

D

Déficit en la Velocidad de Procesamiento vs. Déficit en la Precisión de Respuestas en Pacientes Pediátricos con Tumor Cerebeloso

Eliana Alexey Quintero-Gallego

Instituto Ortopédico Infantil Roosevelt.
Bogotá, Colombia.

Carlos María Gómez-González

Laboratorio de Psicobiología,
Universidad de Sevilla. Sevilla, España.

Manuel Morales

Departamento de Psicología
Experimental, Universidad de Sevilla.
Sevilla, España.

Javier Márquez

Servicio de Neurocirugía, Hospital
Virgen del Rocío. Sevilla, España.

Correspondencia: Eliana Alexey Quintero-Gallego. Kra 71 No. 127^a-67 Int. 101, niza Bogotá-Colombia. Correo electrónico: eliana_quintero@yahoo.es

Agradecimientos. Encarnación Vaquero por sus sugerencias.

Resumen

La capacidad atencional se ve afectada por lesiones asociadas a tumores ubicados en la fosa posterior. El cambio atencional entre modalidades sensoriales ha sido una de las tareas atencionales en las que se ha propuesto la existencia de un déficit tras lesión en el cerebelo. El presente trabajo describe un déficit atencional debido al tratamiento quirúrgico, así como a la quimio y radioterapia en niños y adolescentes que han sido intervenidos por astrocitoma y meduloblastoma. El grupo control y los grupos clínicos respondieron frente a tareas de búsqueda visual, inhibición de respuestas motoras y focalización y cambio atencional. Se realizó un análisis de componentes principales con el cual se identificaron dos factores principales: la velocidad de procesamiento (speed accuracy-trade off) y la precisión, que fueron afectados por el tipo de tumor y la localización del mismo. Los pacientes con astrocitoma mostraron dificultades en la precisión pero mantuvieron tiempos de reacción similares a los controles. Los pacientes con meduloblastoma mostraron un deterioro en ambos factores. Los resultados implican un deterioro de la función atencional, de forma global en pacientes intervenidos por meduloblastoma, y en la precisión de respuestas en aquellos intervenidos por astrocitoma.

Palabras clave: Meduloblastoma, astrocitoma, atención, tiempos de reacción, precisión atencional.

Deficit in Speedy Processing vs. Deficit in Response Accurateness in Pediatric Patients with Cerebellar Tumors

Summary

Attentional function is impaired by posterior

fossa tumors. Attentional shifting has been one of the attentional components described as impaired after cerebellar lesions. Present report describes attentional deficit due to surgery and chemo and radiotherapy in astrocitoma and medulloblastoma patients. Control and clinical groups performed visual search, stop and focus/shifting attentional tasks. Principal Component Analysis obtained two main sources of variability (factors): reaction time and accuracy. The factorial scores of these two factors were affected by the clinical group condition and tumor localization. Astrocitoma patients showed difficulties in accuracy but presented reaction time similar to controls. Medulloblastoma patients presented deterioration in both types of behavioral variables. The results imply a global deterioration of the attentional function in medulloblastoma group and accuracy deficit in astrocitoma group.

Keywords: Medulloblastoma, astrocytoma, attention, reaction time, accuracy.

Introducción

Entre el 54% y el 70% de los tumores en el Sistema Nervioso Central (SNC) en niños se originan en la fosa posterior (FP), a diferencia del 15% a 20% que ocurre en los adultos (Maroldo & Barkovich, 1992; Schwartz & Montello, 1992). Los tumores de la fosa posterior (TFP) más comunes son los astrocitomas (A) y los medulloblastomas (MB). Los primeros son de bajo grado de malignidad y suelen tener buen pronóstico. En cuanto al tratamiento, suele ser la resección quirúrgica, obteniendo una supervivencia mayor al 90% a los 5 años (Duffner & Cohen, 1986;

Bloom, Gleees, Bell, Ashley & Gorman, 1990) con reportes del 80 e incluso el 100% a los 10 años y del 88% a los 25 años (Zakrzewski, Fiks, Polis, & Liberski, 2003; Daszkiewicz, Maryniak, Roszkowski, & Barszcz, 2009). Los MB constituyen el tumor intracraneal maligno más frecuente en niños (Allen, 1985; Al-Mefty, Jinkins, & El Senoussi, 1985) con una tasa de supervivencia en niños de 5 años del 85% para los pacientes con riesgo promedio y del 70% para pacientes con alto riesgo (Gottardo & Gajjar, 2006).

· *Astrocitomas y déficit atencional: El rol del cerebelo en la atención*

Los estudios con niños con TFP tratados con intervención quirúrgica, han descrito problemas cognitivos posteriores (Levisohn, Cronin-Golomb & Schmahmann, 2000; Riva & Giorgi, 2000; Palmer, Gajjar, Reddick, Glass, Kun, Wu, Xiong & Mulhern, 2003). El primer estudio sistemático sobre alteraciones cognitivas de niños con resección de TFP fue el realizado por Levisohn y colaboradores quienes observaron síntomas similares a los descritos en el “Síndrome Cerebeloso Cognitivo- Afectivo” documentado en los adultos por Schmahmann y Sherman (1998).

Los tumores ubicados en el cerebelo es uno de los tantos modelos de lesión natural que aporta información sobre la relación de esta estructura con la atención. Otros estudios utilizan poblaciones con lesiones vasculares y degenerativas (adultos); sin embargo, la metodología descrita en los trabajos es diversa y existe, además, una alta variabilidad en los grupos clínicos. De hecho, Haarmeier y Their (2007) han revisado los paradigmas atencionales utilizados en la bibliografía (en su mayoría con adultos) e indican que los déficits en

pacientes con lesiones en el cerebelo se observan consistentemente en la ejecución de tareas que implican una alta demanda de memoria de trabajo y de respuestas motoras, y menos en aquellos paradigmas que reducen o controlan estos aspectos.

Aunque una de las teorías más sólidas durante los años 90 fue la propuesta por el equipo de Courchesne, respecto al papel del cerebelo en la atención espacial y en tareas que implican cambio entre modalidades sensoriales; los resultados de las últimas investigaciones, en las cuales hay un control riguroso de la actividad motora (i.e., demanda motora y movimientos oculomotores), parecen no ir en la misma dirección (Ravizza & Ivry, 2001; Schoch, Gorissen, Richter, Ozimek, Kaiser, Dimitrova et al., 2004). Schoch y colaboradores observaron que los niños con lesiones en el cerebelo no tenían dificultades en la habilidad para cambiar el foco de atención en intervalos de tiempo menores a 2,5 segundos; sin embargo, encontraron que en intervalos de tiempo menores a 1,5 segundos había una tendencia (que no resultó significativa), de los pacientes a presentar una peor ejecución respecto a los controles. Berger, Sadeh, Tzur, Shuper, Kornreich, Inbar et al (2005) encontraron, en una muestra de niños y adolescentes intervenidos por TFP benigno, rigidez en sus respuestas cuando se exigían cambios atencionales rápidos; sin embargo, señalaron que los déficits eran diferentes a los presentados en poblaciones con lesiones frontales.

· *Meduloblastomas y déficit de atención: Efectos de la neurotoxicidad generada por la radio y quimioterapia*

El meduloblastoma al ser un tumor maligno, requiere de protocolos que incluyen tanto la intervención quirúrgica- Cx-, como técnicas

más invasivas como son la radioterapia (RTP) y la quimioterapia (QMT) de las que se reportan déficits frecuentemente más severos y globales.

La literatura informa que la RTP tiene efectos adversos sobre el funcionamiento intelectual y neuropsicológico de los pacientes. Uno de los aspectos principalmente estudiados es la disminución en la capacidad intelectual (Mulhern, Hancock, Fairclough & Kun, 1992; Mulhern, Kepner, Thomas, Armstrong, Friedman & Kun, 1998; Ris, Packer, Goldwein, Jones-Wallace & Boyett, 2001). Entre los resultados se cuenta la reducción progresiva en la inteligencia (CI) en niños (Ellenberg, McComb, Siegel & Stowe, 1987; Radcliffe, Packer, Atkins, Bunin, Schut, Goldwein & Sutton, 1992). Otro aspecto analizado es la relación entre la dosis y la edad en la que se aplica el tratamiento con los resultados cognitivos. Al respecto se ha indicado que dosis mayores y menor edad en el momento de intervención implican una peor ejecución a nivel cognitivo (Mulhern, Kepner, Thomas, Armstrong, Friedman & Kun, 1998; Grill, Renaux, Bulteau, Viguier, Levy-Piebois, Sainte-Rose, et al., 1999; Kieffer-Renaux, Bulteau, Grill, Kalifa, Viguier & Jambaque, 2000; Mulhern, Palmer, Merchant, Wallace, Brouwers, Chintagumpala et al., 2005).

En cuanto a los mecanismos neuropatológicos que explican los efectos cognitivos de la RTP, se ha sugerido que la radiación: a) reduce la neurogénesis y el volumen del hipocampo (Monje, Mizumatsu, Fike & Palmer, 2002; Monje & Palmer, 2003), lo que podría explicar los déficits en la memoria verbal (Kieffer-Renaux, Bulteau, Grill, Kalifa, Viguier & Jambaque, 2000; Nagel, Palmer, Reddick, Glass, Helton, Wu et al., 2004) y b) genera

pérdida en el volumen de la sustancia blanca que, a su vez, se asocia con disminución en la atención y en la velocidad de procesamiento y, consecuentemente, menores puntajes en el CI y pobre rendimiento académico (Reddick, White, Glass, Wheeler, Thompson, Gajjar, Leigh & Mulhern, 2003).

Además de las investigaciones efectuadas con el fin de establecer las lesiones en el SNC (sustancia blanca e hipocampo) causadas por la RTP, las cuales podrían explicar los déficits cognitivos de los pacientes (pobre atención, dificultad en la memoria, enlentecimiento en el procesamiento de la información, disminución intelectual y problemas de aprendizaje), algunos autores han buscado integrar estos dos aspectos en modelos. Reddick, White, Glass, Wheeler, Thompson, Gajjar, Leigh & Mulhern (2003) han propuesto un modelo en el que la disminución en la sustancia blanca en niños con tumores cerebrales que han requerido RTP se asocia con déficits en procesos cognitivos básicos, principalmente en atención, lo que se refleja en un bajo puntaje en pruebas de inteligencia (CI), tanto en la capacidad verbal como en la no verbal (Palmer, Goloubeva, Reddick, Glass, Gajjar, Kun, Merchant & Mulhern, 2001; Spiegler, Bouffet, Greenberg, Rutka & Mabbott, 2004; Mulhern, Palmer, Merchant, Wallace, Brouwers, Chintagumpala et al., 2005), y en un desempeño académico por debajo de lo normal con problemas en la escritura, matemáticas y en las habilidades de lectura (Mulhern, Palmer, Merchant, Wallace, Brouwers, Chintagumpala et al., 2005; Mabbott, Spiegler, Greenberg, Rutka, Hyder & Bouffet, 2005).

Considerando los hallazgos en las dos poblaciones clínicas: pacientes

supervivientes de astrocitoma y meduloblastoma, la literatura muestra que: 1) el cerebelo posiblemente está relacionado con tareas atencionales, aunque los resultados son contradictorios y, posiblemente, estén asociados a la demanda motora exigida inevitablemente por la tarea, 2) los niños con tumores en el SNC presentan déficit atencional y pobre velocidad de procesamiento y 3) los estudios longitudinales en niños con MB describen en primer lugar la aparición de una dificultad en la velocidad de procesamiento y posteriormente déficit atencional.

Por lo anterior, se proponen como objetivos del trabajo los siguientes: 1) Identificar si los niños supervivientes de A, al igual que los supervivientes de MB, presentan principalmente enlentecimiento en el procesamiento de la información, 2) incluir en la evaluación de la atención diferentes componentes además del clásicamente estudiado en la literatura de atención sostenida, y 3) establecer si existe correlación entre el desempeño cognitivo y el volumen del tumor, el tiempo entre la cirugía-evaluación y la edad en la que se realizó la cirugía, variables que se han asociado con gradientes de deterioro y/o de compensación de las funciones.

Método

Descripción de la serie

La serie estuvo compuesta por tres grupos (control y dos grupos clínicos). El grupo control fue seleccionado al azar de un amplio grupo de sujetos participantes de un estudio de desarrollo de la atención. No se incluyeron individuos con problemas de aprendizaje, déficit de atención o dificultades de lectura y/o escritura, evaluados por el psicólogo escolar.

En total fueron 31 participantes en el grupo control con una edad promedio de 11 años (DE= 2,52). En el grupo de supervivientes de astrocitoma hubo 12 participantes; edad promedio 11 años (DE=2,92); con un volumen de tumor promedio de 49,70 cc (DE=28,11); edad en el momento de la cirugía promedio de 92,66 meses (DE=43,51) y tiempo entre la cirugía y la evaluación promedio de 43,25 meses (DE=33,13). Finalmente, cuatro participantes en el grupo superviviente de meduloblastoma de edad promedio 12,25 años (DE=0,95); volumen de tumor promedio de 60,51 (DE=51,16); edad en el momento de la cirugía promedio de 101,75 meses (DE=13,67) y tiempo entre la cirugía y la evaluación promedio de 47,25 meses (DE=13,93). Al realizar un análisis de ANOVA para comparar las medias entre los grupos, no se encontraron diferencias entre éstas en las variables de edad, volumen de tumor, edad en el momento de la cirugía y tiempo entre la cirugía y la evaluación. Por lo cual, se considera que los grupos clínicos fueron homogéneos entre sí respecto a dichas variables clínicas y homogéneos respecto al grupo control en cuanto a la edad.

En síntesis hubo 16 participantes en el grupo clínico, tras excluir aquellos niños – adolescentes con puntajes extremos. Aunque parece una muestra pequeña no lo es considerando: 1) a escasa incidencia de esta patología, aproximadamente 1/100.000 niños menores de 14 años/año. De manera que se hace referencia a una población cercana a los 2.100.000 de niños y 2) la unidad de neurocirugía del Hospital Virgen del Rocío atiende más del 98% de la población pediátrica de la zona.

Descripción de las variables clínicas más relevantes

Para la evaluación del volumen tumoral se realizó una aproximación desde los estudios de imagen de RMN o TC preoperatorios. Para cada tumor se seleccionaron los cortes en los que la lesión alcanzaba la mayor superficie en los tres planos del espacio. En estos cortes se realizaron mediciones del diámetro máximo de la lesión. La aproximación al volumen se realizó mediante una simplificación de la fórmula de cálculo del volumen de un elipsoide, en la que se consideran los diámetros máximos.

Las variables clínicas principales se encuentran descritas en la tabla 1. Estas fueron evaluadas por un neurocirujano experto a partir de las RMN. En todos los casos se realizaron cortes axiales, coronales, sagitales o estudios volumétricos potenciados en T1 y T2 con y sin contraste.

Se consideraron las siguientes variables: 1) presencia de mutismo debido a que la literatura ha sugerido que ésta puede ser una de las variables clínicas que explique los déficits cognitivos de los pacientes, 2) lesión en el núcleo dentado (unilateral o bilateral) puesto que se ha sugerido que el núcleo dentado en su región ventral está relacionado con tareas cognitivas y, 3) localización del tumor considerando dos amplias áreas descritas en la literatura: vermis vs hemisferios. De estas tres variables clínicas tan sólo la última se utilizó para realizar los análisis estadísticos puesto que al considerar las otras, los subgrupos clínicos quedaban reducidos a un “n” muy pequeño, con el cual no es posible aplicar con validez ningún proceso estadístico; sin embargo, se han utilizado con fines descriptivos.

Los participantes de los grupos clínicos fueron previamente sometidos a test de: evaluación motora, tiempos de reacción

simple y evaluación intelectual (Quintero-Gallego, Gómez, Vaquero, Perez-Santamaria, & Marquez, 2006) encontrando diferencias entre el grupo MB y el control pero no entre el grupo A y el control. Estos

resultados sugieren que no existían déficits sensoriomotores graves que afectaran la realización de las tareas.

Tabla 1.

Variables clínicas descriptivas de la serie. Se presenta la frecuencia para cada uno de los aspectos considerando la naturaleza del tumor

Naturaleza del tumor	Mutismo		Lesión dentado			Localización tumor	
	Si	No	No	Unilateral	Bilateral	Vermis	Hemisferio
Astrocitoma	1	11	6	4	2	5	7
Meduloblastoma	2	2	1	0	3	3	1

Instrumentos

· **Attentional Network Test.** El ANT fue diseñado para evaluar las tres redes atencionales propuestas por Posner y Petersen (1990) de alerta, orientación y ejecutiva, a partir de sustracciones en los tiempos de reacción y en los porcentajes de respuestas correctas. En esta tarea se presentan en la pantalla del computador estímulos visuales que varían en dos dimensiones. En primer lugar, en el tipo de estímulo acompañante: “*flanker*” que podía ser: neutral, congruente e incongruente y, además, en la localización y tipo de la señal de aviso (“*warning*”) que podía ser: ausencia de señal de aviso, señal de aviso central, doble o en la ubicación del estímulo objetivo.

El número total de estímulos presentados fue de 96, de los cuales se presentaron 24 para cada condición de señal de aviso y 36 para cada condición de flanker. Entre la presentación del punto de fijación central (asterisco) y la señal de aviso hubo un intervalo aleatorizado entre 400 y 1600 ms. El tiempo de duración de la señal de aviso

fue de 150 ms. El intervalo entre la señal de aviso y el estímulo target fue de 450 ms. La duración del estímulo target fue de 1700 ms. Los participantes debían presionar el botón derecho o izquierdo del ratón (con los dedos índice y anular de la mano dominante) de manera que señalaran la orientación del pescado en el centro.

· **Tarea de Pop out/tarea visual search.** El objetivo de la tarea de pop out fue evaluar el proceso preatencional de búsqueda en paralelo; mientras que, el objetivo de la tarea de visual search fue evaluar el proceso cognitivo de búsqueda atencional de tipo serial. Los estímulos target de ambas tareas fueron mezclados con ensayos en los que se presentaron estímulos distractores a fin de evitar errores en la discriminación de respuestas. En cada tarea se presentó un total de 90 ensayos, 30 para cada una de las tres condiciones (2 estímulos, 4 estímulos y 6 estímulos), siendo el 80% de los ensayos estímulos target (72, 24 para cada condición) y el 20% estímulos distractores (18). Los estímulos fueron presentados durante 1500 ms. El ISI

fue aleatorizado en un rango entre 500-700 ms.

· **Paradigma de la señal de parada: Stop.** El diseño clásico de este paradigma experimental consiste en un estímulo meta (*target*) al que la persona debe responder con rapidez (ensayos “Go”) y la presencia, en una pequeña proporción de los ensayos de un estímulo que indica que se debe suprimir la respuesta (ensayos “stop”). En esta tarea se está evaluando tanto la capacidad de flexibilidad atencional como la capacidad de inhibir una respuesta. La señal “go” fue un tucán presentado durante 750 ms y en 70 ensayos. En los ensayos de parada se presentó un tono de 500 Hz, durante 300 ms y en 30 ensayos. La presencia del tono indicaba que en estos ensayos no se debía producir respuesta alguna. Este tono se presentó a los 100 o 200 ms del inicio del estímulo “go”. Finalmente, el ISI fue aleatorizado entre un rango 750 y 1000 ms.

· **Tarea: Focus-Shifting.** Tarea que evalúa la capacidad para focalizar la atención y, posteriormente, el cambio atencional entre dos modalidades sensoriales: visual y auditiva. Los estímulos visuales fueron cuadrados rojos (estímulo distractor) o azules (estímulo target). Los estímulos auditivos fueron tonos de 1000 hz (estímulo objetivo) y tonos de 500 hz (estímulo distractores). Tanto los estímulos visuales como los auditivos tenían una duración de 700 ms. El ISI fue aleatorizado entre 500 y 700 ms. En la condición de focus se presentaron 2 bloques auditivos y 2 bloques visuales, intercalados, cada uno de 60 ensayos. En la condición shifting los bloques de los ensayos eran precedidos por

una palabra e imagen que indicaba el cambio entre las dos condiciones: visual o auditiva. Se presentaron 20 bloques de 12 ensayos cada uno.

Análisis Estadístico

Para los análisis estadísticos se utilizó el programa Rv2.12. Se realizaron análisis descriptivos de las puntuaciones tipificadas obtenidas de las diferentes variables medidas con las tareas experimentales. Posteriormente, considerando el amplio número de variables, se realizó un análisis de componentes principales (ACP) con las variables provenientes de los diferentes paradigmas experimentales empleados para evaluar la atención (en términos de tiempos de reacción y respuestas correctas-errores y, además, las diferentes condiciones propias a cada paradigma experimental, por ejemplo, número de estímulos y modalidad del estímulo).

Se obtuvieron dos factores que explicaron el 58% de la varianza, el primer factor agrupó la medida de tiempos de reacción (velocidad), mientras que, el segundo factor estuvo relacionado con la precisión de respuestas (relación entre las respuestas correctas y los errores). Así mismo se realizaron varios análisis de regresión múltiple.

Resultados

Análisis descriptivo

En la Figura 1 se presentan las puntuaciones tipificadas para los tiempos de reacción y en la Figura 2 las puntuaciones tipificadas para el porcentaje de respuestas correctas.

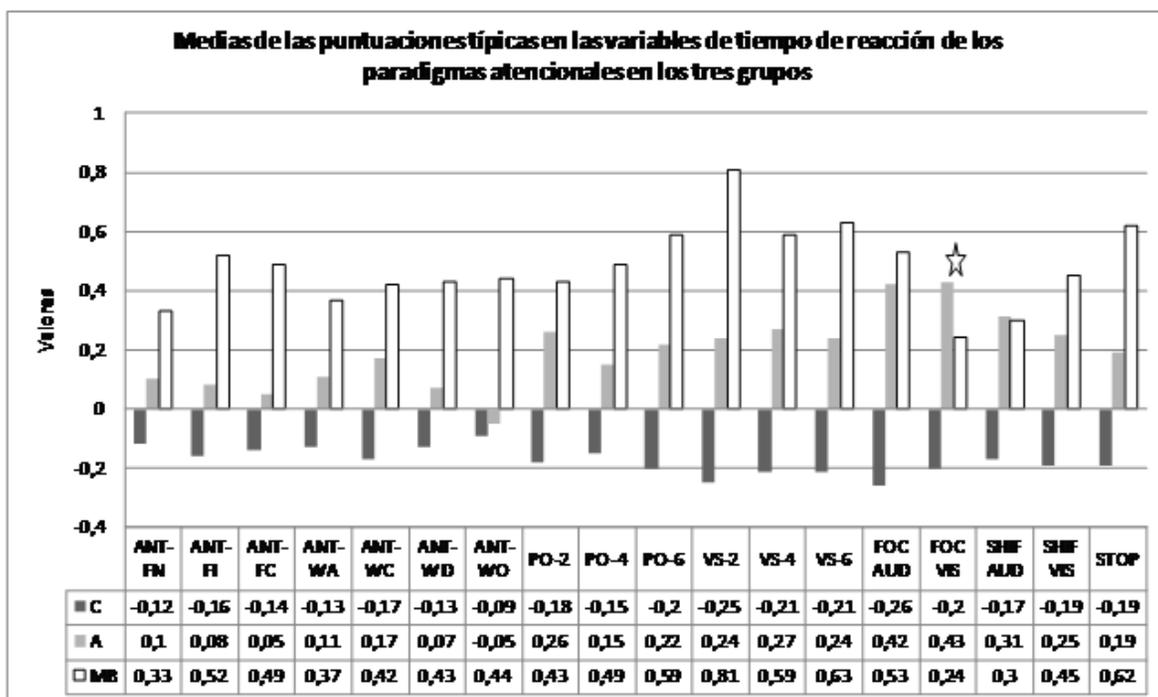


Figura 1. C: control, A: Astrocitoma, MB: meduloblastoma, ANT-FN: attentional network test condición flanker neutro, ANT-FI: attentional network test condición flanker incongruente, ANT-FC: attentional network test condición flanker congruente, ANT-WA: attentional network test condición warning ausente, ANT-WC: attentional network test condición warning central, ANT-WD: attentional network test condición warning doble, ANT-WO: attentional network test condición warning orientación, PO2: pop out condición dos estímulos, PO4: pop out condición cuatro estímulos, PO6: pop out condición seis estímulos, VS2: visual search condición dos estímulos, VS4: visual search condición 4 estímulos, VS6: visual search condición 6 estímulos, FOC-AUD: tarea focus modalidad auditiva, FOC-VIS: tarea focus modalidad visual, SHIF AUD: tarea shifting modalidad auditiva, SHIF VIS: tarea shifting modalidad visual, STOP: tarea stop. Se marca con asterisco la tarea (s) en la cual (es) no se mantiene la relación $C < A < MB$.

Para la mayoría de las variables de la figura 1 (relacionadas con los tiempos de reacción) se mantuvo la relación: tiempos de reacción en el grupo control menores que los tiempos de reacción en el grupo astrocitoma y éstos menores que los obtenidos por los participantes intervenidos por meduloblastoma ($C < A < MB$). Tan sólo para una variable FOC- VIS no se observó dicha relación (marcada con asterisco en la figura 1).

Para la mayoría de las variables relacionadas con el porcentaje de respuestas correctas (Figura 2) se mantuvo la relación: grupo control mejor precisión que el grupo de supervivientes con astrocitoma y éste obtiene un mejor nivel de precisión que los supervivientes con meduloblastoma ($C > A > MB$). Sin embargo, para dos variables no se apreció esto: ANT-FN y FOC-AUD (señaladas con asterisco en la Figura 2).

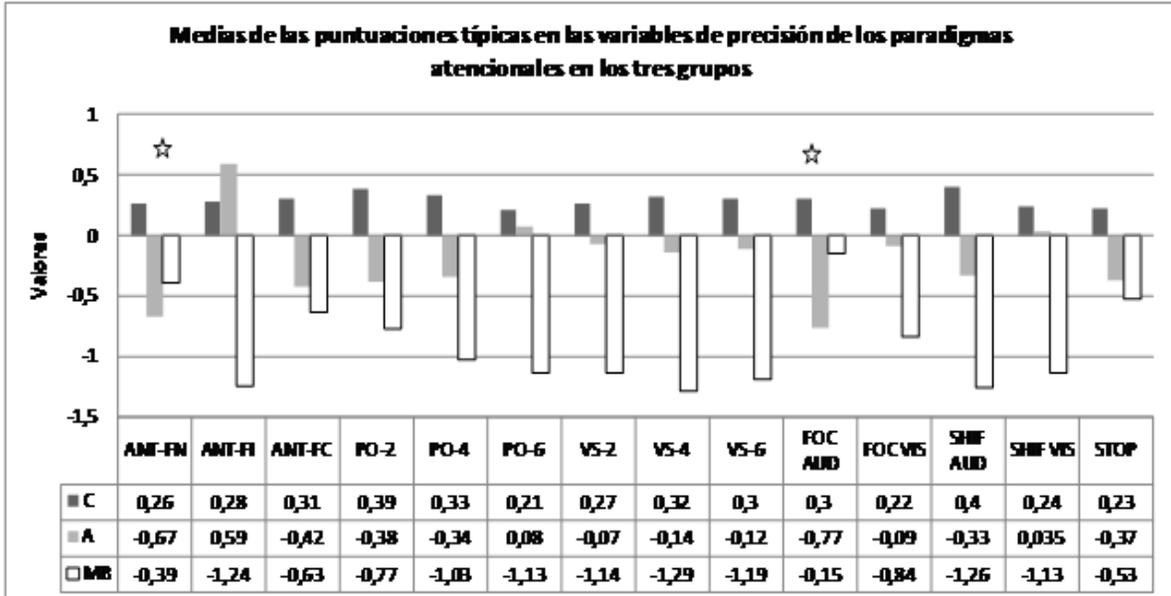


Figura 2. C: control, A: Astrocitoma, MB: meduloblastoma, ANT-FN: attentional network test condición flanker neutro, ANT-FI: attentional network test condición flanker incongruente, ANT-FC: attentional network test condición flanker congruente, ANT-WA: attentional network test condición warning ausente, ANT-WC: attentional network test condición warning central, ANT-WD: attentional network test condición warning doble, ANT-WO: attentional network test condición warning orientación, PO2: pop out condición dos estímulos, PO4: pop out condición cuatro estímulos, PO6: pop out condición seis estímulos, VS2: visual search condición dos estímulos, VS4: visual search condición 4 estímulos, VS6: visual search condición 6 estímulos, FOC-AUD: tarea focus modalidad auditiva, FOC-VIS: tarea focus modalidad visual, SHIF AUD: tarea shifting modalidad auditiva, SHIF VIS: tarea shifting modalidad visual, STOP: tarea stop. Se marca con asterisco la tarea (s) en la cual (es) no se mantiene la relación C > A > MB.

Análisis de componentes principales de los paradigmas atencionales

Dado el gran número de variables obtenidas a partir de los diferentes paradigmas experimentales utilizados y considerando que aunque son paradigmas que miden componentes atencionales diferentes se obtuvo una alta correlación entre los mismos; se realizó un análisis de componentes principales (ACP) con rotación varimax para reducir el número de variables.

En la Tabla 2 se presenta el resultado de ACP y se incluyen las correlaciones entre las variables y los componentes obtenidos. Se identificaron dos factores: el valor del

primer autovalor fue de 14.56 que tuvo una varianza asociada del 36% y el segundo autovalor tuvo un valor de 8.64 y una varianza explicada del 22%. En la tabla se presentan en negrita las variables más relevantes para cada componente. Dado que en el primer componente las variables de mayor peso y correlación fueron las de tiempos de reacción se considera este factor como “velocidad atencional”. Aunque las variables que tienen mayor correlación en este componente son los tiempos de reacción, es importante indicar que este factor no está sólo determinado por el tiempo. Hay algunas variables con correlaciones más bajas (en un rango entre -0.50 y -0.60) asociadas con el porcentaje

de respuestas correctas. Esto podría sugerir que este factor al involucrar el tiempo y las respuestas correctas, de información sobre la “speed accuracy-trade off” (compromiso entre velocidad y seguridad en las respuestas). En el

segundo componente las variables de mayor peso y correlación fueron las asociadas con el porcentaje de respuestas correctas, por lo cual, se considera este factor relacionado con la “precisión atencional”.

Tabla 2.
Análisis de componentes principales

Tarea	Variable	R1	R2
ATN: attentional network test	% FN	-0.37	-0.42
	%FI	-0.06	-0.81
	%FC	-0.36	-0.59
	TR FN	0.95	0.00
	TR FC	0.95	0.03
	TR FI	0.93	0.12
	TR WA	0.94	0.03
	TR W C	0.95	0.07
	TR WD	0.93	0.04
	TR WO	0.92	-0.01
POP OUT	% 2	-0.24	-0.44
	% 4	-0.29	-0.38
	% 6	-0.13	-0.53
	TR 2	0.84	0.26
	TR 4	0.84	0.31
	TR 6	0.84	0.38
	O 2	0.10	0.68
	O 4	0.07	0.60
	O 6	0.20	0.59
VISUAL SEARCH	%2	-0.24	-0.72
	%4	-0.49	-0.68
	%6	-0.56	-0.65
	TR 2	0.80	0.35
	TR 4	0.79	0.31
	TR 6	0.81	0.30
	O 2	0.25	0.68
	O 4	0.33	0.68
	O 6	0.38	0.74
FOCUS	% AUD	-0.34	-0.30
	% VIS	-0.06	-0.41
	TR AUD	0.75	0.16
	TR VIS	0.83	0.12
SHIFTING	% AUD	-0.58	-0.59
	% VIS	-0.59	-0.62

Velocidad de Procesamiento vs. Precisión en Tumores del Cerebelo

	TR AUD	0.70	0.03
	TR VIS	0.79	0.16
STOP	%	0.56	0.17
	TR	-0.54	-0.36

TR: tiempo de reacción en milisegundos, %: porcentaje de respuestas correctas, O: omisiones, aud: condición auditiva, vis: condición visual. En negrita se señalan las variables que son más relevantes para cada uno de los componentes.

Regresión múltiple considerando la edad, los dos factores y la naturaleza del tumor

Considerando los dos factores hallados en el ACP: velocidad: TR (speed accuracy-trade off) y precisión: %, se realizaron análisis de regresión múltiple. El modelo general que se utilizó fue: variables de respuesta (cada uno de los dos factores obtenidos con el ACP) = intercept + edad + variables clínicas (a- naturaleza del tumor: astrocitoma y meduloblastoma y b- para los astrocitomas localización del tumor: vermis y hemisferio). En todos estos modelos se evaluaron los supuestos de normalidad de

los errores con la prueba de Shapiro Wilk. La existencia de heterocedasticidad se evaluó de forma visual con la gráfica de los errores estudentizados y las puntuaciones predichas. Se incluyó dentro del modelo la variable naturaleza del tumor (astrocitoma vs meduloblastoma) y la edad como variable de control. Este tipo de análisis fue realizado con las puntuaciones de los factores: 1 (tiempos de reacción- “speed accuracy-trade off”) y 2 (precisión) que son variables latentes que subyacen a las variables empíricas. En la tabla 3 se muestran los resultados.

Tabla 3.

Modelo de regresión múltiple considerando la naturaleza del tumor, los dos factores encontrados en el ACP: velocidad (TR) y precisión (%) y la edad como variable de control

	Estimate	Std. Error	T value	Pr	R ²
Intercept	2.84546	0.5017	5.672	8.97e-07 ***	0.4542
TR-Edad	-0.26710	0.04388	-6.087	2.14e-07 ***	
TR –Astrocitoma	0.26145	0.25924	1.009	0.3185	
TR- Meduloblastoma	0.74766	0.33093	2.259	0.0286 *	
Intercept	0.02657	0.52793	0.050	0.96008	0.3956
%-Edad	-0.04229	0.04617	-0.916	0.36453	
%- Astrocitoma	0.84290	0.27280	3.090	0.00339 **	
%-Meduloblastoma	1.77220	0.34823	5.089	6.51e-06 ***	

TR: primer factor encontrado en el ACP que corresponde al tiempo de reacción (velocidad de procesamiento.) %: segundo factor encontrado en el ACP que corresponde a la precisión en las respuestas. * menor de 0.05 *** menor de 0.001. Modelo de regresión: variables de respuesta (dos factores) = intercept + edad + variables clínicas (astrocitoma y meduloblastoma). El análisis se realizó independientemente para cada uno de los factores. R²: Coeficiente de determinación, da una medida del porcentaje de varianza explicada

La Tabla 3 refleja diferencias significativas en el factor 1 (tiempo de reacción- speed

accuracy-trade off) entre el grupo de supervivientes de meduloblastoma y el

grupo control. La influencia en las puntuaciones factoriales del factor que identificamos con este factor en los supervivientes de meduloblastoma fue significativamente mayor que en el grupo control (B: 0.74, p: 0.0286). Así mismo, se encontró una relación significativa entre este factor y la edad, a medida que aumentó la edad disminuyó la puntuación en este factor (menor tiempo de reacción y mayor número de aciertos) (B: -0.26710, p: 2.14e-07).

Al analizar el factor 2 – precisión- se encontró que la edad influyó de forma significativa. En este caso la edad supone que a medida que aumenta la edad mayores aciertos y menos errores. Además, ambos grupos clínicos obtuvieron diferencias significativas respecto al grupo control. El grupo de supervivientes de

meduloblastoma presentó una mayor pendiente; es decir, una mayor tasa de errores respecto al grupo control (para el grupo meduloblastoma B= 1.77220, p=6.51e-06; y para el grupo astrocitoma B: 0.84290, p: 0.00339). Es decir, considerada la precisión como una variable factorial (independientemente de la tarea), la naturaleza del tumor (astrocitoma y meduloblastoma) influyó en su puntuación factorial.

Análisis para el grupo astrocitoma considerando la localización del tumor: vermis vs hemisferios

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se realizó el mismo tipo de análisis de regresión múltiple para el grupo de pacientes supervivientes de astrocitoma considerando el lugar de la lesión (Tabla 4).

Tabla 4.

Modelo de regresión múltiple para el grupo de supervivientes de astrocitoma, considerando los dos factores encontrados en el ACP: velocidad (TR) y precisión (%), el lugar de la lesión (vermis vs hemisferios) y la edad como variable de control

	Estimate	Std. Error	T value	Pr	R2
Intercept	2,81	0,5177	5,44	3.8e -0.06***	0.4313
TR-Edad	-0.26660	0.04538	-5.875	7.73e-07 ***	
TR –Vermis	0.18824	0.36941	0.510	0.613	
TR- Hemisferio	0.37961	0.32064	1.184	0.244	
Intercept	-0,082	0.305	-0,269	0.789	0.4593
%-Edad	-0.03191	0.02672	-1.194	0.23950	
%- Vermis	1.05283	0.21750	4.841	2.07e-05 ***	
%-hemisferio	0.62706	0.18879	3.322	0.00195 **	

TR: primer factor encontrado en el ACP que corresponde al tiempo de reacción (velocidad de procesamiento. %: segundo factor encontrado en el ACP que corresponde a la precisión en las respuestas. * menor de 0.05 *** menor de 0.001. Modelo de regresión: variables de respuesta (dos factores) = intercept + edad+ variables clínicas (vermis y hemisferio).

La Tabla 4 refleja que el factor 1 (tiempo de reacción) presentó diferencias significativas en función de la edad (B: -0.26660, p: 7.73e-07). Los participantes de mayor edad presentaron menores tiempos de reacción

(mejor speed accuracy-trade off) respecto a los pacientes menores. Sin embargo, para este factor no se encontraron diferencias entre el grupo clínico de pacientes con astrocitoma considerando la localización del

tumor y el grupo control.

Al analizar el factor 2 – precisión- se encontró que no hubo diferencias significativas en función de la edad. Sin embargo, ambos grupos clínicos obtuvieron diferencias significativas respecto al grupo control. El grupo de supervivientes con astrocitoma en el vermis presentó una mayor pendiente; es decir, una mayor tasa de errores respecto al grupo control (para el grupo astrocitoma en el vermis $B = 1.05283$, $p = 2.07 \times 10^{-5}$; para el grupo astrocitoma hemisférico $B: 0.62706$, $p: 0.00195$). En pacientes con astrocitoma la precisión, considerada en forma de puntuación factorial, es afectada tanto por lesiones en el vermis como por lesiones hemisféricas.

Correlaciones

Existen variables clínicas importantes en el desempeño cognitivo, por ello, se realizaron correlaciones de Pearson para cada uno de los grupos considerando los factores obtenidos en el análisis de componentes principales (factor 1, relacionado con tiempos de reacción y factor 2 relacionado con precisión) y las siguientes variables: volumen del tumor, edad en el momento de la cirugía y tiempo entre la cirugía y el momento de la evaluación. No se encontró ninguna correlación significativa.

Discusión

El ACP permite obtener dos factores principales (tiempos de reacción- speed accuracy-trade off y la precisión) para explicar la variabilidad individual. Ello permitió, utilizando las puntuaciones factoriales, evaluar la influencia de las variables de edad, grupo clínico y localización de la lesión. Se plantea la discusión considerando los dos grupos clínicos: astrocitomas vs. Meduloblastomas.

Grupo astrocitoma

Además de las conexiones que se establecen entre el cerebelo y la corteza frontal, el neocerebelo lateral se conecta con la corteza parietal y ambas estructuras interactúan funcionalmente (Sasaki, Oka, Matsuda, Shimono & Mizuno, 1975). Según la evidencia, la corteza parietal está involucrada en la red atencional; por ejemplo, frente a las tareas que requieren búsqueda visual para conjunción de características se incrementa la activación de manera bilateral en la corteza parietal superior (Corbetta, Shulman, Miezin & Petersen, 1995).

Es posible que la diversidad de resultados (a favor y en contra) de la relación entre cerebelo y atención, se deba no sólo a las demandas motoras exigidas por las tareas y a la heterogeneidad de las muestras y tareas empleadas, sino también, a la localización de la lesión (no en términos macroestructurales: izquierdo vs derecho; vermis vs hemisferios sino microestructurales; por ejemplo, postero-superior vs posterior inferior). En nuestro caso, el tamaño de la muestra al realizar subgrupos fue muy pequeño, por lo cual, no fue posible considerar otras variables clínicas que posiblemente explicarían los resultados. De otro lado, aún no es usual que en el ámbito clínico se utilicen mapas topográficos del cerebelo en los cuales se incluyen diversas divisiones.

En nuestro trabajo claramente se encuentra que el grupo de supervivientes de astrocitoma presenta dificultades en el factor 2 (precisión) mas no en el factor 1 (tiempo de reacción- speed accuracy-trade off). El análisis de ACP demostró que globalmente analizados los paradigmas atencionales empleados, los pacientes con astrocitoma presentan principalmente

problemas en la precisión de las respuestas. Esta dificultad en la precisión estuvo dada tanto para pacientes con lesiones en el vermis como aquellos con lesiones hemisféricas. Por tanto, es posible que la localización “macro” realizada a nivel clínico sea insuficiente y se requiera precisar la localización utilizando para ello un atlas del cerebelo y/o una localización más precisa de la lesión.

Dadas las intensas conexiones del cerebelo con el cíngulo anterior, la corteza prefrontal dorsolateral, premotora, motora y parietal (Strick, Dum & Fiez, 2009), es posible que la influencia del contexto en el cual se realizan las funciones cognitivas, de las que dispondría el cerebelo gracias a las conexiones cortico-ponto-cerebelosas y de la señal de error proporcionada por la oliva inferior, pueda no realizarse correctamente en los supervivientes de astrocitoma; dando lugar a los distintos problemas tanto motores como de corte cognitivo que se han descrito hasta la actualidad. No obstante, hay que destacar que no existen pruebas claras en la literatura de que la oliva inferior sea, de hecho, un detector de error para funciones cognitivas, tal y como lo es, en tareas de adaptación visuomotora. En síntesis, si la función computacional alterada en los niños/as con lesiones en el cerebelo está relacionada con el aporte de un adecuado feedback (Albus, 1971; Marr, 1969) o con una adecuada temporización ó ambas, es algo que necesita de nuevos aportes experimentales.

A pesar del incremento en el número de investigaciones sobre la relación entre cerebelo y atención, continúa existiendo un gran debate en torno a este tema. La mayoría de hallazgos positivos se centran en el cambio atencional entre modalidades sensoriales (Akshoomoff & Courchesne,

1992) y a nivel espacial; sin embargo, hay otros estudios que no han encontrado déficit atencional en pacientes con lesiones cerebelosas (Helmuth, Ivry & Schimizu, 1997; Schoch, Gorissen, Richter, Ozimek, Kaiser, Dimitrova et al., 2004). Las hipótesis alternativas sugieren dificultades en la reasignación (preparación) de la respuesta (Ravizza & Ivry, 2001; Bischoff-Grethe, Ivry, & Grafton, 2002) y problemas motores (Ravizza & Ivry, 2001; Golla, Their & Haarmeier, 2005); más que un defecto en el control de la atención. Sin embargo, aunque los trabajos abordan la atención como constructo global y refieren el impacto de aspectos motores no han considerado la precisión de las respuestas en tareas atencionales como posible factor explicativo, lo cual pensamos, es un aporte del presente trabajo. De otro lado, aunque se han hecho estudios con pacientes con tumores en la fosa posterior considerando la atención sostenida muy pocos incluyen otros componentes como la atención selectiva (Mabbott, Snyder, Penkman & Witol, 2009). En el presente estudio se han considerado otros componentes atencionales lo cual es otra contribución del trabajo.

Grupo meduloblastoma

Nuestros resultados son coherentes con la literatura revisada (Riss & Noll, 1994; Hoppe-Hirsch, Brunet, Laroussinie, Cinalli, Pierre-Kahn, Rénier, Sainte-Rose & Hirsch, 1995; Copeland, Moore, Francis, Jaffe & Culbert, 1996; Kieffer-Renaux, Bulteau, Grill, Kalifa, Viguier & Jambaque, 2000; Reeves, Palmer, Reddick, Merchant, Buchanan, Gajjar & Mulhern, 2006) y sugieren un deterioro cognitivo global en los supervivientes de meduloblastoma (Quintero-Gallego, Gómez, Vaquero, Perez-Santamaria & Marquez, 2006; Vaquero,

Gómez, Quintero-Gallego, González- Rosa & Marquez, 2008). En los datos presentados en este estudio analizando globalmente los tiempos de reacción y la precisión por medio del ACP, fue evidente el deterioro en ambos factores en el grupo de meduloblastoma. Sin embargo, ¿Es posible que un déficit en algún proceso básico explique el deterioro global que presenta esta población? No resulta claro, aunque hay evidencia que sugiere que los déficits en atención y en memoria de trabajo, así como, el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información, podrían ser la base para comprender los problemas de aprendizaje (Palmer, 2008). De hecho, las habilidades básicas (léase: atención, memoria, velocidad) son importantes para la adquisición de conocimiento y también están asociadas con la inteligencia (Swanson & Conney, 1989).

Algunos autores se han centrado en identificar los déficits principales que presentan los supervivientes de meduloblastoma. Stargatt, Rosenfeld, Maixner, y Ashley (2007) estudiaron 35 pacientes con TFP, a quienes se les realizó evaluación neuropsicológica cada año durante un periodo de tres años. Los autores describieron déficits en la velocidad de procesamiento en cada evaluación. Mabbott, Penkman, Witol, Strother & Bouffet (2008), sugieren que el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento es el primer déficit en emerger en pacientes tratados con RTP por TFP. Este déficit distingue a los supervivientes de meduloblastoma de aquéllos con astrocitoma intervenidos quirúrgicamente. Briere, Scott, McNall-Knapp & Adams (2008) evaluaron 18 pacientes con TFP después de un periodo de 3 a 5 años del diagnóstico y encontraron enlentecimiento en el procesamiento de la información a los tres años. A los cinco

años aunque éste persistía, los pacientes también presentaban dificultades en la atención. Los resultados descritos por estos autores indican, que en primer lugar, los supervivientes de meduloblastoma presentan enlentecimiento en el procesamiento de la información y, posteriormente, muestran un déficit de atención. El factor común en los resultados de nuestros estudios (Quintero-Gallego, Gómez, Vaquero, Perez-Santamaria & Marquez, 2006; Vaquero, Gómez, Quintero-Gallego, González- Rosa & Marquez, 2008), es precisamente, el enlentecimiento en el procesamiento de la información aspecto que podría ser la base, como se sugiere en la literatura, de las dificultades encontradas en los diversos procesos cognitivos.

La maduración de determinadas regiones corticales y sus conexiones se relaciona con el desarrollo de funciones cognitivas y su óptima mielinización garantiza la rapidez en la transmisión de la información. Las investigaciones en oncología han demostrado que la neurotoxicidad causada por la RTP y QMT disminuye la sustancia blanca. Por tanto: a) el impacto de estos procesos terapéuticos en la sustancia blanca es mayor en niños pequeños en quienes el proceso de mielinización y, colateralmente, el desarrollo cognitivo está iniciando (Durston, Hulshoff, Casey, Giedd, Buitelaar & van Engeland, 2001) y b) la alteración en la sustancia blanca causa un enlentecimiento en el procesamiento de la información y concurrentemente afecta capacidades intelectuales y procesos cognitivos.

Los pacientes intervenidos por meduloblastoma del presente trabajo presentaron enlentecimiento del procesamiento de la información y pobre

precisión en sus respuestas frente a paradigmas atencionales y, en síntesis, una pobre eficiencia en su conducta; aspectos que podrían ser explicados por tal perturbación de la sustancia blanca. Reeves, Palmer, Reddick, Merchant, Buchanan, Gajjar & Mulhern (2006) encontraron en niños supervivientes de meduloblastoma déficit de atención sostenida evidenciado en la pobre ejecución en 8 de las 11 variables del test de ejecución continua (Continuous performance test, CPT). A partir de un análisis de regresión sugieren una relación entre los errores de omisión y la pobre ejecución en tareas que evalúan lectura y matemáticas. Por su parte, Palmer (2008), indica que el déficit en la capacidad de atención podría reflejar enlentecimiento en la velocidad de procesamiento y causar pobre rendimiento académico (problemas de lectura y matemáticas). Si el déficit de atención es producido por el enlentecimiento en el procesamiento de la información y si éste genera dificultades académicas, es una pregunta que continua incentivando los estudios en el tema. Sin embargo, hay propuestas que sugieren que los supervivientes de meduloblastoma presentan déficits de atención similares a los que muestran los niños diagnosticados con déficit de atención e hiperactividad – tipo inatento (Palmer & Leigh, 2009). Por lo cual, se ha propuesto que el tratamiento con metilfenidato puede utilizarse en esta población con efectos cognitivos positivos (Butler & Mulhern, 2005).

A pesar de que el grupo de pacientes supervivientes con meduloblastoma fue más pequeño, se encuentra que este presenta tanto dificultades en la velocidad (factor 1) como en la precisión (factor 2) lo cual da indicios sobre un deterioro global a nivel atencional. Tomando en conjunto los

resultados de los estudios realizados por nuestro equipo (Quintero-Gallego, Gómez, Vaquero, Perez-Santamaria & Marquez, 2006; Vaquero, Gómez, Quintero-Gallego, González- Rosa & Marquez, 2008), se encuentra una alteración cognitiva en los pacientes con tumores malignos en el cerebelo tratados con RTP y QMT. Las puntuaciones obtenidas por estos pacientes son más bajas que las alcanzadas por los supervivientes de astrocitoma, lo cual ha sido señalado también por otros autores (Ronning, Sundet, Due-Tønnessen, Lundar & Helseth, 2005). Esto lleva a sugerir que dichas intervenciones (RTP, QM), aunque necesarias para la supervivencia de los pacientes, generan secuelas cognitivas, emocionales y comportamentales (Radcliffe, Packer, Atkins, Bunin, Schut, Goldwein & Sutton, 1992; Rutkowski, Bode, Deinlein, Ottensmeier, Warmuth-Metz, Soerensen et al., 2005) que deben ser tenidas en cuenta.

Conclusiones

1) Los pacientes del grupo astrocitoma presentan un déficit leve a nivel atencional (atención sostenida, selectiva, ejecutiva) dado por una alteración en la precisión de sus respuestas más que en la velocidad de las mismas. Este aspecto podría apoyar la hipótesis del cerebelo cognitivo y de que las alteraciones que presentan están asociadas más a una demanda cognitiva que a una demanda motora de la tarea. Por lo cual, es posible que los resultados contradictorios en la literatura estén asociados a la localización específica de la lesión.

2) Los pacientes del grupo meduloblastoma presentaron tanto enlentecimiento en los tiempos de reacción como pobre precisión de sus respuestas, aspectos que podrían explicar los déficits que presentan en otros procesos cognoscitivos, académicos e

intelectuales.

3) No se encontró correlación entre variables clínicas relevantes en este campo (presencia de mutismo, volumen de la lesión, edad en el momento del diagnóstico, tiempo transcurrido) y el desempeño atencional. Este aspecto debe ser tomado con cautela puesto que los resultados en la literatura sobre ello son contradictorios y la muestra clínica del presente reporte es pequeña.

4) Como sugiere Mabbot y colaboradores (2009), las descripciones sobre las dificultades en diferentes componentes atencionales, permiten realizar cambios pedagógicos con el fin de que los pacientes logren adaptarse mejor a su entorno.

5) Es posible que el cerebelo esté involucrado en la corrección de errores cognitivos al igual que lo está en la corrección de errores a nivel motor. Aunque se ha indicado que el cortex cingular dorsal anterior está implicado en la detección de errores, la investigación reciente sugiere que este proceso importante en la flexibilidad y ajuste comportamental implica diversas regiones entre las cuales se encuentran en el cerebelo (Ide & Li, 2011; Becerril, Repovs, & Barch, 2011). El problema asociado a la precisión que aparece en los pacientes de astrocitoma y meduloblastoma obtenido en el presente estudio podría apoyar esta conclusión.

Referencias

Akshoomoff, N. A., & Courchesne, E. (1992). A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behavioral Neuroscience*, 106, 731-738.

Albus, J. S. (1971). A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences*, 10, 25-61.

Allen, J. C. (1985). Childhood brain tumors: current status of clinical trials in newly diagnosed and recurrent disease. *Pediatric Clinics of North America*, 32, 633-651.

Al-Mefty, O., Jinkins, J. R., & El Senoussi, M. (1985). Medulloblastomas: A Review of Modern Management with a report on 75 cases. *Surgical Neurology*, 24, 606-624.

Becerril, K. E., Repovs, G., & Barch, D. M. (2011). Error processing network dynamics in schizophrenia. *Neuroimage*, 54(2), 1495-1505.

Berger, A., Sadeh, M., Tzur, G., Shuper, A., Kornreich, L., Inbar, D., et al. (2005). Task switching after cerebellar damage. *Neuropsychology*, 19, 362-370.

Bischoff-Grethe, A., Ivry, R. B., & Grafton, S. T. (2002). Cerebellar involvement in response reassignment rather than attention. *Journal of Neuroscience*, 22(2), 546-553.

Bloom, H. J., Glees, J., Bell, J., Ashley, S. E., & Gorman, C. (1990). The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: A study of 610 cases, 1950-1981. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 18(4), 723-745.

Briere, M., Scott, J. G., McNall-Knapp, R. Y., & Adams, R. L. (2008). Cognitive outcome in pediatric brain tumors survivors: Delayed attention deficit at long term follow up. *Pediatric Blood Cancer*, 50, 337-340.

- Butler, R. W., & Mulhern, R. K. (2005). Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *Journal of Pediatric Psychology, 30*(1), 65-78.
- Copeland, D. R., Moore, B. D., Francis, D. J., Jaffe, H., & Culbert, S. J. (1996). Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology, 14*(10), 2826-2835.
- Corbetta, M., Shulman, G. L., Miezin, F. M., & Petersen, S. E. (1995). Superior parietal cortex activation during spatial attention shifts and visual feature conjunction. *Science, 270*(5237), 802-805.
- Daszkiewicz, P., Maryniak, A., Roszkowski, M., & Barszcz, S. (2009). Long-term functional outcome of surgical treatment of juvenile pilocytic astrocytoma of the cerebellum in children. *Childs Nervous System, 25*(7), 855-860.
- Duffner, P. K., & Cohen, M. E. (1986). Recent developments in pediatric neuro-oncology. *Cancer, 58*, 561-568.
- Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Casey, B. J., Giedd, J. N., Buitelaar, J. K., & van Engeland, H. (2001). Anatomical MRI of the developing human brain: What have we learned?. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 40*(9), 1012-1020.
- Ellenberg, L., McComb, J. G., Siegel, S. E., & Stowe, S. (1987). Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurgery, 21*(5), 638-644.
- Golla, H., Their, P., & Haarmeier, T. (2005). Disturbed overt but normal covert shifts of attention in adult cerebellar patients. *Brain, 128*, 1525-1535.
- Gottardo, N. G., & Gajjar, A. (2006). Current therapy for medulloblastoma. *Current Treatments Options in Neurology, 8*(4), 319-334.
- Grill, J., Renaux, V. K., Bulteau, C, Viguier, D., Levy-Piebois, C., Sainte-Rose, C., et al. (1999). Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 45*(1), 137-145.
- Haarmeier, T., & Their, P. (2007). The attentive cerebellum - myth or reality?. *Cerebellum, 6*(3), 177-183.
- Helmuth, L. L., Ivry, R. B., & Shimizu, N. (1997). Preserved performance by cerebellar patients on tests of word generation, discrimination learning and attention. *Learning and Memory, 3*(6), 456-474.
- Hoppe-Hirsch, E., Brunet, L., Laroussinie, F., Cinalli, G., Pierre-Kahn, A., Rénier, D., Sainte-Rose, C., & Hirsch, J.F. (1995). Intellectual outcome in children with malignant tumors of the posterior fossa: Influence of the field of irradiation and quality of surgery. *Childs Nervous System, 11*(6), 340-345.
- Ide, J. S., & Li, C. S. (2011). A cerebellar thalamic cortical circuit for error-related cognitive control. *Neuroimage, 54*(1), 455-464.
- Kieffer-Renaux, V., Bulteau, C., Grill, J., Kalifa, C., Viguier, D., & Jambaque, I. (2000). Patterns of neuropsychological

deficits in children with medulloblastoma according to craniospatial irradiation doses. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 22(11), 741-745.

Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J. D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumor resection in children: Cerebellar cognitive affective syndrome in a pediatric population. *Brain*, 123(5), 1041-1050.

Mabbott, D. J., Spiegler, B. J., Greenberg, M. L., Rutka, J. T., Hyder, D. J., & Bouffet, E. (2005). Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 2256-2263.

Mabbott, D. J., Penkman, L., Witol, A., Strother, D., & Bouffet, E. (2008). Core neurocognitive functions in children treated for posterior fossa tumors. *Neuropsychology*, 22, 159-168.

Mabbott, D. J., Snyder, J. J., Penkman, L., & Witol, A. (2009). The effects of treatment for posterior fossa brain tumors on selective attention. *Journal of International Neuropsychology Society*, 15(2), 205-216.

Maroldo, T. V., & Barkovich, A. J. (1992). Pediatric brain tumors. *Seminars Ultrasound, CT, and MR*, 13(6), 412-448.

Marr, D. (1969). A theory of cerebellar cortex. *Journal of Physiology*, 202, 437-470.

Monje, M. L., Mizumatsu, S., Fike, J. R., & Palmer, T. D. (2002). Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nature Medicine*, 8(9), 955-962.

Monje, M. L., & Palmer, T. (2003). Radiation injury and neurogenesis. *Current Opinion in Neurology*, 16(2), 129-134.

Mulhern, R. K., Hancock, J., Fairclough, D., & Kun, L. (1992). Neuropsychological status of children treated for brain tumors: a critical review and integrative analysis. *Medical and Pediatric Oncology*, 20(3), 181-191.

Mulhern, R. K., Kepner, J. L., Thomas, P. R., Armstrong, F. D., Friedman, H. S., & Kun, L. E. (1998). Neuropsychological functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 6(5), 1723-1728.

Mulhern, R. K., Palmer, S. I., Merchant, T. E., Wallace, D., Brouwers, P., Chintagumpala, M., et al. (2005). Neurocognitive consequences of risk adapted therapy for childhood medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 5511-5519.

Nagel, B. J., Palmer, S. L., Reddick, W. E., Glass, J. O., Helton, K. J., Wu, S., et al. (2004). Abnormal hippocampal development in children with medulloblastoma treated with risk-adapted irradiation. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 25(9), 1575-1582.

Palmer, S. L., Goloubeva, O., Reddick, W. E., Glass, J. O., Gajjar, A., Kun, L., Merchant, T. E., & Mulhern, R. K. (2001). Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: A longitudinal analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 2302-2308.

Palmer, S. L., Gajjar, A., Reddick, W. E., Glass, J. O., Kun, L. E., Wu, S., Xiong, X., & Mulhern, R. K. (2003). Predicting intellectual outcome among children treated with 35-40 Gy craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Neuropsychology, 17*(4), 548-555.

Palmer, S. L. (2008). Neurodevelopmental impact on children treated for medulloblastoma: A review and proposed conceptual model. *Developmental Disabilities Research Reviews, 14*, 203-210.

Palmer, S. L., & Leigh, L. (2009). Survivors of pediatric posterior fossa tumors: Cognitive outcome, intervention, and risk-based care. *European Journal of Oncology Nursing, 13*(3), 171-178.

Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neurosciences, 13*, 25-42.

Quintero-Gallego, E., Gómez, C. M., Vaquero, E., Perez-Santamaria, J., & Marquez, J. (2006). Declarative and procedural learning in children and adolescents with posterior fossa tumours. *Behavioral and Brain Functions, 2*, 1-9.

Radcliffe, J., Packer, R. J., Atkins, T. E., Bunin, G. R., Schut, L., Goldwein, J. W., & Sutton, L. N. (1992). Three- and four-year cognitive outcome in children with noncortical brain tumors treated with whole-brain radiotherapy. *Annual of Neurology, 32*(4), 551-554.

Ravizza, S. M., & Ivry, R. B. (2001). Comparison of the basal ganglia and cerebellum in shifting attention. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*(3), 285-297.

Reddick, W. E., White, H. A., Glass, J. O., Wheeler, G. C., Thompson, S. J., Gajjar, A., Leigh, L., & Mulhern, R. K. (2003). Developmental model relating white matter volume to neurocognitive deficits in pediatric brain tumor survivors. *Cancer, 97*(10), 2512-2519.

Reeves, C. B., Palmer, S. L., Reddick, W. E., Merchant, T. E., Buchanan, G. M., Gajjar, A., & Mulhern, R. K. (2006). Attention and memory functioning among pediatric patients with medulloblastoma. *Journal of Pediatric Psychology, 31*(3), 272-280.

Ris, M. D., & Noll, R. B. (1994). Long-term neurobehavioral outcome in pediatric brain-tumor patients: review and methodological critique. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology, 16*(1), 21-42.

Ris, M. D., Packer, R., Goldwein, J., Jones-Wallace, D., & Boyett, J. M. (2001). Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: A Children's Cancer Group study. *Journal of Clinical Oncology, 19*(15), 3470-3476.

Riva, D., & Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development: Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumors. *Brain, 123*, 1041-1061.

Ronning, C., Sundet, K., Due-Tønnessen, B., Lundar, T., & Helseth, E. (2005). Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatric Neurosurgery, 41*(1), 15-21.

- Rutkowski, S., Bode, U., Deinlein, F., Ottensmeier, H., Warmuth-Metz, M., Soerensen, N., et al. (2005). Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *The New England Journal of Medicine*, 352(10), 978-886.
- Sasaki, K., Oka, H., Matsuda, Y., Shimono, T., & Mizuno, N. (1975). Electrophysiological studies of the projections from the parietal association area to the cerebellar cortex. *Experimenta and Brain Research*, 23(1), 91-102.
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(Pt 4), 561-579.
- Schoch, B., Gorissen, B., Richter, S., Ozimek, A., Kaiser, O., Dimitrova, A., et al. (2004). Do children with focal cerebellar lesions show deficits in shifting attention? *Journal of Neurophysiology*, 92(3), 1856-1866.
- Schwartz, R. B., & Mantello, M. T. (1992). Primary brain tumors in adults. *Seminars in Ultrasound*, 13, 449-472.
- Spiegler, B. J., Bouffet, E., Greenberg, M. L., Rutka, J. T., & Mabbott, D. J. (2004). Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 706-713.
- Stargatt, R., Rosenfeld, J., Maixner, W., & Ashley, D. (2007). Multiple factors contribute to neuropsychological outcome in children with posterior fossa tumours. *Developmental Neuropsychology*, 32(2), 729-748.
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neurosciences*, 32, 413-434.
- Swanson, H., & Conney, J. B. (1989). Relationship between intelligence and vigilance in children. *Journal of School Psychology*, 27, 141-153.
- Townsend, J., Courchesne, E., Covington, J., Westerfield, M., Harris, N. S., Lyden, P., Lowry, T. P., & Press, G. A. (1999). Spatial attention deficit in patients with acquired or developmental cerebellar abnormality. *Journal of Neurosciences*, 19, 5632-5643.
- Vaquero, E., Gómez, C., Quintero-Gallego, E., González-Rosa, J., & Marquez, J. (2008). Differential prefrontal-like deficit in children after cerebellar astrocytoma and medulloblastoma tumor. *Behavioral and Brain Functions*, 4, 1-18.
- Zakrzewski, K., Fiks, T., Polis, L., & Liberski, P. P. (2003). Posterior fossa tumours in children and adolescents. A clinicopathological study of 216 cases. *Folia Neuropathologica*, 41(4), 251-252.