganización (Molinari et al., 2004; Molinari y Leggio, 2007; Tedesco et al., 2011). La imagería mental, la cual tiene una representación funcional significativa en el cerebelo (Tagaris et al., 1998), permite la visualización y manipulación de elementos y, además, es lo que los investigadores coinciden en señalar como el componente más afectado en una patología cerebelosa (D'Angelo y Casali, 2013), siendo este aspecto coherente con lo hallado en este tercer trabajo. Dado que en las tareas que requieren manipulación motora el rendimiento visuoespacial se iguala al de los controles sanos, es posible sugerir que el ejercicio motor pueda servir como mecanismo compensatorio. El cerebelo jugaría así un papel fundamental en el desarrollo de estrategias ante las distintas tareas, lo que sería posible conectándose simultáneamente con el córtex (Baumann et al., 2015; Leggio et al., 1999).

El cuarto artículo que conforma este trabajo (*Artículo IV*) responde a la necesidad de profundizar en el estudio de la cognición social en relación a la MC-I. Analizando los resultados obtenidos en los dos primeros trabajos, se observa que la teoría de la mente es uno de los dominios en los que no solo se halla una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo clínico y el grupo control, sino que considerando el tamaño del efecto, es la mayor diferencia. Los hallazgos reflejan un rendimiento inferior por parte del grupo con MC-I en todos los componentes de la cognición social evaluados (creencia de segundo orden, comprensión de sentidos no literales y meteduras de pata), a excepción del reconocimiento facial de emociones. El trabajo de Houston, Hughes et al. (2018) es el único del cual se tiene conocimiento que valora alguna de estas variables, como el reconocimiento facial de emociones y previamente en este apartado ya se ha expuesto la discusión de resultados a este respecto. En el caso de este dominio, hay discrepancias entre los propios resultados

expuestos en esta tesis, dado que se halla un rendimiento normativo en el estudio I y en el IV, mientras que se encontró un rendimiento inferior en el II. Debido a esta diferencia, es necesario diseñar nuevos protocolos en los que el reconocimiento facial de emociones se evalúe con más pruebas, incluyendo expresiones estáticas y dinámicas, permitiendo establecer así conclusiones más firmes. Tal y como se observa, hay una discrepancia notable entre la habilidad de inferir estados mentales en los otros, en lo cual se basa el concepto de teoría de la mente (Tirapu et al., 2007), y la capacidad de reconocimiento de emociones faciales, hallándose un déficit en el rendimiento ante tareas que exigen la primera, mientras que esto no ocurre con la segunda. La explicación se basa en la posibilidad de que ambas tareas requieran procesos cognitivos subyacentes distintos y, por tanto, mecanismos neurales diferenciados (Oakley et al., 2016).

Una hipótesis reciente apunta a que el cerebelo sería necesario en la secuenciación de las acciones requeridas durante la interacción social y que un déficit en esta capacidad se traduciría en una interpretación social inadecuada, una función extrapolable también a otros dominios cognitivos (Heleven et al., 2019; Olivito et al., 2020; Van Overwalle et al., 2019). En esta línea, lo que se sugiere es que el cerebelo actuaría como un modulador que gestiona la interacción entre la información externa y la representación interna, y dando a su vez un feedback inmediato en el que se garantice una adecuada inferencia de la secuencia de eventos (Clausi et al., 2019). En pacientes con ataxia los estudios arrojan resultados coherentes con los hallazgos de este cuarto trabajo, viéndose afectada la capacidad de interpretar estados mentales ajenos sin que la comprensión literal del contexto fuese deficitaria (Sokolovsky et al., 2010). Junto a otros estudios en la misma línea, queda patente la implicación del cerebelo en la cognición social (Van Overwalle et al., 2014) y su marcado rol en patologías como la esquizofrenia, la cual presenta anomalías estructurales y funcionales en esta región

(Mothersill et al., 2016). En una revisión llevada a cabo por Leggio y Olivito (2018), sugieren que una correcta interacción social se ve favorecida por una adecuada conectividad entre el cerebelo y las regiones corticales implicadas en la cognición social, como la amígdala o el hipocampo (Schmahmann, 2019). A este respecto, se apunta a la red neuronal por defecto como la región cortical de importancia en la mentalización, conectada además con áreas cerebelosas como el núcleo dentado (Buckner et al., 2011; Guell et al., 2019; Laird et al., 2011). Otros estudios señalan el lóbulo IX como una región del neocerebelo involucrada en la red neuronal por defecto, siendo ésta la zona equivalente a las amígdalas cerebelosas (Habas et al., 2013). Además, Buckner et al. (2011) describen una división de territorios en el cerebelo según el patrón de activación y la conectividad cortical que manifiestan. De acuerdo a estos autores, existirían tres mapas de activación, estando el tercero conformado por los lóbulos IX y X y siendo esta área importante para el procesamiento de funciones no-motoras. Este argumento se refuerza al ser regiones como el lóbulo IX las que se ven afectadas en enfermedades neurodegenerativas que llevan a síntomas cognitivos (Guell, Schmahmann, Gabrieli y Ghosh, 2018).

Un aspecto común de los cuatro trabajos que se presentan en esta tesis es el control de las posibles covariables como la presencia de sintomatología ansioso-depresiva y la consideración de factores clínicos y diagnósticos. En los cuatro trabajos es destacable que estos síntomas, además del dolor físico, están presentes entre los afectados por MC-I, algo que ya se ha reportado en trabajos como el de Mestres et al. (2012), quienes señalan un 86.6% para síntomas o trastornos de ansiedad y un 25.4% en el caso de síntomas depresivos. Por su parte, Fischbein et al. (2015) indican un 19.9% y un 31.8%, mientras que Garcia et al. (2019) señalan un 60% y un 44%, respectivamente. Los síntomas afectivos son susceptibles de afectar negativamente el rendimiento

cognitivo (Beblo et al., 2011), así como el dolor físico (Moriarty et al., 2011), y en concreto las cefaleas (Torkamani et al., 2015), que son además uno de los síntomas principales de la MC-I. Por este motivo, este trabajo es una prueba añadida de que la inclusión de estas variables en análisis estadísticos que permitan controlar su influencia se hace necesaria también en la investigación futura de la MC-I y el diseño de terapias para mejorar en el funcionamiento diario, abordando la MC-I desde la perspectiva de ser una patología crónica (Holmes et al., 2019). Sin embargo, además de los aspectos psicopatológicos y relativos al dolor percibido, la herniación amigdalara es un factor clínico cuya consideración en la MC-I es indispensable.

Al analizar los milímetros de ectopia amigdalara como factor influyente en el rendimiento cognitivo del grupo con MC-I, se observa que no existe una relación estadísticamente significativa. Tanto en los análisis de correlación como en los de regresión no se hallaron resultados significativos, lo cual se traduce en una conclusión coherente con la literatura sobre la independencia entre la extensión de la herniación amigdalara y la severidad de la sintomatología física asociada a la MC-I (Heffez et al., 2020; Selcuki et al., 2018), y tampoco en la afectación cognitiva, como apuntan investigaciones previas (Crittenden et al., 2017; Stephenson et al., 2017). No obstante, esta idea es aún imprecisa ya que Houston, Allen, Rogers et al. (2019) sugieren una relación entre los milímetros de ectopia y el desempeño cognitivo. Por esta razón, han de valorarse otros parámetros neuroanatómicos y funcionales, no solo en lo que corresponda al tratamiento de la sintomatología física, sino también en la cognitiva (Biswas et al., 2019; Kumar et al., 2011). De esta manera, los estudios correlacionales entre medidas cognitivas y variables extraídas a través de técnicas de neuroimagen se encuadran entre los retos futuros a considerar en la investigación de la MC-I.

A lo largo de los trabajos que conforman esta tesis y de acuerdo a los hallazgos que se presentan, se puede concluir que el funcionamiento cognitivo general de los adultos diagnosticados con MC-I puede verse afectado, independientemente de su estatus quirúrgico. Si bien es cierto que la heterogeneidad en la clínica de los propios afectados, así como en lo relativo a los instrumentos de evaluación y métodos de reclutamiento dificultan establecer conclusiones firmes, el hecho de haber superado alguna de las limitaciones metodológicas de trabajos previos favorece la consideración firme de los hallazgos que aquí se reportan. Esta tesis ha tratado de solventar algunas de estas cuestiones, ya que cuenta con un tamaño muestral superior y dominios cognitivos evaluados más extensos que en otros estudios. Asimismo, se han valorado dominios cognitivos que no se habían vinculado a esta patología previamente como la cognición social, aportando a la literatura una primera aproximación al estudio de todo el espectro de funciones cognitivas en la MC-I. No obstante, existen algunas limitaciones que también son necesarias destacar como son, por un lado, carecer de técnicas de neuroimagen que permitan correlacionar los datos neuropsicológicos con medidas de las áreas clave implicadas en la MC-I. Por otro lado, el diseño transversal e intergrupar del estudio limita el conocimiento sobre la progresión de los síntomas cognitivos acorde al curso de evolución de la enfermedad y la influencia de la DFP. Finalmente, dado que el síntoma más destacado es el dolor crónico, los dos primeros trabajos cuentan con una valoración limitada de esta variable, lo que condiciona la interpretación de los resultados y hace necesario que deban ser interpretados con cautela; además de poder considerarse ésta una de las razones por las que se hallan inconsistencias al comparar los resultados con la literatura sobre las alteraciones en el rendimiento cognitivo entre la población con MC-I. No obstante, esta última limitación se revisó en el diseño del protocolo para la valoración del dolor físico en el tercer y cuarto trabajos.

Como conclusión global y reflexionando sobre los resultados que se extraen de esta tesis, se destaca la importancia de trabajar en una dirección común en la que los aspectos cognitivos sean incluidos en el tratamiento de las patologías cerebelosas. El SCCA ha quedado suficientemente acreditado por estudios científicos y ofrece un marco de investigación en el que la implicación del cerebelo en el funcionamiento cognitivo no solo no se cuestiona, sino que se propone como entidad propia en el diseño de terapias y tratamientos futuros de las patologías cerebelosas (Argyropoulos et al., 2020). Considerando el SCCA y el aprendizaje basado en estudios clínicos que permitan conocer las claves de la relación entre el cerebelo y la cognición, las intervenciones han de estar diseñadas desde un enfoque interdisciplinar en los que la inclusión de tratamientos de rehabilitación y/o entrenamiento cognitivo debe ser una apuesta firme (Schmahmann et al., 2019). En esta línea, enfoques como la estimulación magnética transcraneal consideran ya su uso dirigido a la mejora de la sintomatología cognitivo-afectiva junto a la motora en patologías cerebelosas (Ferrucci y Priori, 2014; Minichino et al., 2015). Además, se sugiere que la reserva cognitiva cerebelosa es un recurso a tener en cuenta en el tratamiento de trastornos relacionados directa o indirectamente con el cerebelo (Mitoma et al., 2020).

En resumen, considerar la sintomatología cognitiva como uno de los ejes de abordaje tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la MC-I es fundamental. Los hallazgos obtenidos en esta tesis sugieren que el funcionamiento cognitivo puede ser deficitario en la población adulta con MC-I, independientemente de su heterogeneidad clínica y que puede implicar un amplio espectro de dominios cognitivos. No obstante, aún quedan retos futuros y una notable necesidad de fomentar el estudio de esta patología, respondiendo así a las exigencias comunes de los propios afectados.

VII. Conclusions

7. Conclusions

The main conclusions of this thesis, derived from the four presented studies, can be summarized as follows:

- CM-I in adult population without posterior fossa surgery could be displayed a generalized cognitive deficit. After controlling for the neuropsychiatric symptomatology and physical pain, the cognitive domains in which CM-I patients differ from healthy controls are the following ones: executive functioning, verbal fluency, spatial cognition, naming, verbal memory, processing speed, facial recognition and theory of mind. These results are in line with the cognitive profile associated with the CCAS described by Schmahmann and Sherman (1998). The findings of the present study make it necessary to focus attention not only on physical symptomatology, but also on the cognitive area. Both the diagnosis and treatment of CM-I should be addressed from a multidisciplinary approach.
- CM-I patients show a similar cognitive profile regardless of their surgical status. According to the findings, CM-I patients, both decompressed and non-decompressed, show a poorer cognitive performance compared to healthy controls on a broad spectrum of cognitive domains. These results are in accordance with the CCAS and they support the hypothesis about a failure in the cortico-cerebellar connectivity derived from the microstructural abnormalities found in the crowded regions.
- CM-I patients, both decompressed and non-decompressed, show a generalized poorer performance on spatial cognition compared to healthy controls. However, after controlling for the covariates, intergroup differences are limited to the tasks that require an exercise of mental imagery and manipulation of visual stimuli

without motor demand. According to this, it can be suggested that motor activity could serve as a compensatory mechanism on a visuospatial or visuoconstructive task.

- Social cognition is a cognitive domain that should be included both in the assessment and therapy development for CM-I patients. Obtained results allow us to carry out a preliminary characterization to the profile of social cognition performance in CM-I population. The findings highlight that the main issue lies in the ability to interpret and understand others' mental states. This deficit could lead to a negative social interaction. Thus, social cognition must be considered for treatments and future research. The results on facial emotion recognition show ambiguous interpretations and that further research is needed.
- The heterogeneity in the clinical manifestation of CM-I is remarkable, therefore, any approach must be addressed considering the individual's perspective. Likewise, the tonsillar ectopia is not a valid criteria to predict neither physical symptomatology nor cognitive one related to CM-I. Thus, it is not recommended to contemplate it as a unique marker.
- Most patients with CM-I report neuropsychiatric symptoms and physical pain. Therefore, research about CM-I and treatments should include these variables for a good outcome.

Conclusiones

A continuación, se exponen las principales conclusiones extraídas a lo largo de los cuatro estudios empíricos que conforman esta tesis:

- La MC-I en población adulta sin intervenir quirúrgicamente podría cursar con un déficit cognitivo generalizado. Los dominios cognitivos en los que difieren de los controles sanos, controlando la presencia de sintomatología neuropsiquiátrica y del dolor físico, son los siguientes: funcionamiento ejecutivo, fluidez verbal, cognición espacial, denominación, memoria verbal, velocidad de procesamiento, reconocimiento facial y teoría de la mente. Estos resultados serían coherentes con el perfil propuesto por Schmahmann y Sherman (1998) al describir el SCCA. Los hallazgos obtenidos ponen de manifiesto la necesidad de poner el foco de interés sobre la sintomatología cognitiva, aportando tanto al diagnóstico como al tratamiento de la MC-I un carácter multidisciplinar.
- El perfil de funcionamiento cognitivo entre adultos afectados por MC-I es independiente de su estatus quirúrgico. De acuerdo a los hallazgos obtenidos, los pacientes con MC-I presentan un rendimiento cognitivo inferior a los controles sanos en un amplio espectro de dominios cognitivos, tanto si han sido sometidos a cirugía basada en DFP o no. Estos resultados son igualmente compatibles con el SCCA y con las hipótesis que apuntan a la presencia de anomalías microestructurales en las regiones implicadas, derivando en una incorrecta conectividad cortico-cerebelosa.
- Analizando el rendimiento en la cognición espacial, el grupo con MC-I, mixto en cuanto a su estatus quirúrgico, obtiene un rendimiento generalizado significativamente inferior al del grupo control sano. Sin embargo, tras el control estadístico de las posibles covariables, las diferencias intergrupales se reducen a

aquellas tareas en las que se requiere un ejercicio de imaginación y manipulación mental de estímulos visuales sin demanda motora. Esto podría sugerir que la actividad motora actúa como mecanismo compensatorio ante una tarea visuoespacial y/o visuoespacial.

- La cognición social es un dominio cognitivo que debe incluirse tanto en la evaluación como en el diseño de terapias para la MC-I. Los resultados obtenidos permiten elaborar una primera aproximación al perfil de los afectados por MC-I, destacando que podría ser un dominio comúnmente afectado en esta población, específicamente en la capacidad para inferir y comprender estados mentales ajenos. Este déficit podría derivar en una interacción social negativa, por lo que ha de contemplarse su abordaje en el diseño de tratamientos, así como continuar su estudio.
- La heterogeneidad en la manifestación clínica de la MC-I es notable. Por tanto, la individualización de cualquier enfoque se hace indispensable. Asimismo, la ectopia amigdalina no es un criterio válido para predecir la sintomatología física ni cognitiva asociada al curso de la MC-I, por lo que se desaconseja su consideración como único criterio.
- La presencia de sintomatología neuropsiquiátrica y dolor físico son dos aspectos que acompañan a los adultos diagnosticados con MC-I en porcentajes elevados de los casos. Por tanto, su consideración en los estudios sobre esta patología es esencial, así como en el abordaje de las consecuencias asociadas.

VIII. Referencias

Referencias

- Abbott, D., Brockmeyer, D., Neklason, D. W., Teerlink, C., y Cannon-Albright, L. A. (2018). Population-based description of familial clustering of Chiari malformation type I. *Journal of Neurosurgery*, 128(2), 460–465. <https://doi.org/10.3171/2016.9.jns161274>
- Abel, C. G., Stein, G., Pereyra, S., Nano, G., Arakaki, T., Garreto, N., Bueri, J. A., Adamo, C., Arizaga, R., Genovese, O., Allegri, R. F., y Sica, R. E. P. (2005). Evaluación cognitiva en 12 pacientes con enfermedad cerebelosa degenerativa pura. *Revista de Neurología*, 40(8), 465–472. <https://doi.org/10.33588/rn.4008.2004361>
- Abeshaus, S., Friedman, S., Poliachik, S., Poliakov, A., Shaw, D., Ojemann, J. G., y Ellenbogen, R. G. (2012, Octubre 6-10). *Diffusion tensor imaging changes with decompression of Chiari I malformation* [poster]. Annual Meeting Congress of Neurological Surgeons, Chicago, Estados Unidos. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000417804.07223.5d>
- Acosta, M. T., Walsh, K. S., Kardel, P. G., Kutteruf, R. E., Bhatt, R. R., Bouton, T. C., Vezina, L. G., y Packer, R. J. (2012). Cognitive profiles of neurofibromatosis type 1 patients with minor brain malformations. *Pediatric Neurology*, 46(4), 231–234. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.001>
- Adamaszek, M., D'Agata, F., Ferrucci, R., Habas, C., Keulen, S., Kirkby, K. C., Leggio, M., Mariën, P., Molinari, M., Moulton, E., Orsi, L., Van Overwalle, F., Papadelis, C., Priori, A., Sacchetti, B., Schutter, D. J., Styliadis, C., y Verhoeven, J. (2017). Consensus paper: Cerebellum and emotion. *Cerebellum*, 16(2), 552–576. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0815-8>

- Adamaszek, M., Kirkby, K. C., D'Agata, F., Olbrich, S., Langner, S., Steele, C., Sehm, B., Busse, S., Kessler, C., y Hamm, A. (2015). Neural correlates of impaired emotional face recognition in cerebellar lesions. *Brain Research*, 1613, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.01.027>
- Ahmadian, N., van Baarsen, K., van Zandvoort, M., y Robe, P. A. (2019). The cerebellar cognitive affective syndrome—a meta-analysis. *Cerebellum*, 18(5), 941–950. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01060-2>
- Akar, E., Kara, S., Akdemir, H., y Kiriş, A. (2015). Fractal dimension analysis of cerebellum in Chiari malformation type I. *Computers in Biology and Medicine*, 64, 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.06.024>
- Akar, E., Kara, S., Akdemir, H., y Kiriş, A. (2017). 3D structural complexity analysis of cerebellum in Chiari malformation type I. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 55(12), 2169–2182. <https://doi.org/10.1007/s11517-017-1661-7>
- Akgun, B., Ozturk, S., Taskent, I., Surme, M. B., Erol, F. S., y Yildirim, H. (2017). Evaluation of apparent diffusion coefficients in the cerebellar tonsils and bulbus in Chiari type I malformations: Comparison before and after surgery. *Turkish Neurosurgery*, 28(5), 716–722. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.20326-17.1>
- Aliaga, L., Hekman, K. E., Yassari, R., Straus, D., Luther, G., Chen, J., Sampat, A., y Frim, D. (2012). A novel scoring system for assessing Chiari malformation type I treatment outcomes. *Neurosurgery*, 70(3), 656–665. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e31823200a6>
- Allen, P. A., Delahanty, D., Kaut, K. P., Li, X., Garcia, M., Houston, J. R., Tokar, D. M., Loth, F., Maleki, J., Vorster, S., y Luciano, M. G. (2017). Chiari 1000 registry project: Assessment of surgical outcome on self-focused attention, pain,

- and delayed recall. *Psychological Medicine*, 48(10), 1634–1643.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717003117>
- Allen, P. A., Houston, J. R., Pollock, J. W., Buzzelli, C., Li, X., Harrington, A. K., Martin, B. A., Loth, F., Lien, M. C., Maleki, J., y Luciano, M. G. (2014). Task-specific and general cognitive effects in Chiari malformation type I. *PLoS ONE*, 9(4), e94844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094844>
- Almotairi, F. S., Hellström, P., Skoglund, T., Nilsson, Å. L., y Tisell, M. (2019). Chiari I malformation—neuropsychological functions and quality of life. *Acta Neurochirurgica*, 162(7), 1575–1582. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03897-2>
- Alperin, N., Loftus, J. R., Bagci, A. M., Lee, S. H., Oliu, C. J., Shah, A. H., y Green, B. A. (2017). Magnetic resonance imaging–based measures predictive of short-term surgical outcome in patients with Chiari malformation type I: A pilot study. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 26(1), 28–38.
<https://doi.org/10.3171/2016.5.spine1621>
- Álvarez-Betancourt, L., García-Rentaría, J. A., López-Ortega, S. J., y Caldera-Duarte, A. (2005). Malformación de Chiari tipo I: Evolución postoperatoria a dos años. Análisis de 10 casos. *Neurocirugía*, 16(1), 34–38.
<https://doi.org/10.4321/S1130-14732005000100005>
- Amado, M. E., Avellaneda, A., Barrón, J., Chesa, E., De la Cruz, J., Escribano, M., Fernández de Gamboa, M., García-Ramos, R., García, M., Gómez, C., Insausti, J., Isla, A., Izquierdo, M., Navarro, R., y Ramón, J. R. (2009). *Malformaciones de la unión cráneo-cervical (Chiari tipo I y Siringomielia). Documento de consenso*. Editorial Médica A.W.W.W.E.S.A.

- Andrade, J. A., Delgado, A. D., y Almécija, R. (2010). Validation of the spanish version of the Neck Disability Index. *Spine*, 35(4), 114–118. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181afea5d>.
- Aparici, F., Menor, F., Matí-Bonmatí, L., Miguel, A., Pamies, J., y Sancho, A. (2001). Herniación amigdalina en la malformación de Chiari I en la edad pediátrica: Observación y evolución en el tiempo. *Radiología*, 43(5), 243–248. [https://doi.org/10.1016/S0033-8338\(01\)76964-0](https://doi.org/10.1016/S0033-8338(01)76964-0)
- Apps, R., y Watson, T. C. (2013). Cerebro-cerebellar connections. En: M. Manto, D. L. Gruol, J. D. Schmahmann, N. Koibuchi y F. Rossi (Eds.), *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders* (pp. 1131–1153). https://doi.org/10.1007/978-94-007-1333-8_48
- Argyropoulos, G. P. D., van Dun, K., Adamaszek, M., Leggio, M., Manto, M., Masciullo, M., Molinari, M., Stoodley, C. J., Van Overwalle, F., Ivry, R. B., y Schmahmann, J. D. (2020). The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome: A task force paper. *Cerebellum*, 19(1), 102–125. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01068-8>
- Arnautovic, A., Splavski, B., Boop, F. A., y Arnautovic, K. I. (2015). Pediatric and adult Chiari malformation type I surgical series 1965–2013: A review of demographics, operative treatment, and outcomes. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 15(2), 161–177. <https://doi.org/10.3171/2014.10.peds14295>
- Ashida, R., Cerminara, N. L., Brooks, J., y Apps, R. (2018). Principles of organization of the human cerebellum: Macro- and microanatomy. En: M. Manto y T. A. G. M. Huisman (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, 154 (pp. 45–58). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00003-5>

- Avellaneda, A., Isla, A., Izquierdo, M., Amado, M. E., Barrón, J., Chesa i Octavio, E., De la Cruz, J., Escribano, M., Fernández de Gamboa, M., García-Ramos, R., García, M., Gómez, C., Insausti, J., Navarro, R., y Ramón, J. R. (2009). Malformations of the craniocervical junction (Chiari type I and syringomyelia: classification, diagnosis and treatment). *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10(Suppl 1), 1–11. <https://doi.org/doi: 10.1186/1471-2474-10-S1-S1>
- Aydin, S., Hanimoglu, H., Tanriverdi, T., Yentur, E., y Kaynar, M. Y. (2005). Chiari type I malformations in adults: A morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *Surgical Neurology*, 64(3), 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.02.021>
- Aydin, S., y Ozoner, B. (2019). Comparative volumetric analysis of the brain and cerebrospinal fluid in Chiari type I malformation patients: A morphological study. *Brain Sciences*, 9(10), 11–16. <https://doi.org/10.3390/brainsci9100260>
- Bagci, A. M., Lee, S. H., Nagornaya, N., Green, B. A., y Alperin, N. (2013). Automated posterior cranial fossa volumetry by MRI: Applications to Chiari malformation type I. *American Journal of Neuroradiology*, 34(9), 1758–1763. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3435>
- Baillieux, H., De Smet, H. J., Dobbeleir, A., Paquier, P. F., De Deyn, P. P., y Mariën, P. (2010). Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: A neuropsychological and SPECT study. *Cortex*, 46(7), 869–879. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.09.002>
- Baillieux, H., De Smet, H. J., Paquier, P. F., De Deyn, P. P., y Mariën, P. (2008). Cerebellar neurocognition: Insights into the bottom of the brain. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 110(8), 763–773. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.05.013>

- Bakim, B., Goksan Yavuz, B., Yilmaz, A., Karamustafalioglu, O., Akbiyik, M., Yayla, S., Yuce, I., Alpak, G., y Tankaya, O. (2013). The quality of life and psychiatric morbidity in patients operated for Arnold-Chiari malformation type I. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 17(4), 259–263. <https://doi.org/10.3109/13651501.2013.778295>
- Barkovich, A. J., Wippold, F. J., Sherman, J. L., y Citrin, C. M. (1986). Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *American Journal of Neuroradiology*, 7(5), 795–800.
- Barrios, M., y Guàrdia, J. (2001). Relación del cerebelo con las funciones cognitivas: Evidencias neuroanatómicas, clínicas y de neuroimagen. *Revista de Neurología*, 33(6), 582–591. <https://doi.org/10.33588/rn.3306.2001181>
- Barry, A., Patten, B. M., y Stewart, B. H. (1957). Possible factors in the development of the Arnold-Chiari malformation. *Journal of Neurosurgery*, 14(3), 285–301. <https://doi.org/10.3171/jns.1957.14.3.0285>
- Basaran, R., Efendioglu, M., Senol, M., Ozdogan, S., y Isik, N. (2018). Morphometric analysis of posterior fossa and craniovertebral junction in subtypes of Chiari malformation. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 169, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.03.017>
- Batzdorf, U. (2013). Clinical presentation of the adult Chiari I malformation. En: R. S. Tubbs y W. J. Oakes (Eds.), *The Chiari Malformations* (pp. 253–259). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_21
- Baumann, O., Borra, R. J., Bower, J. M., Cullen, K. E., Habas, C., Ivry, R. B., Leggio, M., Mattingley, J. B., Molinari, M., Moulton, E. A., Paulin, M. G., Pavlova, M. A., Schmahmann, J. D., y Sokolov, A. A. (2015). Consensus paper: The role of

- the cerebellum in perceptual processes. *Cerebellum*, 14(2), 197–220.
<https://doi.org/10.1007/s12311-014-0627-7>
- Baumann, O., y Mattingley, J. B. (2012). Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *NeuroImage*, 61(4), 805–811.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.044>
- Beblo, T., Sinnamon, G., y Baune, B. T. (2011). Specifying the neuropsychology of affective disorders: Clinical, demographic and neurobiological factors. *Neuropsychology Review*, 21(4), 337–359. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9171-0>
- Benagiano, V., Rizzi, A., Lorusso, L., Flace, P., Saccia, M., Cagiano, R., Ribatti, D., Roncali, L., y Ambrosi, G. (2018). The functional anatomy of the cerebrocerebellar circuit: A review and new concepts. *Journal of Comparative Neurology*, 526(5), 769–789. <https://doi.org/10.1002/cne.24361>
- Benedet, M. J., y Alejandre, M. A. (1998). *TAVEC Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. TEA Ediciones.
- Benton, A. L., Sivan, A. B., Hamsher, K deS., Varney, N. R., y Spreen, O. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment*. Oxford University Press.
- Beretta, E., Vetrano, I. G., Curone, M., Chiapparini, L., Furlanetto, M., Bussone, G., y Valentini, L. G. (2017). Chiari malformation-related headache: Outcome after surgical treatment. *Neurological Sciences*, 38(Suppl 1), 95–98.
<https://doi.org/10.1007/s10072-017-2950-5>
- Bernard, J. A., Leopold, D. R., Calhoun, V. D., y Mittal, V. A. (2015). Regional cerebellar volume and cognitive function from adolescence to late middle age. *Human Brain Mapping*, 36(3), 1102–1120. <https://doi.org/10.1002/hbm.22690>

- Bernard, J. A., Orr, J. M., y Mittal, V. A. (2016). Differential motor and prefrontal cerebello-cortical network development: Evidence from multimodal neuroimaging. *NeuroImage*, 124(Pt A), 591–601. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.022>
- Besteiro, J. L., y Torres, J. M. (2018). Anomalies in the cognitive-executive functions in patients with Chiari malformation type I. *Psicothema*, 30(3), 316–321. <https://doi.org/10.7334/psicothema2017.401>
- Biswas, D., Eppelheimer, M. S., Houston, J. R., Ibrahimy, A., Bapuraj, J. R., Labuda, R., Allen, P. A., Frim, D., y Loth, F. (2019). Quantification of cerebellar crowding in type I Chiari malformation. *Annals of Biomedical Engineering*, 47(3), 731–743. <https://doi.org/10.1007/s10439-018-02175-z>
- Blatt, G. J., Oblak, A. L., y Schmahmann, J. D. (2013). Cerebellar connections with limbic circuits: Anatomy and functional implications. En: M. Manto, D. L. Gruol, J. D. Schmahmann, N. Koibuchi y F. Rossi (Eds.), *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders* (pp. 479–496). https://doi.org/10.1007/978-94-007-1333-8_22
- Bodranghien, F., Bastian, A., Casali, C., Hallett, M., Louis, E. D., Manto, M., Mariën, P., Nowak, D. A., Schmahmann, J. D., Serrao, M., Steiner, K. M., Strupp, M., Tilikete, C., Timmann, D., y van Dun, K. (2016). Consensus paper: Revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome. *Cerebellum*, 15(3), 369–391. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0687-3>
- Bolduc, M. E., du Plessis, A. J., Sullivan, N., Guizard, N., Zhang, X., Robertson, R. L., y Limperopoulos, C. (2012). Regional cerebellar volumes predict functional outcome in children with cerebellar malformations. *Cerebellum*, 11(2), 531–542. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0312-z>

- Boyles, A. L., Enterline, D. S., Hammock, P. H., Siegel, D. G., Slifer, S. H., Mehlretter, L., Gilbert, J. R., Hu-Lince, D., Stephan, D., Batzdorf, U., Benzel, E., Ellenbogen, R., Green, B. A., Kula, R., Menezes, A., Mueller, D., Oro', J. J., Iskandar, B. J., George, T. M., ... Speer, M.C. (2006). Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 140(24), 2776–2785. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31546>
- Brill, C. B., Gutierrez, J., y Mishkin, M. M. (1997). Chiari I malformation: Association with seizures and developmental disabilities. *Journal of Child Neurology*, 12(2), 101–106. <https://doi.org/10.1177/088307389701200206>
- Buckner, R. L. (2013). The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron*, 80(3), 807–815. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.044>
- Buckner, R. L., y Krienen, F. M. (2013). The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(12), 648–665. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.017>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., y Yeo, T. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(5), 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Buoni, S., Zannolli, R., di Bartolo, R. M., Donati, P. A., Mussa, F., Giordano, F., y Genitori, L. (2006). Surgery removes EEG abnormalities in patients with Chiari type I malformation and poor CSF flow. *Clinical Neurophysiology*, 117(5), 959–963. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.01.019>

- Caligiore, D., Pezzulo, G., Baldassarre, G., Bostan, A. C., Strick, P. L., Doya, K., Helmich, R. C., Dirkx, M., Houk, J., Jörntell, H., Lago-Rodríguez, A., Galea, J. M., Miall, R. C., Popa, T., Kishore, A., Verschure, P. F. M. J., Zucca, R., y Herreros, I. (2017). Consensus paper: Towards a system-level view of cerebellar function: The interplay between cerebellum, basal ganglia, and cortex. *Cerebellum*, 16(1), 203–229. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0763-3>
- Capra, V., Iacomino, M., Accogli, A., Pavanello, M., Zara, F., Cama, A., y De Marco, P. (2019). Chiari malformation type I: What information from the genetics? *Child's Nervous System*, 35(10), 1665–1671. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04322-w>
- Chai, Z., Xue, X., Fan, H., Sun, L., Cai, H., Ma, Y., Ma, C., y Zhou, R. (2018). Efficacy of posterior fossa decompression with duraplasty for patients with Chiari malformation type I: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurgery*, 113, 357–365. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.092>
- Chatrath, A., Marino, A., Taylor, D., Elsarrag, M., Soldozy, S., y Jane, J. A. Jr. (2019). Chiari I malformation in children – the natural history. *Child's Nervous System*, 35(10), 1793–1799. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04310-0>
- Chen, J., Li, Y., Wang, T., Gao, J., Xu, J., Lai, R., y Tan, D. (2017). Comparison of posterior fossa decompression with and without duraplasty for the surgical treatment of Chiari malformation type I in adult patients: A retrospective analysis of 103 patients. *Medicine*, 96(4), 1–7. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005945>
- Cherici, C. (2006). Vincenzo Malacarne (1744–1816): A researcher in neurophysiology between anatomophysiology and electrical physiology of the human brain.

- Comptes Rendus Biologies*, 329(5-6), 319–329.
<https://doi.org/10.1016/j.crv.2006.03.003>
- Chern, J. J., Gordon, A. J., Mortazavi, M. M., Tubbs, R. S., y Oakes, W. J. (2011). Pediatric Chiari malformation type 0: A 12-year institutional experience. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 8(1), 1–5.
<https://doi.org/10.3171/2011.4.PEDS10528>
- Clausi, S., Olivito, G., Lupo, M., Siciliano, L., Bozzali, M., y Leggio, M. (2019). The cerebellar predictions for social interactions: Theory of mind abilities in patients with degenerative cerebellar atrophy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12(510), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00510>
- Colin, F., Ris, L., y Godaux, E. (2002). Neuroanatomy of the cerebellum. En: M. Manto y M. Pandolfo (Eds.), *The Cerebellum and its Disorders* (pp. 6–29). Cambridge University Press.
- Coria, F., y Berciano, J. (1985). Displasia occipito-cervical. *Medicina Clínica*, 84(5), 199–205.
- Coria, F., Quintana, F., Rebollo, M., Combarros, O., y Berciano, J. (1983). Occipital dysplasia and Chiari type I deformity in a family: Clinical and radiological study of three generations. *Journal of Neurological Sciences*, 62(1-3), 147–158.
[https://doi.org/10.1016/0022-510x\(83\)90195-8](https://doi.org/10.1016/0022-510x(83)90195-8)
- Courchesne, E., Yeung-Courchesne, R., Press, G. A., Hesselink, J. R., y Jernigan, T. L. (1988). Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *The New England Journal of Medicine*, 318(21), 1349–1354.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198805263182102>
- Crittenden, J., Stephenson, T., Harty, S., Cyranowski, J., Friedlander, R., Guerrero, E., Pardini, J., y Henry, L. (2017, Octubre 25-28). *Cognition and affect among*

individuals with Chiari malformation type I: An examination of memory, anxiety and depression [poster]. Annual Meeting of the National Academy of Neuropsychology, Boston, Estados Unidos. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx076>

D'Angelo, E., y Casali, S. (2013). Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: From circuit operations to cognition. *Frontiers in Neural Circuits*, 6(116), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00116>

D'Mello, A. M., y Stoodley, C. J. (2015). Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 9(408), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00408>

De Smet, H. J., Paquier, P., Verhoeven, J., y Mariën, P. (2013). The cerebellum: Its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain and Language*, 127(3), 334–342. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.11.001>

Del Casale, A., Serata, D., Rapinesi, C., Simonetti, A., Tamorri, S. M., Comparelli, A., De Carolis, A., Savoia, V., Kotzalidis, G. D., Sani, G., Tatarelli, R., y Girardi, P. (2012). Psychosis risk syndrome comorbid with panic attack disorder in a cannabis-abusing patient affected by Arnold-Chiari malformation type I. *General Hospital Psychiatry*, 34(6), 702.e5–702.e7. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2011.12.008>

Del Ser, T., González-Montalvo, J. I., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villapalos, C., y Bermejo, F. (1997). Estimation of premorbid intelligence in spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition*, 33(3), 343–356. <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0877>

- deSouza, R. M., Zador, Z., y Frim, D. M. (2011). Chiari malformation type I: Related conditions. *Neurological Research*, 33(3), 278–284. <https://doi.org/10.1179/016164111X12962202723922>
- Diamond, A. (2000). Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Development*, 71(1), 44–56. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00117>
- Domínguez-Carral, J., Carreras-Sáez, I., García-Peñas, J. J., Fournier-Del Castillo, C., y Villalobos-Reales, J. (2015). Síndrome afectivo-cognitivo cerebeloso secundario a tumor cerebeloso. *Anales de Pediatría*, 82(1), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.05.002>
- Doruk, E., Ozay, R., Sekerci, Z., Durmaz, H. A., Gunes, S. O., Hanalioglu, S., y Sorar, M. (2018). Cervico-medullary compression ratio: A novel radiological parameter correlating with clinical severity in Chiari type 1 malformation. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 174, 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.09.016>
- Downie, W. W., Leatham, P. A., Rhind, V. M., Wright, V., Branco, J. A., y Anderson, J. A. (1978). Studies with pain rating scales. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 37(4), 378–381. <https://doi.org/10.1136/ard.37.4.378>
- E, K. H., Chen, S. H., Ho, M. H., y Desmond, J. E. (2014). A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. *Human Brain Mapping*, 35(2), 593–615. <https://doi.org/10.1002/hbm.22194>
- Eppelheimer, M. S., Houston, J. R., Bapuraj, J. R., Labuda, R., Loth, D. M., Braun, A. M., Allen, N. J., Pahlavian, S. H., Biswas, D., Urbizu, A., Martin, B. A., Maher, C. O., Allen, P. A., y Loth, F. (2018). A retrospective 2D morphometric analysis of adult female Chiari type I patients with commonly reported and related

- conditions. *Frontiers in Neuroanatomy*, 12(2), 1–13.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00002>
- Escanilla, A., y Peña-Casanova, J. (2000). *Datos normativos piloto de una población española de tres pruebas visuales de Benton: Reconocimiento facial, orientación de líneas y discriminación de formas*. [Trabajo de investigación, Universidad Autónoma de Barcelona, España].
- Eshetu, T., Meoded, A., Jallo, G. I., Carson, B. S., Huisman, T. A., y Poretti, A. (2014). Diffusion tensor imaging in pediatric Chiari type I malformation. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56(8), 742–748.
<https://doi.org/10.1111/dmcn.12494>
- Exner, C., Weniger, G., y Irle, E. (2004). Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. *Neurology*, 63(11), 2132–2135.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000146197.44568.cd>
- Fairbank, J. C., Couper, J., Davies, J. B., y O'Brien, J. P. (1980). The Oswestry low back pain questionnaire. *Physiotherapy*, 66(8), 271–273.
- Fakhri, A., Shah, M. N., y Goyal, M. S. (2015). Advanced imaging of Chiari 1 malformations. *Neurosurgery Clinics of North America*, 26(4), 519–526.
<https://doi.org/10.1016/j.nec.2015.06.012>
- Fatemi, S. H., Aldinger, K. A., Ashwood, P., Bauman, M. L., Blaha, C. D., Blatt, G. J., Chauhan, A., Chauhan, V., Dager, S. R., Dickson, P. E., Estes, A. M., Goldowitz, D., Heck, D. H., Kemper, T. L., King, B. H., Martin, L. A., Millen, K. J., Mittleman, G., Mosconi, M. W., ... Welsh, J. P. (2012). Consensus paper: Pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum*, 11(3), 777–807.
<https://doi.org/10.1007/s12311-012-0355-9>

- Ferré, A., Poca, M. A., de la Calzada, M. D., Solana, E., Romero, O., y Sahuquillo, J. (2014). Alteraciones del sueño, un síndrome olvidado en los pacientes con malformación de Chiari tipo I. *Neurología*, 29(5), 294–304. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.01.008>
- Ferrucci, R., Giannicola, G., Rosa, M., Fumagalli, M., Boggio, P. S., Hallett, M., Zago, S., y Priori, A. (2012). Cerebellum and processing of negative facial emotions: Cerebellar transcranial DC stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness. *Cognition and Emotion*, 26(5), 786–799. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.619520>
- Ferrucci, R., y Priori, A. (2014). Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): Motor control, cognition, learning and emotions. *NeuroImage*, 85(Pt 3), 918–923. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.122>
- Fink, G. R., Marshall, J. C., Shah, N. J., Weiss, P. H., Halligan, P. W., Grosse-Ruyken, M., Ziemons, K., Zilles, K., y Freund, H. J. (2000). Line bisection judgments implicate right parietal cortex and cerebellum as assessed by fMRI. *Neurology*, 54(6), 1324–1331. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.6.1324>
- Fischbein, R., Saling, J. R., Marty, P., Kropp, D., Meeker, J., Amerine, J., y Chyatte, M. R. (2015). Patient-reported Chiari malformation type I symptoms and diagnostic experiences: A report from the national Conquer Chiari Patient Registry database. *Neurological Sciences*, 36(9), 1617–1624. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2219-9>
- Fletcher, J. M., Bohan, T. P., Brandt, M. E., Brookshire, B. L., Beaver, S. R., Francis, D. J., Davidson, K. C., Thompson, N. M., y Miner, M. E. (1992). Cerebral white matter and cognition in hydrocephalic children. *Archives of Neurology*, 49(8), 818–824. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530320042010>

- Flórez, M. T., García, M. A., García, F., Armenteros, J., Álvarez, A., y Martínez, M. D. (1995). Adaptación transcultural a la población española de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación*, 29(2), 138–145.
- Fries, F. N., Hendrix, P., Brinker, T. J., Loukas, M., y Tubbs, R. S. (2017). Otto Mennicke (1876-) and the first description of skull base anomalies causing cerebellar tonsillar ectopia: One of the first mentions of the Chiari I malformation. *Child's Nervous System*, 33(5), 825–827. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3395-0>
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F., Abbamonte, M., Gasparotti, R., Barale, F., Perez, J., McGuire, P., y Politi, P. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(6), 418–432.
- Gabrielli, O., Coppa, G. V., Manzoni, M., Carloni, I., Kantar, A., Maricotti, M., y Salvolini, U. (1998). Minor cerebral alterations observed by magnetic resonance imaging in syndromic children with mental retardation. *European Journal of Radiology*, 27(2), 139–144. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(97\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(97)00040-5)
- Garcia, M. A., Allen, P. A., Li, X., Houston, J. R., Loth, F., Labuda, R., y Delahanty, D. L. (2019). An examination of pain, disability, and the psychological correlates of Chiari malformation pre- and post-surgical correction. *Disability and Health Journal*, 12(4), 649–656. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2019.05.004>
- Garrard, P., Martin, N. H., Giunti, P., y Cipolotti, L. (2008). Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia: A preliminary characterization. *Journal of Neurology*, 255(3), 398–405. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0680-6>

- George, T. M., y Higginbotham, N. H. (2011). Defining the signs and symptoms of Chiari malformation type I with and without syringomyelia. *Neurological Research*, 33(3), 240–246. <https://doi.org/10.1179/016164111X12962202723760>
- Gill, J. S., y Sillitoe, R. V. (2019). Functional outcomes of cerebellar malformations. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13(441), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00441>
- Glickstein, M., y Doron, K. (2008). Cerebellum: Connections and functions. *Cerebellum*, 7(4), 589–594. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0074-4>
- Glickstein, M., Strata, P., y Voogd, J. (2009). Cerebellum: History. *Neuroscience*, 162(3), 549–559. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.054>
- Glickstein, M., Sultan, F., y Voogd, J. (2011). Functional localization in the cerebellum. *Cortex*, 47(1), 59–80. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.09.001>
- Golden, C. J. (1978). *Stroop Color and Word Test*. Stoelting.
- Golden, C. J. (2010). *Stroop Test de Colores y Palabras*. TEA Ediciones.
- Goldschagg, N., Feil, K., Ihl, F., Krafczyk, S., Kunz, M., Tonn, J. C., Strupp, M., y Peraud, A. (2017). Decompression in Chiari malformation: Clinical, ocular motor, cerebellar, and vestibular outcome. *Frontiers in Neurology*, 8(292), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00292>
- Gómez-Beldarrain, M., García-Moncó, J. C., Rubio, B., y Pascual-Leone, A. (1998). Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. *Experimental Brain Research*, 120(1), 25–30. <https://doi.org/10.1007/s002210050374>
- Gottwald, B., Wilde, B., Mihajlovic, Z., y Mehdorn, H. M. (2004). Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *Journal of Neurology*,

- Neurosurgery and Psychiatry*, 75(11), 1524–1531.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.018093>
- Grahovac, G., Pundy, T., y Tomita, T. (2018). Chiari type I malformation of infants and toddlers. *Child's Nervous System*, 34(6), 1169–1176.
<https://doi.org/10.1007/s00381-017-3712-7>
- Green, A. J. (2003). Update on Chiari malformation: Clinical manifestations, diagnosis, and treatments. *Pediatric Nursing*, 29(4), 331–335.
- Greenberg, J. K., Yarbrough, C. K., Radmanesh, A., Godzik, J., Yu, M., Jeffe, D. B., Smyth, M. D., Park, T. S., Piccirillo, J. F., y Limbrick, D. D. (2015). The Chiari Severity Index: A preoperative grading system for Chiari malformation type 1. *Neurosurgery*, 76(3), 279–285. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000608>
- Grimaldi, G., y Manto, M. (2012). Topography of cerebellar deficits in humans. *Cerebellum*, 11(2), 336–351. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0247-4>
- Grosso, S., Scattolini, R., Paolo, G., Di Bartolo, R. M., Morgese, G., y Balestri, P. (2001). Association of Chiari I malformation, mental retardation, speech delay, and epilepsy: A specific disorder? *Neurosurgery*, 49(5), 1099–1104.
<https://doi.org/10.1097/00006123-200111000-00015>
- Guell, X., Anteraper, S. A., Ghosh, S. S., Gabrieli, J. D. E., y Schmahmann, J. D. (2020). Neurodevelopmental and psychiatric symptoms in patients with a cyst compressing the cerebellum: An ongoing enigma. *Cerebellum*, 19(1), 16–29.
<https://doi.org/10.1007/s12311-019-01050-4>
- Guell, X., D'Mello, A. M., Hubbard, N. A., Romeo, R. R., Gabrieli, J. D. E., Whitfield-Gabrieli, S., Schmahmann, J. D., y Anteraper, S. A. (2019). Functional territories of human dentate nucleus. *Cerebral Cortex*, 30(4), 2401–2417.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhz247>

- Guell, X., Gabrieli, J. D. E., y Schmahmann, J. D. (2018a). Embodied cognition and the cerebellum: Perspectives from the dysmetria of thought and the universal cerebellar transform theories. *Cortex*, 100, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.005>
- Guell, X., Gabrieli, J. D. E., y Schmahmann, J. D. (2018b). Triple representation of language, working memory, social and emotion processing in the cerebellum: Convergent evidence from task and seed-based resting-state fMRI analyses in a single large cohort. *NeuroImage*, 172, 437–449. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.082>
- Guell, X., Hoche, F., y Schmahmann, J. D. (2015). Metalinguistic deficits in patients with cerebellar dysfunction: Empirical support for the dysmetria of thought theory. *Cerebellum*, 14(1), 50–58. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0630-z>
- Guell, X., y Schmahmann, J. D. (2020). Cerebellar functional anatomy: A didactic summary based on human fMRI evidence. *Cerebellum*, 19(1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01083-9>
- Guell, X., Schmahmann, J. D., y Gabrieli, J. D. E. (2018). Functional specialization is independent of microstructural variation in cerebellum but not in cerebral cortex. *bioRxiv*, 1–27. <https://doi.org/10.1101/424176>
- Guell, X., Schmahmann, J. D., Gabrieli, J. D. E., y Ghosh, S. (2018). Functional gradients of the cerebellum. *eLife*, 7, e36652. <https://doi.org/10.7554/eLife.36652>
- Haapanen, M. L. (2007). CHERI: Time to identify the syndrome? *Journal of Craniofacial Surgery*, 18(2), 369–373. <https://doi.org/10.1097/scs.0b013e3180336075>

- Habas, C. (2010). Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: A review. *Cerebellum*, 9(1), 22–28. <https://doi.org/10.1007/s12311-009-0119-3>
- Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C. F., Menon, V., y Greicius, M. D. (2009). Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *Journal of Neuroscience*, 29(26), 8586-8594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1868-09.2009>
- Habas, C., Shirer, W. R., y Greicius, M. D. (2013). Delineation of cerebrocerebellar networks with MRI measures of functional and structural connectivity. En: M. Manto, D. L. Gruol, J. D. Schmahmann, N. Koibuchi y F. Rossi (Eds.), *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders* (pp. 571–585). https://doi.org/10.1007/978-94-007-1333-8_26
- Hadley, D. M. (2002). The Chiari malformations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72(Suppl 2), 38-40. https://doi.org/10.1136/jnnp.72.suppl_2.ii38
- Halligan, P. W., Fink, G. R., Marshall, J. C., y Vallar, G. (2003). Spatial cognition: Evidence from visual neglect. *Trends in Cognitive Science*, 7(3), 125–133. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(03\)00032-9](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(03)00032-9)
- Hansen, J. T., y Koeppen, B. M. (2002). *Atlas of neuroanatomy and neurophysiology: Selections from the Netter collection of medical illustrations*. Icon Custom Communication.
- Happé, F. G. E. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 129–154. <https://doi.org/10.1007/BF02172093>
- Heffez, D. S., Broderick, J., Connor, M., Mitchell, M., Galezowska, J., Golchini, R., y Ghorai, J. (2020). Is there a relationship between the extent of tonsillar ectopia

- and the severity of the clinical Chiari syndrome? *Acta Neurochirurgica*, 162(7), 1531–1538. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04171-1>
- Heffez, D. S., Ross, R. E., Shade-Zeldow, Y., Kostas, K., Shah, S., Gottschalk, R., Elias, D. A., Shepard, A., Leurgans, S. E., y Moore, C. G. (2004). Clinical evidence for cervical myelopathy due to Chiari malformation and spinal stenosis in a non-randomized group of patients with the diagnosis of fibromyalgia. *European Spine Journal*, 13(6), 516–523. <https://doi.org/10.1007/s00586-004-0672-x>
- Heiss, J. D. (2013). Epidemiology of the Chiari I malformation. En: R. S. Tubbs y W. J. Oakes (Eds.), *The Chiari Malformations* (pp. 83–92). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_6
- Heiss, J. D., y Oldfield, E. H. (2013). Treatment of the adult Chiari I malformation. En: R. S. Tubbs y W. J. Oakes (Eds.), *The Chiari Malformations* (pp. 291–305). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_26
- Hekman, K. E., Aliaga, L., Straus, D., Luther, A., Chen, J., Sampat, A., y Frim, D. (2012). Positive and negative predictors for good outcome after decompressive surgery for Chiari malformation type 1 as scored on the Chicago Chiari Outcome Scale. *Neurological Research*, 34(7), 694–700. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.00000000066>
- Heleven, E., van Dun, K., y Van Overvalle, F. (2019). The posterior cerebellum is involved in constructing social action sequences: An fMRI study. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46962-7>
- Hendelman, W. J. (2006). Cerebellum. En: W. J. Hendelman (Eds.), *Atlas of Functional Neuroanatomy* (pp. 146–155). Taylor & Francis Group.

- Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., De Pablo, J., Pintor, L., y Bulbena, A. (2003). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a spanish population. *General Hospital Psychiatry*, 25(3), 277–283. [https://doi.org/10.1016/s0163-8343\(03\)00043-4](https://doi.org/10.1016/s0163-8343(03)00043-4)
- Hoche, F., Daly, M. P., Chutake, Y. K., Valera, E., Sherman, J. C., y Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellar cognitive affective syndrome in ataxia-telangiectasia. *Cerebellum*, 18(2), 225–244. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0983-9>
- Hoche, F., Guell, X., Sherman, J. C., Vangel, M. G., y Schmahmann, J. D. (2016). Cerebellar contribution to social cognition. *Cerebellum*, 15(6), 732–743. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0746-9>
- Hoche, F., Guell, X., Vangel, M. G., Sherman, J. C., y Schmahmann, J. D. (2018). The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain*, 141(1), 248–270. <https://doi.org/10.1093/brain/awx317>
- Hofkes, S. K., Iskandar, B. J., Turski, P. A., Gentry, L. R., McCue, J. B., y Haughton, V. M. (2007). Differentiation between symptomatic Chiari I malformation and asymptomatic tonsillar ectopia by using cerebrospinal fluid flow imaging: Initial estimate of imaging accuracy. *Radiology*, 245(2), 532–540. <https://doi.org/10.1148/radiol.2452061096>
- Holmes, S. C., Gonzalez, A., Allen, P. A., y Johnson, D. M. (2019). Utilizing group acceptance and commitment therapy (ACT) to address chronic pain, coping, and functioning for patients with Chiari malformation: A case example. *Professional Psychology Research and Practice*, 50(5), 1–12. <https://doi.org/10.1037/pro0000247>
- Houston, J. R., Allen, N. J., Eppelheimer, M. S., Bapuraj, J. R., Biswas, D., Allen, P. A., Vorster, S. J., Luciano, M. G., y Loth, F. (2019). Evidence for sex differences in

- morphological abnormalities in type I Chiari malformation. *The Neuroradiology Journal*, 32(6), 458–466. <https://doi.org/10.1177/1971400919857212>
- Houston, J. R., Allen, P. A., Rogers, J. M., Lien, M. C., Allen, N. J., Hughes, M. L., Bapuraj, J. R., Eppelheimer, M. S., Loth, F., Stoodley, M. A., Vorster, S. J., y Luciano, M. G. (2019). Type I Chiari malformation, RBANS performance, and brain morphology: Connecting the dots on cognition and macrolevel brain structure. *Neuropsychology*, 33(5), 725–738. <https://doi.org/10.1037/neu0000547>
- Houston, J. R., Eppelheimer, M. S., Pahlavian, S. H., Biswas, D., Urbizu, A., Martin, B. A., Bapuraj, J. R., Luciano, M. G., Allen, P. A., y Loth, F. (2018). A morphometric assessment of type I Chiari malformation above the McRae line: A retrospective case-control study in 302 adult female subjects. *Journal of Neuroradiology*, 45(1), 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2017.06.006>
- Houston, J. R., Hughes, M. L., Bennett, I. J., Allen, P. A., Rogers, J. M., Lien, M. C., Stoltz, H., Sakaie, K., Loth, F., Maleki, J., Vorster, S. J., y Luciano, M. G. (2020). Evidence of neural microstructure abnormalities in type I Chiari malformation: Associations among fiber tract integrity, pain, and cognitive dysfunction. *Pain Medicine*, pnaa094. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa094>
- Houston, J. R., Hughes, M. L., Lien, M. C., Martin, B. A., Loth, F., Luciano, M. G., Vorster, S., y Allen, P. A. (2018). An electrophysiological study of cognitive and emotion processing in type I Chiari malformation. *Cerebellum*, 17(4), 404–418. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0923-8>
- Hughes, M. L., Houston, J. R., Lien, M. C., Bennett, I. J., Vorster, S. J., Luciano, M. G., Loth, F., y Allen, P. A. (2017, Noviembre 9-12). *Investigating neurological correlates of Chiari malformation type I symptomatology: A diffusion tensor*

- imaging study of cognition and pain* [poster]. Psychonomic Society Annual Meeting, Vancouver, Canadá. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.23906.63683>
- Hughes, M. L., Houston, J. R., Lien, M. C., Bennett, I. J., Vorster, S. J., Luciano, M. G., Loth, F., y Allen, P. A. (2019, Noviembre 14-17). *Investigating the relationship between cognitive function and neural connectivity in type I Chiari malformation patients* [poster]. Psychonomic Society Annual Meeting, Montreal, Canadá. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22520.39689>
- Iskandar, B. J., Hedlund, G. L., Grabb, P. A., y Oakes, W. J. (1998). The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *Journal of Neurosurgery*, 89(2), 212–216. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.2.0212>
- Ivashchuk, G., Loukas, M., Blount, J. P., Tubbs, R. S., y Oakes, W. J. (2015). Chiari III malformation: A comprehensive review of this enigmatic anomaly. *Child's Nervous System*, 31(11), 2035–2040. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2853-9>
- Jacobson, G. P., Ramadan, N. M., Aggarwal, S. K., y Newman, C. W. (1994). The Henry Ford Hospital Headache Disability Inventory (HDI). *Neurology*, 44(5), 837–842. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.5.837>
- Jenkinson, M. D., Campbell, S., Hayhurst, C., Clark, S., Kandasamy, J., Lee, M. K., Flynn, A., Murphy, P., y Mallucci, C. L. (2011). Cognitive and functional outcome in spina bifida–Chiari II malformation. *Child's Nervous System*, 27(6), 967–974. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1368-7>
- Jeong, D. H., Kim, C. H., Kim, M. O., Chung, H., Kim, T. H., y Jung, H. Y. (2014). Arnold-Chiari malformation type III with meningoencephalocele: A case report. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 38(3), 401–404. <https://doi.org/10.5535/arm.2014.38.3.401>

- Kaplan, E., Goodglass, H. y Weintraub, S. (2001). *Boston Naming Test*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Kaplan, E., Goodglass, H., y Weintraub, S. (2005). *Test de Denominación de Boston*. Panamericana.
- Kessler, H., Bayerl, P., Deighton, R. M., y Traue, H. C. (2002). Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL): PC-gestützter test zur emotionserkennung. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin*, 23(3), 297–306.
- Khalsa, S. S. S., Siu, A., DeFreitas, T. A., Cappuzzo, J. M., Myseros, J. S., Magge, S. N., Oluigbo, C. O., y Keating, R. F. (2017). Comparison of posterior fossa volumes and clinical outcomes after decompression of Chiari malformation type I. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 19(5), 511–517. <https://doi.org/10.3171/2016.11.PEDS16263>
- Kilts, C. D., Egan, G., Gideon, D. A., Ely, T. D., y Hoffman, J. M. (2003). Dissociable neural pathways are involved in the recognition of emotion in static and dynamic facial expressions. *NeuroImage*, 18(1), 156–168. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1323>
- Kim, I. K., Wang, K. C., Kim, I. O, y Cho, B. K. (2010). Chiari 1.5 malformation: An advanced form of Chiari I malformation. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 48(4), 375–379. <https://doi.org/10.3340/jkns.2010.48.4.375>
- Kim, J. J., Andreasen, N. C., O’Leary, D. S., Wiser, A. K., Ponto, L. L., Watkins, G. L., y Hichwa, R. D. (1999). Direct comparison of the neural substrates of recognition memory for words and faces. *Brain*, 122(Pt 6), 1069–1083. <https://doi.org/10.1093/brain/122.6.1069>
- King, M., Hernandez-Castillo, C. R., Poldrack, R. A., Ivry, R. B., y Diedrichsen, J. (2019). Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-

- domain task battery. *Nature Neuroscience*, 22(8), 1371–1378.
<https://doi.org/10.1038/s41593-019-0436-x>
- Klein, R., Hopewell, C. A., y Oien, M. (2014). Chiari malformation type I: A neuropsychological case study. *Military Medicine*, 179(6), 712–718.
<https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00227>
- Klekamp, J., Batzdorf, U., Samii, M., y Bothe, H. W. (1996). The surgical treatment of Chiari I malformation. *Acta Neurochirurgica*, 138(7), 788–801.
<https://doi.org/10.1007/bf01411256>
- Koziol, L. F., y Barker, L. A. (2013). Hypotonia, jaundice, and Chiari malformations: Relationships to executive functions. *Applied Neuropsychology. Child*, 2(2), 141–149. <https://doi.org/10.1080/21622965.2013.748390>
- Koziol, L. F., Budding, D., Andreasen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., Ito, M., Manto, M., Marvel, C., Parker, K., Pezzulo, G., Ramnani, N., Riva, D., Schmahmann, J., Vandervert, L., y Yamazaki, T. (2014). Consensus paper: The cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum*, 13(1), 151–177.
<https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>
- Koziol, L. F., Budding, D. E., y Chidekel, D. (2012). From movement to thought: Executive function, embodied cognition, and the cerebellum. *Cerebellum*, 11(2), 505–525. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0321-y>
- Kraan, C. (2017). Cerebellar cognitive affective syndrome. En: N. Rinehart, J. Bradshaw y P. Enticott (Eds.), *Developmental disorders of the brain* (pp. 25–43). Routledge.
- Krienen, F. M., y Buckner, R. L. (2009). Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cerebral Cortex*, 19(10), 2485–2497.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp135>

- Krishna, V., Sammartino, F., Yee, P., Mikulis, D., Walker, M., Elias, G., y Hodaie, M. (2016). Diffusion tensor imaging assessment of microstructural brainstem integrity in Chiari malformation type I. *Journal of Neurosurgery*, 125(5), 1112–1119. <https://doi.org/10.3171/2015.9.JNS151196>
- Kumar, A., Pruthi, N., Devi, B. I., y Gupta, A. K. (2018). Response of syrinx associated with Chiari I malformation to posterior fossa decompression with or without duraplasty and correlation with functional outcome: A prospective study of 22 patients. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 9(4), 587–592. https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_10_18
- Kumar, M., Rathore, R. K., Srivastava, A., Yadav, S. K., Behari, S., y Gupta, R. K. (2011). Correlation of diffusion tensor imaging metrics with neurocognitive function in Chiari I malformation. *World Neurosurgery*, 76(1-2), 189–194. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.02.022>.
- Kurtcan, S., Alkan, A., Yetis, H., Tuzun, U., Aralasmak, A., Toprak, H., y Ozdemir, H. (2018). Diffusion tensor imaging findings of the brainstem in subjects with tonsillar ectopia. *Acta Neurologica Belgica*, 118(1), 39–45. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0792-9>
- Lacy, M., DeDios-Stern, S., Fredrickson, S., Parikh, S., Nader, T., y Frim, D. M. (2018). Prevalence of psychiatric diagnoses in pediatric Chiari malformation type 1. *Pediatric Neurosurgery*, 53(6), 371–378. <https://doi.org/10.1159/000488460>
- Lacy, M., Ellefson, S. E., DeDios-Stern, S., y Frim, D. M. (2016). Parent-reported executive dysfunction in children and adolescents with Chiari malformation type 1. *Pediatric Neurosurgery*, 51(5), 236–243. <https://doi.org/10.1159/000445899>

- Lacy, M., Parikh, S., Costello, R., Bolton, C., y Frim, D. M. (2019). Neurocognitive functioning in unoperated adults with Chiari malformation type I. *World Neurosurgery*, 126, 641–645. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.105>
- Ladner, T. R., Westrick, A. C., Wellons III, J. C., y Shannon, C. N. (2016). Health-related quality of life in pediatric Chiari type I malformation: The Chiari Health Index for Pediatrics. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 17(1), 76–85. <https://doi.org/10.3171/2015.5.PEDS1513>
- Lagarde, J., Hantkie, O., Hajjioui, A., y Yelnik, A. (2009). Neuropsychological disorders induced by cerebellar damage. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 52(4), 360–370. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2009.02.002>
- Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., Glahn, D. C., Beckmann, C. F., Smith, S. M., y Fox, P. T. (2011). Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(12), 4022–4037. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00077
- Langridge, B., Phillips, E., y Choi, D. (2017). Chiari malformation type 1: A systematic review of natural history and conservative management. *World Neurosurgery*, 104, 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.082>
- Lawrence, B. J., Urbizu, A., Allen, P. A., Loth, F., Tubbs, R. S., Bunck, A. C., Kröger, J. R., Rocque, B. G., Madura, C., Chen, J. A., Luciano, M. G., Ellenbogen, R. G., Oshinski, J. N., Iskandar, B. J., y Martin, B. A. (2018). Cerebellar tonsil ectopia measurement in type I Chiari malformation patients show poor inter-operator reliability. *Fluids and Barriers of the CNS*, 15(1), 33–43. <https://doi.org/10.1186/s12987-018-0118-1>
- Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J. F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., García, M., Jometón, A., Al-Rashaida, M., Oliva, M., Parada, P., y Hoffmann, H.

- (2016). Instrument for assessing the ability to identify emotional facial expressions in healthy children and in children with ADHD: The FEEL test. *Journal of Attention Disorders*, 23(6), 563–569. <https://doi.org/10.1177/1087054716682335>
- Leggio, M. G., Neri, P., Graziano, A., Mandolesi, L., Molinari, M., y Petrosini, L. (1999). Cerebellar contribution to spatial event processing: Characterization of procedural learning. *Experimental Brain Research*, 127(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s002210050768>
- Leggio, M. G., y Olivito, G. (2018). Topography of the cerebellum in relation to social brain regions and emotions. En: M. Manto y T. A. G. M. Huisman (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, 154 (pp. 71–84). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00005-9>
- Leggio, M. G., Silveri, M. C., Petrosini, L., y Molinari, M. (2000). Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: A verbal fluency study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 69(1), 102–106. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.1.102>
- Leggio, M. G., Tedesco, A. M., Chiricozzi, F. R., Clausi, S., Orsini, A., y Molinari, M. (2008). Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. *Brain*, 131(Pt 5), 1332–1343. <https://doi.org/10.1093/brain/awn040>
- Leiner, H. C. (2010). Solving the mystery of the human cerebellum. *Neuropsychology Review*, 20(3), 229–235. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9140-z>
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., y Dow, R. S. (1986). Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behavioral Neuroscience*, 100(4), 443–454. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.100.4.443>

- Leiner, H. C., Leiner, A. L., y Dow, R. S. (1987). Cerebro-cerebellar learning loops in apes and humans. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 8(5), 425–436.
<https://doi.org/10.1007/BF02334599>
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., y Dow, R. S. (1989). Reappraising the cerebellum: What does the hindbrain contribute to the forebrain? *Behavioral Neuroscience*, 103(5), 998–1008. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.103.5.998>
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., y Dow, R. S. (1991). The human cerebro-cerebellar system: Its computing, cognitive, and language skills. *Behavioural Brain Research*, 44(2), 113–128. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(05\)80016-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(05)80016-6)
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., y Dow, R. S. (1993). Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends in Neurosciences*, 16(11), 444–447.
[https://doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90072-T](https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90072-T)
- Leung, V., Magnussen, J. S., Stoodley, M. A., y Bilston, L. E. (2016). Cerebellar and hindbrain motion in Chiari malformation with and without syringomyelia. *Journal of Neurosurgery. Spine*, 24(4), 546–555.
<https://doi.org/10.3171/2015.8.SPINE15325>
- Loukas, M., Shayota, B. J., Oelhafen, K., Miller, J. H., Chern, J. J., Tubbs, R. S., y Oakes, W. J. (2011). Associated disorders of Chiari type I malformations: A review. *Neurosurgical Focus*, 31(3), 1–6.
<https://doi.org/10.3171/2011.6.FOCUS11112>
- Lu, V. M., Phan, K., Crowley, S. P., y Daniels, D. J. (2017). The addition of duraplasty to posterior fossa decompression in the surgical treatment of pediatric Chiari malformation type I: A systematic review and meta-analysis of surgical and performance outcomes. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 20(5), 439–449.
<https://doi.org/10.3171/2017.6.PEDS16367>

- Maher, C. O. (2013). Natural history of Chiari malformations. En: R. S. Tubbs y W. J. Oakes (Eds.), *The Chiari Malformations* (pp. 227–239). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_18
- Mahgoub, N., Avari, J., y Francois, D. (2012). A case of Arnold-Chiari malformation associated with dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(2), 44–45. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11050102>
- Malacarne, V. (1776). *Nuova esposizione della vera struttura del cervelletto umano*. G. Briolo.
- Malacarne, V. (1780). *Encefalotomia nuova universale*. G. Briolo.
- Mandolesi, L., Leggio, M. G., Graziano, A., Neri, P., y Petrosini, L. (2001). Cerebellar contribution to spatial event processing: Involvement in procedural and working memory components. *The European Journal of Neuroscience*, 14(12), 2011–2022. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01819.x>
- Manto, M. (2008). The cerebellum, cerebellar disorders, and cerebellar research - two centuries of discoveries. *Cerebellum*, 7(4), 505–516. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0063-7>
- Manto, M., Bower, J. M., Conforto, A. B., Delgado-García, J. M., da Guarda, S. N., Gerwig, M., Habas, C., Hagura, N., Ivry, R. B., Mariën, P., Molinari, M., Naito, E., Nowak, D. A., Ben Taib, N. O., Pelisson, D., Tesche, C. D., Tilikete, C., y Timmann, D. (2012). Consensus paper: Roles of the cerebellum in motor control - the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum*, 11(2), 457–487. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0331-9>
- Manto, M., y Christian, H. (2013). Chiari malformations. En: M. Manto, D. L. Gruol, J. D. Schmahmann, N. Koibuchi y F. Rossi (Eds.), *Handbook of the Cerebellum*

- and Cerebellar Disorders* (pp. 1873–1885). <https://doi.org/10.1007/978-94-007-1333-8>
- Manto, M., y Mariën, P. (2015). Schmahmann's syndrome - identification of the third cornerstone of clinical ataxiology. *Cerebellum & Ataxias*, 2(2), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s40673-015-0023-1>
- Manto, M., y Pandolfo, M. (2002). *The cerebellum and its disorders*. Cambridge University Press.
- Marek, S., Siegel, J. S., Gordon, E. M., Raut, R. V., Gratton, C., Newbold, D. J., Ortega, M., Laumann, T. O., Adeyemo, B., Miller, D. B., Zheng, A., López, K. C., Berg, J. J., Coalson, R. S., Nguyen, A. L., Dierker, D., Van, A. N., Hoyt, C. R., McDermott, K. B., ... Dosenbach, N. U. F. (2018). Spatial and temporal organization of the individual human cerebellum. *Neuron*, 100(4), 977-993.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.010>
- Mariën, P., Ackermann, H., Adamaszek, M., Barwood, C. H. S., Beaton, A., Desmond, J., De Witte, E., Fawcett, A. J., Hertrich, I., Küper, M., Leggio, M., Marvel, C., Molinari, M., Murdoch, B. E., Nicolson, R. I., Schmahmann, J. D., Stoodley, C. J., Thürling, M., Timmann, D., ... Ziegler, W. (2014). Consensus paper: Language and the cerebellum: An ongoing enigma. *Cerebellum*, 13(3), 386–410. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0540-5>
- Marin-Padilla, M., y Marin-Padilla, T. M. (1981). Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *Journal of Neurological Sciences*, 50(1), 29–55. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(81\)90040-X](https://doi.org/10.1016/0022-510X(81)90040-X)
- Mariwalla, N. R., Boydston, W. R., y Chern, J. J. (2013). Newer subsets: Chiari 0 and Chiari 1.5 malformations. En: R. S. Tubbs y W. J. Oakes (Eds.), *The Chiari Malformations* (pp. 241–246). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_19

- Markunas, C. A., Enterline, D. S., Dunlap, K., Soldano, K., Cope, H., Stajich, J., Grant, G., Fuchs, H., Gregory, S. G., y Ashley-Koch, A. E. (2014). Genetic evaluation and application of posterior cranial fossa traits as endophenotypes for Chiari type I malformation. *Annals of Human Genetics*, 78(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/ahg.12041>
- Massimi, L., Peppucci, E., Peraio, S., y Di Rocco, C. (2011). History of Chiari type I malformation. *Neurological Sciences*, 32(Suppl 3), 263–265. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0700-7>
- Meadows, J., Guarnieri, M., Miller, K., Haroun, R., Kraut, M., y Carson, B. S. (2001). Type I Chiari malformation: A review of the literature. *Neurosurgery Quarterly*, 11(3), 220–229. <https://doi.org/10.1097/00013414-200109000-00005>
- Meadows, J., Kraut, M., Guarnieri, M., Haroun, R. I., y Carson, B. S. (2000). Asymptomatic Chiari type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery*, 92(6), 920–926. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.6.0920>
- Meeker, J., Amerine, J., Kropp, D., Chyatte, M., y Fischbein, R. (2015). The impact of Chiari malformation on daily activities: A report from the national Conquer Chiari Patient Registry database. *Disability and Health Journal*, 8(4), 521–526. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2015.01.003>
- Mestres, O., Poca, M. A., Solana, E., Radoi, A., Quintana, M., Force, E., y Sahuquillo, J. (2012). Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con una malformación de Chiari tipo I. Estudio piloto en una cohorte de 67 pacientes. *Revista de Neurología*, 55(3), 148–156. <https://doi.org/10.33588/rn.5503.2012196>

- Middleton, F. A., y Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 236–250. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00040-5)
- Milhorat, T. H., Chou, M. W., Trinidad, E. M., Kula, R. W., Mandell, M., Wolpert, C., y Speer, M. C. (1999). Chiari I malformation redefined: Clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*, 44(5), 1005–1017. <https://doi.org/10.1097/00006123-199905000-00042>
- Mills, N. P., Delbello, M. P., Adler, C. M., y Strakowski, S. M. (2005). MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1530–1532. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1530>
- Minichino, A., Bersani, F. S., Bernabei, L., Spagnoli, F., Vergnani, L., Corrado, A., Taddei, I., Biondi, M., y Delle Chiaie, R. (2015). Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves visuospatial memory, executive functions, and neurological soft signs in patients with euthymic bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 2265–2270. <https://doi.org/10.2147/NDT.S79108>
- Mitoma, H., Buffo, A., Gelfo, F., Guell, X., Fucà, E., Kakei, S., Lee, J., Manto, M., Petrosini, L., Shaikh, A. G., y Schmahmann, J. D. (2020). Consensus paper. Cerebellar reserve: From cerebellar physiology to cerebellar disorders. *Cerebellum*, 19(1), 131–153. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01091-9>
- Molinari, M., Filippini, V., y Leggio, M. G. (2002). Neuronal plasticity of interrelated cerebellar and cortical networks. *Neuroscience*, 111(4), 863–870. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00024-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00024-6)

- Molinari, M., y Leggio, M. G. (2007). Cerebellar information processing and visuospatial functions. *Cerebellum*, 6(3), 214–220. <https://doi.org/10.1080/14734220701230870>
- Molinari, M., Leggio, M. G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., Silveri, M. C., y Petrosini, L. (1997). Cerebellum and procedural learning: Evidence from focal cerebellar lesions. *Brain*, 120(Pt 10), 1753–1762. <https://doi.org/10.1093/brain/120.10.1753>
- Molinari, M., Petrosini, L., Misciagna, S., y Leggio, M. G. (2004). Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(2), 235–240. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.015453>
- Montoya, M. M., y Molina-Cobos, F. J. (2015). Evaluación de relaciones déicticas y teoría de la mente con una muestra de estudiantes universitarios. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 15(2), 191–203.
- Moore, A. G., Gomez-Hassan, D., Quint, D. J., Garton, H. J., Maher, C. O., y Srinivasan, A. (2016). Interobserver variation in cerebellar tonsillar tip localization: Comparison of 3 different osseous landmarks on magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 40(1), 34–38. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000326>.
- Moore, D. M., D'Mello, A. M., McGrath, L. M., y Stoodley, C. J. (2017). The developmental relationship between specific cognitive domains and grey matter in the cerebellum. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 24, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.12.001>
- Moriarty, O., McGuire, B. E., y Finn, D. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology*, 93(3), 385–404. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.002>

- Mothersill, O., Knee-Zaska, C., y Donohoe, G. (2016). Emotion and theory of mind in schizophrenia - investigating the role of the cerebellum. *Cerebellum*, 15(3), 357–368. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0696-2>
- Mueller, D. M., y Oro', J. J. (2005). Prospective analysis of self-perceived quality of life before and after posterior fossa decompression in 112 patients with Chiari malformation with or without syringomyelia. *Neurosurgical Focus*, 18(2), 1–6. <https://doi.org/10.3171/foc.2005.18.2.11>
- Mueller, D. M., y Oro', J. J. (2013). The Chiari Symptom Profile: Development and validation of a Chiari-/syringomyelia- specific questionnaire. *Journal of Neuroscience Nursing*, 45(4), 205–210. <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182986573>
- Nakamoto, F. K., Tsutsumiuchi, M., Maeda, M. H., Uesaka Y., y Takeda, K. (2015). Memory impairment following right cerebellar infarction: A case study. *Neurocase*, 21(5), 660–664. <https://doi.org/10.1080/13554794.2014.969277>
- Narumoto, J., Yamada, H., Iidaka, T., Sadato, N., Fukui, K., Itoh, H., y Yonekura, Y. (2000). Brain regions involved in verbal or nonverbal aspects of facial emotion recognition. *Neuroreport*, 11(11), 2571–2576. <https://doi.org/10.1097/00001756-200008030-00044>
- Neau, J. P., Arroyo-Anllo, E., Bonnaud, V., Ingrand, P., y Gil, R. (2000). Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurologica Scandinavica*, 102(6), 363–370. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.102006363.x>
- Nelson, H. E., y O'Connell, A. (1978). Dementia: The estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex*, 14(2), 234–244. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(78\)80049-5](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(78)80049-5)

- Niesen, C. E. (2002). Malformations of the posterior fossa: Current perspectives. *Seminars in Pediatric Neurology*, 9(4), 320–334. <https://doi.org/10.1053/spen.2002.32508>
- Nieto, A., Wollman, T., y Barroso, J. (2004). Cerebelo y procesos cognitivos. *Anales de Psicología*, 20(2), 205–221. <https://doi.org/10.6018/27341>
- Nishikawa, M., Sakamoto, H., Hakuba, A., Nakanishi, N., y Inoue, Y. (1997). Pathogenesis of Chiari malformation: A morphometric study of the posterior cranial fossa. *Journal of Neurosurgery*, 86(1), 40–47. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.1.0040>
- Noroozian, M. (2014). The role of the cerebellum in cognition: Beyond coordination in the central nervous system. *Neurologic Clinics*, 32(4), 1081–1104. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.07.005>
- Novegno, F. (2019). Clinical diagnosis - part II: What is attributed to Chiari I. *Child's Nervous System*, 35(10), 1681–1693. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04192-2>
- Novegno, F., Caldarelli, M., Massa, A., Chieffo, D., Massimi, L., Pettorini, B., Tamburrini, G., y Di Rocco, C. (2008). The natural history of the Chiari type I anomaly. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 2(3), 179–187. <https://doi.org/10.3171/PED/2008/2/9/179>
- Nwotchouang, B. S. T., Eppelheimer, M. S., Bishop, P., Biswas, D., Andronowski, J. M., Bapuraj, J. R., Frim, D., Labuda, R., Amini, R., y Loth, F. (2019). Three-dimensional CT morphometric image analysis of the clivus and sphenoid sinus in Chiari malformation type I. *Annals of Biomedical Engineering*, 47, 2284–2295. <https://doi.org/10.1007/s10439-019-02301-5>

- Nwotchouang, B. S. T., Eppelheimer, M. S., Ibrahimy, A., Houston, J. R., Biswas, D., Labuda, R., Bapuraj, J. R., Allen, P. A., Frim, D., y Loth, F. (2020). Clivus length distinguishes between asymptomatic healthy controls and symptomatic adult women with Chiari malformation type I. *Neuroradiology*, 62(11), 1389-1400. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02453-5>
- O'Halloran, C. J., Kinsella, G. J., y Storey, E. (2012). The cerebellum and neuropsychological functioning: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(1), 35–56. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.614599>
- O'Reilly, J. X., Beckmann, C. F., Tomassini, V., Ramnani, N., y Johansen-Berg, H. (2010). Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cerebral Cortex*, 20(4), 953–965. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp157>
- Oakley, B. F. M., Brewer, R., Bird, G., y Catmur, C. (2016). Theory of mind is not theory of emotion: A cautionary note on the reading the mind in the Eyes Test. *Journal of Abnormal Psychology*, 125(6), 818–823. <https://doi.org/10.1037/abn0000182>
- Öktem, H., Dilli, A., Kürkçüoğlu, A., Soysal, H., Yazici, C., y Pelin, C. (2016). Prevalence of Chiari type I malformation on cervical magnetic resonance imaging: A retrospective study. *Anatomy*, 10(1), 40–45. <https://doi.org/10.2399/ana.15.039>
- Olivito, G., Clausi, S., Laghi, F., Tedesco, A. M., Baiocco, R., Mastropasqua, C., Molinari, M., Cercignani, M., Bozzali, M., y Leggio, M. G. (2017). Resting-state functional connectivity changes between dentate nucleus and cortical social

- brain regions in autism spectrum disorders. *Cerebellum*, 16(2), 283–292.
<https://doi.org/10.1007/s12311-016-0795-8>
- Olivito, G., Siciliano, L., Clausi, S., Lupo, M., Romano, S., Masciullo, M., Molinari, M., Cercignani, M., Bozzali, M., y Leggio, M. G. (2020). Functional changes of mentalizing network in SCA2 patients: Novel insights into understanding the social cerebellum. *Cerebellum*, 19(2), 235–242. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01081-x>
- Olszewski, A. M., y Proctor, M. R. (2018). Headache, Chiari I malformation and foramen magnum decompression. *Current Opinion in Pediatrics*, 30(6), 786–790. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000679>
- Orsi, L., D’Agata, F., Caroppo, P., Franco, A., Caglio, M. M., Avidano, F., Manzone, C., y Mortara, P. (2011). Neuropsychological picture of 33 spinocerebellar ataxia cases. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(3), 315–325. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.518139>
- Parker, S. L., Godil, S. S., Zuckerman, S. L., Mendenhall, S. K., Wells, J. A., Shau, D. N., y McGirt, M. J. (2013). Comprehensive assessment of 1-year outcomes and determination of minimum clinically important difference in pain, disability, and quality of life after suboccipital decompression for Chiari malformation I in adults. *Neurosurgery*, 73(4), 569–581.
<https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000032>
- Parsons, L. M., Denton, D., Egan, G., McKinley, M., Shade, R., Lancaster, J., y Fox, P. T. (2000). Neuroimaging evidence implicating cerebellum in support of sensory/cognitive processes associated with thirst. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 97(5), 2332–2336.
<https://doi.org/10.1073/pnas.040555497>

- Parvizi, J., Anderson, S. W., Martin, C. O., Damasio, H., y Damasio, A. R. (2001). Pathological laughter and crying: A link to the cerebellum. *Brain*, 124(Pt 9), 1708–1719. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1708>
- Pearce, J. M. (2000). Arnold Chiari, or “Cruveilhier Cleland Chiari” malformation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 68(1), 13. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.1.13>
- Pearce, M., Oda, N., Mansour, A., y Bhalerao, S. (2006). Cognitive disorder NOS with Arnold-Chiari I malformation. *Psychosomatics*, 47(1), 88–89. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.47.1.88>
- Penfield, W., y Coburn, D. F. (1938). Arnold-Chiari malformation and its operative treatment. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 40(2), 328–336. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1938.02270080112007>
- Peña-Casanova, J., Quintana-Aparicio, M., Quiñones-Úbeda, S., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Robles, A., Barquero, M. S., Villanueva, C., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Aguilar, M. D., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., y Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 355–370. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp040>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Cerulla, N., Molinuevo, J. L., Ruiz, E., Robles, A., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., y Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal fluency tests.

- Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 395–411.
<https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Perner, J., y Wimmer, H. (1985). “John thinks that Mary thinks that...”: Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39(3), 437–471. [https://doi.org/10.1016/0022-0965\(85\)90051-7](https://doi.org/10.1016/0022-0965(85)90051-7)
- Pesic, D., Peljto, A., Lukic, B., Milovanovic, M., Svetozarevic, S., y Tosevski, D. L. (2014). Cerebellar cognitive affective syndrome presented as severe borderline personality disorder. *Case Reports in Medicine*, 2014, 1–4.
<https://doi.org/10.1155/2014/894263>
- Pousa, E. (2002). *Measurement of theory of mind in healthy adolescents: Translation and cultural adaptation of F. Happé's Theory of Mind Stories (1999)* [Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, España].
- Ramnani, N. (2012). Frontal lobe and posterior parietal contributions to the cortico-cerebellar system. *Cerebellum*, 11(2), 366–383. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0272-3>
- Rapoport, M., van Reekum, R., y Mayberg, H. (2000). The role of the cerebellum in cognition and behavior: A selective review. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(2), 193–198. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.2.193>
- Rekate, H. L. (2008). Natural history of the Chiari type I anomaly. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 2(3), 177–178.
<https://doi.org/10.3171/PED/2008/2/9/177>
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives of Psychology*, 28, 286-340.
- Rey, A. (1980). *Test de copia de una Figura Compleja*. TEA Ediciones.

- Riedel, M. C., Ray, K. L., Dick, A. S., Sutherland, M. T., Hernandez, Z., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Fox, P. T., y Laird, A. R. (2015). Meta-analytic connectivity and behavioral parcellation of the human cerebellum. *NeuroImage*, 117, 327–342. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.008>
- Riva, D., Usilla, A., Saletti, V., Esposito, S., y Bulgheroni, S. (2011). Can Chiari malformation negatively affect higher mental functioning in developmental age? *Neurological Sciences*, 32(Suppl 3), 307–309. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0779-x>
- Rodríguez, L., Cano, F. J., y Blanco, A. (2000). Conductas de dolor y discapacidad en migrañas y cefaleas tensionales. Adaptación española del Pain Behavior Questionnaire (PBQ) y del Headache Disability Inventory (HDI). *Análisis y Modificación de Conducta*, 26(109), 739–762.
- Rogers, J. M., Savage, G., y Stoodley, M. A. (2018). A systematic review of cognition in Chiari I malformation. *Neuropsychology Review*, 28(2), 176–187. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9368-6>
- Roller, L. A., Bruce, B. B., y Saindane, A. M. (2015). Demographic confounders in volumetric MRI analysis: Is the posterior fossa really small in the adult Chiari 1 malformation? *American Journal of Roentgenology*, 204(4), 835–841. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13384>
- Roostaei, T., Nazeri, A., Sahraian, M. A., y Minagar, A. (2014). The human cerebellum: A review of physiologic neuroanatomy. *Neurologic Clinics*, 32(4), 859–869. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.07.013>
- Rozenfeld, M., Frim, D. M., Katzman, G. L., y Ginat, D. T. (2015). MRI findings after surgery for Chiari malformation type I. *American Journal of Roentgenology*, 205(5), 1086–1093. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14314>

- Sahuquillo, J., y Poca, M. A. (1998). Actualizaciones en el tratamiento quirúrgico de la malformación de Chiari tipo I y del complejo Chiari-I/siringomielia. *Neurologia*, 13(5), 223–245.
- Salman, M. S. (2008). The cerebellum in Chiari type II malformation. *Neuroembryology and Aging*, 5(1-2), 14–22. <https://doi.org/10.1159/000116728>
- Sayah, S., Rotgé, J. Y., Francisque, H., Gargiulo, M., Czernecki, V., Justo, D., Lahlou-Laforet, K., Hahn, V., Pandolfo, M., Pelissolo, A., Fossati, P., y Durr, A. (2018). Personality and neuropsychological profiles in Friedreich ataxia. *Cerebellum*, 17(2), 204–212. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0890-5>
- Schijman, E. (2004). History, anatomic forms, and pathogenesis of Chiari I malformations. *Child's Nervous System*, 20(5), 323–328. <https://doi.org/10.1007/s00381-003-0878-y>
- Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Archives of Neurology*, 48(11), 1178–1187. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530230086029>
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16(3), 367–378. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>
- Schmahmann, J. D. (2010). The role of the cerebellum in cognition and emotion: Personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology Review*, 20(3), 236–260. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9142-x>
- Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*, 688, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>

- Schmahmann, J. D., Guell, X., Stoodley, C. J., y Halko, M. A. (2019). The theory and neuroscience of cerebellar cognition. *Annual Review of Neuroscience*, 42, 337–364. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070918-050258>
- Schmahmann, J. D., y Pandya, D. N. (2008). Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrocerebellar systems. *Cortex*, 44(8), 1037–1066. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.04.004>
- Schmahmann, J. D., y Sherman, J. C. (1997). Cerebellar cognitive affective syndrome. *International Review of Neurobiology*, 41, 433–440. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)60363-3](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60363-3)
- Schmahmann, J. D., y Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(Pt 4), 561–579. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
- Schmahmann, J. D., Weilburg, J. B., y Sherman, J. C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum*, 6(3), 254–267. <https://doi.org/10.1080/14734220701490995>
- Schutter, D. J., Enter, D., y Hoppenbrouwers, S. S. (2009). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the cerebellum and implicit processing of happy facial expressions. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34(1), 60–65.
- Schutter, D. J., y van Honk, J. (2005). The cerebellum on the rise in human emotion. *Cerebellum*, 4(4), 290–294. <https://doi.org/10.1080/14734220500348584>
- Schutter, D. J., y van Honk, J. (2009). The cerebellum in emotion regulation: A repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Cerebellum*, 8(1), 28–34. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0056-6>
- Seaman, S. C., Dawson, J. D., Magnotta, V., Menezes, A. H., y Dlouhy, B. J. (2020). Fourth ventricle enlargement in Chiari malformation type I. *World Neurosurgery*, 133, e259–e266. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.230>

- Selcuki, M., Mete, M., y Selcuki, D. (2018). Are herniated cerebellar tonsils the main culprit of Chiari malformation type I symptoms? The brainstem compression hypothesis seems to be re-elucidated and revised. *Turkish Neurosurgery*, 28(1), 67–71. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.18349-16.1>
- Serrano, C. (2018). Faux Pas Test (Adult) - Español. [Página web] recuperado de http://www.autismresearchcentre.com/arc_tests
- Shoja, M. M., Tubbs, R. S., y Oakes, W. J. (2013). Embryology and pathophysiology of the Chiari I and II malformations. En: R. S. Tubbs, y W. J. Oakes (Eds.), *The Chiari Malformations* (pp.55–72). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_4
- Slapik, M., Kronemer, S. I., Morgan, O., Bloes, R., Lieberman, S., Mandel, J., Rosenthal, L., y Marvel, C. (2018). Visuospatial organization and recall in cerebellar ataxia. *Cerebellum*, 18(1), 33–46. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0948-z>
- Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test*. Western Psychological Services.
- Smith, A. (2002). *Test de Símbolos y Dígitos*. TEA Ediciones.
- Smith, B. W., Strahle, J., Bapuraj, J. R., Muraszko, K. M., Garton, H. J., y Maher, C. O. (2013). Distribution of cerebellar tonsil position: Implications for understanding Chiari malformation. *Journal of Neurosurgery*, 119(3), 812–819. <https://doi.org/10.3171/2013.5.JNS121825>
- Snell, R. S. (2007). El cerebelo y sus conexiones. En: R.S. Snell (Eds.), *Neuroanatomía Clínica* (pp. 243–265). Panamericana.
- Sokolov, A. A., Erb, M., Grodd, W., y Pavlova, M. A. (2014). Structural loop between the cerebellum and the superior temporal sulcus: Evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, 24(3), 626–632. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs346>

- Sokolov, A. A., Miall, R. C., y Ivry, R. B. (2017). The cerebellum: Adaptive prediction for movement and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(5), 313–332. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.02.005>
- Sokolovsky, N., Cook, A., Hunt, H., Giunti, P., y Cipolotti, L. (2010). A preliminary characterization of cognition and social cognition in spinocerebellar ataxia types 2, 1 and 7. *Behavioural Neurology*, 23(1-2), 17–29. <https://doi.org/10.3233/BEN-2010-0270>.
- Speer, M. C., Enterline, D. S., Mehlretter, L., Hammock, P., Joseph, J., Dickerson, M., Ellenbogen, R. G., Milhorat, T. H., Hauser, M. A., y George, T. M. (2003). Review article: Chiari type I malformation with or without syringomyelia: Prevalence and genetics. *Journal of Genetic Counseling*, 12(4), 297–311. <https://doi.org/10.1023/A:1023948921381>
- Speer, M. C., George, T. M., Enterline, D. S., Franklin, A., Wolpert, C. M., y Milhorat, T. H. (2000). A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia. *Neurosurgical Focus*, 8(3), 1–4. <https://doi.org/10.3171/foc.2000.8.3.12>
- Starowicz-Filip, A., Milczarek, O., Kwiatkowski, S., Betkowska-Korpala, B., y Prochwicz, K. (2013). Cerebellar cognitive affective syndrome CCAS – a case report. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 3, 57–64. <https://doi.org/10.13140/2.1.2604.8647>
- Stavrinos, N. G., Taylor, R., Rowe, A., y Whittle, I. R. (2008). Posterior fossa surgery complicated by a pseudomeningocele, bilateral subdural hygromata and cerebellar cognitive affective syndrome. *British Journal of Neurosurgery*, 22(1), 107–109. <https://doi.org/10.1080/02688690701551668>

- Steinberg, S. N., Greenfield, J. P., y Perrine, K. (2020). Neuroanatomic correlates for the neuropsychological manifestations of Chiari malformation type I. *World Neurosurgery*, 136, 462–469. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.01.149>
- Stephenson, T., Crittenden, J., Harty, S., Cyranowski, J., Friedlander, R., Guerrero, E., Pardini, J., y Henry, L. (2017, Octubre 25-28). *Cognition and affect among individuals with Chiari malformation type I: An examination of executive function and psychological distress* [poster]. Annual Meeting of the National Academy of Neuropsychology, Boston, Estados Unidos. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx076>
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., y Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 640–656. <https://doi.org/10.1162/089892998562942>
- Stoodley, C. J. (2012). The cerebellum and cognition: Evidence from functional imaging studies. *Cerebellum*, 11(2), 352–365. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0260-7>
- Stoodley, C. J., MacMore, J. P., Makris, N., Sherman, J. C., y Schmahmann, J. D. (2016). Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. *NeuroImage. Clinical*, 12, 765–775. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.013>
- Stoodley, C. J., y Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 44(2), 489–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>
- Stoodley, C. J., y Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, 46(7), 831–844. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.008>

- Stoodley, C. J., y Schmahmann, J. D. (2018). Functional topography of the human cerebellum. En: M. Manto y T. A. G. M. Huisman (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, 154 (pp. 59–70). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00004-7>
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., y Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *NeuroImage*, 59(2), 1560–1570. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>
- Støverud, K. H., Langtangen, H. P., Ringstad, G. A., Eide, P. K., y Mardal, K. A. (2016). Computational investigation of cerebrospinal fluid dynamics in the posterior cranial fossa and cervical subarachnoid space in patients with Chiari I malformation. *PLoS ONE*, 11(10), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162938>
- Strahle, J., Muraszko, K. M., Kapurch, J., Bapuraj, J. R., Garton, H. J., y Maher, C. O. (2011). Natural history of Chiari malformation type I following decision for conservative treatment. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 8(2), 214–221. <https://doi.org/10.3171/2011.5.PEDS1122>.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., y Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests*. Oxford University Press.
- Strayer, A. (2001). Chiari I malformation: Clinical presentation and management. *Journal of Neuroscience Nursing*, 33(2), 90–96, 104. <https://doi.org/10.1097/01376517-200104000-00005>
- Strick, P. L., Dum, R. P., y Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 413–434. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606>.

- Tagaris, G. A., Richter, W., Kim, S. G., Pellizzer, G., Andersen, P., Ugurbil, K., y Georgopoulos, A. P. (1998). Functional magnetic resonance imaging of mental rotation and memory scanning: A multidimensional scaling analysis of brain activation patterns. *Brain Research Reviews*, 26(2-3), 106–112. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(97\)00060-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(97)00060-x)
- Tavano, A., y Borgatti, R. (2010). Evidence for a link among cognition, language and emotion in cerebellar malformations. *Cortex*, 46(7), 907–918. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.017>
- Tavano, A., Grasso, R., Gagliardi, C., Triulzi, F., Bresolin, N., Fabbro, F., y Borgatti, R. (2007). Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain*, 130(Pt 10), 2646–2660. <https://doi.org/10.1093/brain/awm201>
- Taylor, D. G., Mastorakos, P., Jane, J. A. Jr., y Oldfield, E. H. (2017). Two distinct populations of Chiari I malformation based on presence or absence of posterior fossa crowdedness on magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery*, 126(6), 1934–1940. <https://doi.org/10.3171/2016.6.JNS152998>
- Tedesco, A. M., Bianchini, F., Piccardi, L., Clausi, S., Berthoz, A., Molinari, M., Guariglia, C., y Leggio, M. G. (2017). Does the cerebellum contribute to human navigation by processing sequential information? *Neuropsychology*, 31(5), 564–574. <https://doi.org/10.1037/neu0000354>
- Tedesco, A. M., Chiricozzi, F. R., Clausi, S., Lupo, M., Molinari, M., y Leggio, M. G. (2011). The cerebellar cognitive profile. *Brain*, 134(Pt 12), 3672–3686. <https://doi.org/10.1093/brain/awr266>

- Timmann, D., y Daum, I. (2007). Cerebellar contributions to cognitive functions: A progress report after two decades of research. *Cerebellum*, 6(3), 159–162. <https://doi.org/10.1080/14734220701496448>
- Tirapu, J., Luna, P., Iglesias, M. D., y Hernáez, P. (2011). Contribución del cerebelo a los procesos cognitivos: Avances actuales. *Revista de Neurología*, 53(5), 301–315. <https://doi.org/10.33588/rn.5305.2010747>
- Tirapu, J., Pérez, G., Erekatxo, M., y Pelegrín, C. (2007). ¿Qué es la teoría de la mente?. *Revista de Neurología*, 44(8), 479–489. <https://doi.org/10.33588/rn.4408.2006295>
- Torkamani, M., Ernst, L., Cheung, L. S., Lambru, G., Matharu, M., y Jahanshahi, M. (2015). The neuropsychology of cluster headache: Cognition, mood, disability, and quality of life of patients with chronic and episodic cluster headache. *Headache*, 55(2), 287–300. <https://doi.org/10.1111/head.12486>
- Tubbs, R. S., Benzie, A. L., Rizk, E., Chern, J. J., Loukas, M., y Oakes, W. J. (2016). Histological study of the occipital bone from patients with Chiari I malformation. *Child's Nervous System*, 32(2), 351–353. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2907-z>
- Tubbs, R. S., Demerdash, A., Vahedi, P., Griessenauer, C. J., y Oakes, W. J. (2016). Chiari IV malformation: Correcting an over one century long historical error. *Child's Nervous System*, 32(7), 1175–1179. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2765-8>
- Tubbs, R. S., y Oakes, W. J. (2013a). Associated disorders of Chiari type I malformations. En: R. S. Tubbs, y W. J. Oakes (Eds.), *The Chiari Malformations* (pp. 127–133). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_10

- Tubbs, R. S., y Oakes, W. J. (2013b). Introduction and classification of the Chiari malformations. En: R. S. Tubbs, y W. J. Oakes (Eds.), *The Chiari Malformations* (pp. 1–3). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_1
- Tubbs, R. S., y Oakes, W. J. (2013c). The Chiari malformations: A historical context. En: R. S. Tubbs, y W. J. Oakes (Eds.), *The Chiari Malformations* (pp. 5–11). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6369-6_2
- Tubbs, R. S., y Turgut, M. (2020). Defining the Chiari malformations: Past and newer classifications. En: R. S. Tubbs, M. Turgut, y W. J. Oakes (Eds.), *The Chiari Malformations* (pp. 21–39). https://doi.org/10.1007/978-3-030-44862-2_2
- Turner, B. M., Paradiso, S., Marvel, C. L., Pierson, R., Boles Ponto, L. L., Hichwa, R. D., y Robinson, R. G. (2007). The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia*, 45(6), 1331–1341. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.09.023>
- Urbizu, A., Khan, T. N., y Ashley-Koch, A. E. (2017). Genetic dissection of Chiari malformation type 1 using endophenotypes and stratification. *Journal of Rare Diseases Research and Treatment*, 2(2), 35–42. <https://doi.org/10.29245/2572-9411/2017/2.1082>
- Urbizu, A., Martin, B. A., Moncho, D., Rovira, A., Poca, M. A., Sahuquillo, J., Macaya, A., y Español, M. I. (2018). Machine learning applied to neuroimaging for diagnosis of adult classic Chiari malformation: Role of the basion as a key morphometric indicator. *Journal of Neurosurgery*, 129(3), 779–791. <https://doi.org/10.3171/2017.3.JNS162479>
- Urbizu, A., Poca, M. A., Vidal, X., Rovira, A., Sahuquillo, J., y Macaya, A. (2014). MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of

- Chiari malformation type I. *Journal of Neuroimaging*, 24(3), 250–256.
<https://doi.org/10.1111/jon.12007>
- Urbizu, A., Toma, C., Poca, M. A., Sahuquillo, J., Cuenca-León, E., Comand, B., y Macaya, A. (2013). Chiari malformation type I: A case-control association study of 58 developmental genes. *PLoS ONE*, 8(2), 1–9.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057241>
- Van Overwalle, F., Baetens, K., Mariën, P., y Vandekerckhove, M. (2014). Social cognition and the cerebellum: A meta-analysis of over 350 fMRI studies. *NeuroImage*, 86, 554–572. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.033>
- Van Overwalle, F., De Coninck, S., Heleven, E., Perrotta, G., Taib, N. O. B., Manto, M., y Mariën, P. (2019). The role of the cerebellum in reconstructing social action sequences: A pilot study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 14(5), 549–558. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz032>
- Van Overwalle, F., Heleven, E., Ma, N., y Mariën, P. (2017). Tell me twice: A multi-study analysis of the functional connectivity between the cerebrum and cerebellum after repeated trait information. *NeuroImage*, 144(Pt A), 241–252. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.046>
- Van Overwalle, F., Manto, M., Cattaneo, Z., Clausi, S., Ferrari, C., Gabrieli, J. D. E., Guell, X., Heleven, E., Lupo, M., Ma, Q., Michelutti, M., Olivito, G., Pu, M., Rice, L. C., Schmahmann, J. D., Siciliano, L., Sokolov, A. A., Stoodley, C. J., van Dun, K., ... Leggio, M. (2020). Consensus paper: Cerebellum and social cognition. *Cerebellum*, 19(6), 833–868. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01155-1>

- Van Overwalle, F., y Mariën, P. (2016). Functional connectivity between the cerebrum and cerebellum in social cognition: A multi-study analysis. *NeuroImage*, 124(Pt A), 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.001>
- Vandervert, L. (2016). The prominent role of the cerebellum in the learning, origin and advancement of culture. *Cerebellum & Ataxias*, 3(10), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s40673-016-0049-z>
- Vargas, M. L., Sanz, J. C., y Marín, J. J. (2009). Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome Battery (BADS) in schizophrenia. A pilot study in the spanish population. *Cognitive and Behavioural Neurology*, 22(2), 95–100. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e318192cd08>
- Vega, A., Quintana, F., y Berciano, J. (1990). Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: A morphometric study. *Journal of the Neurological Sciences*, 99(2-3), 137–145. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(90\)90150-l](https://doi.org/10.1016/0022-510x(90)90150-l)
- Vernon, H., y Mior, S. (1991). The Neck Disability Index: A study of reliability and validity. *Journal of Manipulative Physiological Therapeutics*, 14(7), 409–415.
- Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Tanghe, H. L., Vincent, A. J., Hofman, A., Krestin, G. P., Niessen, W. J., Breteler, M. M. B., y van der Lugt, A. (2007). Incidental findings on brain MRI in the general population. *The New England Journal of Medicine*, 357(18), 1821–1828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070972>
- Villanueva, R. (2012). The cerebellum and neuropsychiatric disorders. *Psychiatry Research*, 198(3), 527–532. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.023>
- Voogd, J. (2003). The human cerebellum. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.07.005>
- Voogd, J., y Glickstein, M. (1998). The anatomy of the cerebellum. *Trends in Neurosciences*, 21(9), 370–375. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01318-6](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01318-6)

- Voogd, J., y Koehler, P. J. (2018). Historic notes on anatomic, physiologic, and clinical research on the cerebellum. En: M. Manto y T. A. G. M. Huisman (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, 154 (pp. 3–26). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00001-1>
- Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition. WAIS-IV*. Pearson.
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV*. NCS Pearson.
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., y Evans, J. J. (1996). *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Thames Valley Test Company.
- Wolf, U., Rapoport, M. J., y Schweizer, T. A. (2009). Evaluating the affective component of the cerebellar cognitive affective syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21(3), 245–253. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21.3.245>
- Xu, H., Chu, L., He, R., Ge, C., y Lei, T. (2017). Posterior fossa decompression with and without duraplasty for the treatment of Chiari malformation type I - a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*, 40(2), 213–221. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0731-x>
- Yarbrough, C. K., Greenberg, J. K., y Park, T. S. (2015). Clinical outcome measures in Chiari I malformation. *Neurosurgery Clinics of North America*, 26(4), 533–541. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2015.06.008>
- Yassari, R., y Frim, D. (2004). Evaluation and management of the Chiari malformation type 1 for the primary care pediatrician. *Pediatric Clinics of North America*, 51(2), 477–490. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(03\)00208-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(03)00208-6)

- Young, R. M., Shafa, J. S., y Myseros, J. S. (2015). The Chiari 3 malformation and a systemic review of the literature. *Pediatric Neurosurgery*, 50(5), 235–242. <https://doi.org/10.1159/000438487>
- Zanatta, A., Cherici, C., Bargoni, A., Buzzi, S., Cani, V., Mazzarello, P., y Zampieri, F. (2018). Vincenzo Malacarne (1744–1816) and the first description of the human cerebellum. *Cerebellum*, 17(4), 461–464. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0932-7>
- Zhao, J. L., Li, M. H., Wang, C. L., y Meng, W. (2016). A systematic review of Chiari I malformation: Techniques and outcomes. *World Neurosurgery*, 88, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.087>
- Zigmond, A., y Snaith, R. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361–370. <https://doi.org/10.1111/acp.1983.67.issue-6>

IX. Anexos

9. Anexos

9.1. Trabajos adicionales

- Lázaro, E., **García, M.**, Amayra, I., López-Paz, J. F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., Al-Rashaida, M., Fernández, P., Rodríguez, A., Jometón, A., y Ruíz, B. (2018). Anxiety and depression in Chiari malformation. *Journal of Integrative Neuroscience*, 17(4), 343-348. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2018.04.0414>
[IF: 1.139, Q4 Neurosciences]

OPEN ACCESS

J. Integr. Neurosci.

Research article

Anxiety and depression in Chiari malformation

Esther Lázaro^{1,*}, Maitane García¹, Imanol Amayra¹, Juan-Francisco López-Paz¹, Oscar Martínez¹, Manuel Pérez¹, Sarah Berrocoso¹, Mohammad Al Rashaida¹, Paula Fernández¹, Alicia Rodríguez¹, Amaia Jometón¹, Begoña Ruíz²

¹Avda. Universidades 24, 48007 Bilbao University of Deusto, Spain

²Spanish Center of Reference for Rare Diseases Calle Bernardino Obregón, 24, 09001 Burgos, Spain

*Correspondence: estherlazarodeusto.es (Esther Lázaro)

<https://doi.org/10.31083/j.jin.2018.04.0414>

Abstract

There are few studies that explore the involvement of the cerebellum in the affective area. This study aims to evaluate the affective component and, specifically, the emotional states of depression and anxiety associated with the Chiari malformation, controlling perceived pain. This study included a Chiari group and two control groups, one healthy, the other suffering from Myasthenia gravis, which exhibits a physical component without cerebellar impairment. Each participant completed the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Numeric Pain Rating Scale. Scores were significantly higher for the anxiety variable in the Chiari group, either when compared to the control group or the group affected by Myasthenia gravis-controlling the level of headache. The results obtained support previous studies in which the important contribution of the cerebellum to emotional regulation was emphasized.

Keywords

Cerebellum; Chiari malformation; depression; anxiety; pain; observational descriptive study

Submitted: May 15, 2017; Accepted: December 14, 2017

- Lázaro, E., **García, M.**, Ibarrola, A., Amayra, I., López-Paz, J. F., Martínez, O., Pérez, M., Berrocoso, S., Al-Rashaida, M., Rodríguez, A. A., Fernández, P., y Luna, P. M. (2018). Chiari type I malformation associated with verbal fluency impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 1-9. https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-S-17-0465
[IF: 1.749, Q1 Linguistics]

JSLHR

Research Article

Chiari Type I Malformation Associated With Verbal Fluency Impairment

Esther Lázaro,^a Maitane García,^a Ane Ibarrola,^a Imanol Amayra,^a Juan Francisco López-Paz,^a Oscar Martínez,^a Manuel Pérez,^a Sarah Berrocoso,^a Mohammad Al-Rashaida,^a Alicia Aurora Rodríguez,^a Paula Fernández,^a and Paula María Luna^a

Purpose: Chiari malformation (CM) Type I is a rare disorder that implies an anomaly in the craniocervical junction, where one or both cerebellar tonsils are displaced below the foramen magnum into the cervical spinal channel. Research carried out regarding cognitive symptoms such as verbal fluency is scarce. The aim of this study was to investigate whether verbal fluency is impaired in a CM clinical group compared to a group of healthy control individuals while controlling for depression and anxiety symptomatology.

Method: For this purpose, 101 individuals were enrolled to take part in the study (51 CM, 50 healthy controls). The Controlled Oral Word Association Test (Benton,

de Hamsher, & Sivan, 1983) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond & Snaith, 1983) were administered.

Results: Results showed significantly lower scores for the CM group in verbal fluency compared to the control group ($p < .005$). After performing an analysis of covariance to eliminate depression and anxiety symptomatology tendencies, it was observed that verbal fluency could not be predicted by this variable ($p > .005$).

Conclusions: From the results of this study, it can be concluded that people suffering from CM exhibit less verbal fluency than healthy control individuals and that this difference is not caused by depression or anxiety.

9.2. Dictamen del Comité de Ética



Deusto

Comité de Ética en Investigación

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE DEUSTO

Ref: ETK-20/17-18

Tras la evaluación del proyecto de investigación “Perfil neuropsicológico asociado a la Malformación de Chiari tipo I: implicaciones del cerebelo en el funcionamiento cognitivo” que presenta para su evaluación el Dr. D. Imanol Amayra Caro, el Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Deusto, tal y como se hace constar en el acta de la reunión del 14 de Diciembre de 2017 en la que se tomó el acuerdo, no encuentra objeción alguna, y califica el proyecto de Apto.

El proyecto corresponde a una tesis doctoral del programa de Doctorado en Psicología de la Universidad de Deusto, realizada por Dña. Maitane García Martín y dirigida por el Dr. Amayra. El Comité ha evaluado la documentación aportada para confirmar la idoneidad ética de este proyecto, de carácter estrictamente académico, de cara a la difusión científica de sus resultados en revistas especializadas.

El objetivo del proyecto consiste en analizar el perfil neuropsicológico secundario a la Malformación de Chiari tipo I, patología que pertenece al grupo de las denominadas enfermedades raras (aquellas que afectan a menos de cinco casos de cada 10.000 habitantes). Propone hacerlo a través de un estudio transversal-exploratorio, comparativo entre grupo clínico y grupo control sano, en el cual serán evaluadas un conjunto de funciones cognitivas a través de un protocolo de evaluación neuropsicológica.

Desde el punto de vista ético el proyecto es adecuado en todo lo referente a la protección y evitación de riesgos a los participantes y el respeto a la autonomía. El proyecto especifica los procedimientos establecidos para la recogida del consentimiento informado e incluye el modelo a utilizar que es correcto. Asimismo, señala los procedimientos para salvaguardar la confidencialidad y proteger los datos personales una vez finalizado el proyecto. Este se ajusta a los principios metodológicos, éticos y jurídicos que debe tener este tipo de investigación.

No se observan riesgos de ningún tipo para los participantes y se establecen medidas adecuadas que ofrecen suficientes garantías éticas durante su desarrollo y posterior al mismo.

El proyecto tiene en cuenta la regulación sobre de protección de datos personales (UE 2016/679) aprobada por la Comisión y el Consejo de la UE en abril de 2016 en relación al i) procedimiento de consentimiento informado; ii) acceso a datos personales; iii) el uso de

datos para el interés público; y iv) las responsabilidades de los investigadores responsables del proyecto.

Y para que así conste,

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'Cristina de la Cruz'.

Dña. Cristina de la Cruz Ayuso
Coordinadora de la Comisión de Ética en Investigación
Universidad de Deusto

En Bilbao a 14 de diciembre de 2017

