



UNIVERSIDAD
AUSTRAL

Facultad de Ciencias Biomédicas

**MAPEO CEREBRAL DEL LENGUAJE
PARA PLANEAMIENTO QUIRÚRGICO
EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL
LÓBULO TEMPORAL RESISTENTE A
FÁRMACOS**

Tesis doctoral

Lic. Bautista Elizalde Acevedo

Directora de Tesis: Dra. Lucía M. Alba-Ferrara

Lugar: Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT) – CONICET,
Provincia de Buenos Aires, Argentina, 2024

A la memoria de Pedro A. Elizalde

Agradecimientos

En primera instancia, quiero agradecer a la persona a la que le debo mi formación académica y científica, quien me dio todo lo que tenía a su alcance para realizar las investigaciones de la presente tesis, y fue verdaderamente mi maestra (con todo el peso de la palabra), la Dra. Lucía Alba-Ferrara. Le agradezco su enseñanza permanente en estos últimos siete años, y los buenos momentos que pasamos trabajando, junto al regalo de su amistad.

Agradezco a la Universidad Austral, institución que considero mi casa. Además, quiero agradecer a todo el personal que ha estado presente en estos años de formación académica, particularmente a aquellos pertenecientes a la Facultad de Ciencias Biomédicas.

Un agradecimiento especial para el Dr. Marcelo J. Villar, por ser fuente de inspiración con su trabajo y darme el honor de formar parte del IIMT, brindándome una oportunidad única, teniendo en cuenta que era sólo un estudiante con poca experiencia en investigación científica.

De igual manera, quiero agradecer a la Dra. Silvia Kochen, quien siempre fue solidaria y generosa conmigo, y no esperó nada de mí más que el esfuerzo continuo de trabajar. La Dra. Kochen me permitió ser parte del ENyS y me brindó todos los recursos necesarios para llevar a cabo los experimentos de mi investigación.

Quiero hacer un agradecimiento especial a la Dra. Mariana Bendersky, una profesional que admiro, y que me enseñó algo en cada encuentro que tuvimos.

Agradezco también a las autoridades de la carrera de Psicología de la Universidad Austral: en especial la Dra. Belén Mesurado, a la Prof. María de la Paz Grebe, a la Prof. Cecilia Moore, y a la Dra. Adela Bertella. Ellas me dieron la oportunidad de realizar este proyecto, a ellas les agradezco la confianza que depositaron en mí.

También quiero agradecer a los profesores que me formaron humana y profesionalmente en el campo de la psicología, alentándome a realizar el doctorado: Prof. Inés Berro, Prof. Melania Bernárdez, Prof. Marcela Spinetto, Dr. Mariano Asla, Dr. Gabriel Zanotti, Dra. Josefina González Aguilar.

Quiero agradecer al equipo del IIMT que me ayudaron en todo lo relacionado al doctorado, y particularmente al Dr. Jorge Aquino, al Dr. Pablo Brumovsky, y a la Dra. Florencia Coronel.

Agradezco a todos los becarios, colaboradores y amigos del grupo de Neuroimagen y Cognición y del ENyS, en especial al Dr. Markus Hausmann por permitirme colaborar en sus investigaciones, a Pablo Ocampo, a Nicolás Vassolo, a Nahuel Nieto, a Valentina Agüero-Vera, a Delfina De Anchorena, a Mariana Vallejo Azar, a Silvia Oddo, y a Paula Gonzalez. Además, quiero agradecer a todos los pacientes y voluntarios que participaron de las investigaciones, así como al hospital El Cruce y a todo su personal médico, técnico e investigador del ENyS.

Desde una dimensión personal, quiero agradecer a toda mi familia, en especial a mi padre, Luciano H. Elizalde, quien me ha dado la motivación y la disciplina necesaria para cumplir mis metas; esta tesis es su tesis. De igual manera, a mi madre, Marina M. Mario, quien me educó y formó en valores para ser la persona que soy, esta tesis es otra de sus obras. Además, a mis hermanos, Cesira, Pedro y Nuria, por ser amigos y acompañarme en este largo camino. Por supuesto, a Lela, mi abuela, la primera persona en enseñarme lo que es una neurona, entre otras cosas.

Finalmente, a María Pilar, por acompañarme con amor durante este proyecto, al igual que en tantos otros.

Contenido

Acrónimos	7
Resumen	8
Lista de proyectos	11
Capítulo I – El mapeo cerebral con fMRI y modelos neurocognitivos de lenguaje	12
Resumen.....	12
1. Introducción General: breve historia de la relación entre epilepsia, estructuras cerebrales y funciones cognitivas.....	13
2. Marco teórico: Modelos de lenguaje y comunicación.....	18
<i>El modelo clásico: Broca, Wernicke y Geschwind</i>	<i>18</i>
<i>Procesamiento lexical y el Modelo de Hickok-Poeppel</i>	<i>19</i>
<i>El procesamiento de la prosodia emocional: el modelo de Kotz.</i>	<i>21</i>
<i>Redes cerebrales de comunicación pragmática: modelo de Catani y Bambini ...</i>	<i>23</i>
3. Aplicación de la resonancia magnética funcional como método de evaluación quirúrgico.....	27
Hipótesis y Objetivos	30
Capítulo II – Mapeo cerebral de la prosodia emocional en pacientes con epilepsia temporal resistente a fármacos: un indicador de plasticidad	32
Resumen.....	33
1. Introducción	34
2. Métodos.....	38
3. Resultados.....	44
4. Discusión	52
5. Conclusión	56
Capítulo III – Lateralización del lenguaje en la epilepsia del lóbulo temporal: una herramienta conductual para la planificación quirúrgica.....	58
Resumen.....	59
1. Introducción	60
2. Métodos.....	66
3. Resultados.....	71
4. Discusión	74
5. Conclusión	78
Capítulo IV - Reorganización de las redes pragmáticas del lenguaje en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.....	79
Resumen.....	80
1. Introducción	81

2. Métodos	86
3. Resultados	96
4. Discusión	102
5. Conclusión	108
Capítulo V – Discusión General	109
Resumen	109
Evaluación de tres funciones del lenguaje en epilepsia	110
Nuevo modelo cognitivo del procesamiento del lenguaje	112
Vías del procesamiento “Qué”, “Dónde” y “Cómo”	112
Reorganización en epilepsia	119
Conclusiones	122
Referencias	123

Acrónimos

BOLD: *Blood-Oxygen-Level Dependent*

CTM: Circunvolución Temporal Media

CTS: Circunvolución Temporal Superior

CTSD: Circunvolución Temporal Superior Derecho

CTSI: Circunvolución Temporal Superior Izquierdo

CTRL: Controles Sanos

EI: Expresiones Idiomáticas

ELT: Epilepsia del Lóbulo Temporal

ELTD: Epilepsia del Lóbulo Temporal Derecha

ELTI: Epilepsia del Lóbulo Temporal Izquierda

fMRI: Resonancia Magnética Funcional

FWE: *Family-Wise Error*

HCV: Hemicampo Visual

HVD: Hemicampo Visual Derecho

HVI: Hemicampo Visual Izquierdo

IL: Índice de Lateralidad

SPM: *Statistical Parametric Mapping*

TDLT: Tarea de Decisión Lexical Translingüal

ROI: *Region Of Interest*

ZE: Zona Epileptógena

Resumen

La presente tesis doctoral tiene como objetivo general evaluar la representación cerebral de los subdominios del lenguaje en epilepsia del lóbulo temporal (ELT) resistente a la medicación en pacientes candidatos a cirugía. A causa del solapamiento entre zona epileptógena (ZE) y las áreas que ejercen una función cognitiva específica, es posible encontrar pacientes con alteraciones, déficit o reorganizaciones de las funciones. Por lo tanto, definir la lateralidad del lenguaje y localizar sus subdominios previos a una cirugía puede reducir las secuelas de la intervención. Se analizaron diferencias en la representación del lenguaje entre tres grupos, pacientes con ZE del hemisferio derecho, pacientes con ZE en el hemisferio izquierdo, y controles sanos (CTRL). En líneas generales se hipotetizó que el grupo con la ZE en el hemisferio dominante tendría una representación más atípica del lenguaje debido al solapamiento de las áreas putativas de su procesamiento con la ZE. El plan de trabajo abarcó tres líneas de investigación que consistieron en un estudio sobre la percepción de la prosodia emocional, la evaluación de la lateralidad del lenguaje a través de una tarea lexical, y un experimento sobre el procesamiento de Expresiones Idiomáticas (EI).

El primer estudio evaluó los mecanismos cerebrales compensatorios del procesamiento de la prosodia emocional. Se presentaron grabaciones de voces con diversas valencias emocionales que los participantes debían clasificar. Los grupos CTRL y ELT izquierda (ELTI) reclutaron regiones prosódicas putativas del hemisferio derecho, mientras que el grupo de ELT derecha (ELTD) lateralizó el procesamiento prosódico hacia la izquierda, reclutando nodos homotópicos contralaterales. Dado que los grupos no difirieron en precisión ni tiempo de respuesta los hallazgos sugieren que en el grupo ELTD se reclutaron nodos cerebrales alternativos para la tarea, demostrando plasticidad.

En el segundo estudio se aplicó una Tarea de Decisión Lexical para evaluar la lateralidad del vocabulario. Los CTRL y ELTD tuvieron un mejor rendimiento en el hemisferio visual derecho (correspondiente al hemisferio izquierdo) que en el hemisferio visual izquierdo, mientras que no se encontró un efecto de campo visual en ELTI. Se concluyó que la lateralización del lenguaje está disminuida en ELTI.

En el último experimento se evaluó un subdominio del lenguaje pragmático, las EI. En comparación con los CTRL, los pacientes activaron áreas frontales, temporales e

insulares adicionales. Los CTRL mostraron una conectividad inhibitoria más efectiva. En cambio, los pacientes demostraron una conectividad excitatoria mayor, sugiriendo un reclutamiento neural compensatorio en áreas adicionales para la comprensión del lenguaje pragmático.

En líneas generales, los resultados sugirieron plasticidad neuronal en ELT refractaria, ya que las diferentes subfunciones del lenguaje están preservadas aun cuando la red putativa para ese dominio está comprometida. Los experimentos realizados permitieron desarrollar un nuevo modelo de lenguaje que incorpora subfunciones previamente descritas en la literatura científica. La tesis permitió generar paradigmas de fMRI de potencial uso clínico para mapear el lenguaje y guiar el planeamiento quirúrgico.

Abstract

This doctoral thesis aims to evaluate the cerebral representation of language subdomains in medication-resistant temporal lobe epilepsy (TLE) patients eligible for surgery. Due to the overlap between the epileptogenic zone (EZ) and areas involved in specific cognitive functions, patients may exhibit alterations, deficits, or reorganizations of such functions. Therefore, defining language lateralization and localizing its subdomains prior to surgery may reduce intervention sequelae. Differences in language representation among three groups were analyzed: patients with right hemisphere EZ, patients with left hemisphere EZ, and healthy controls (CTRL). Overall, it was hypothesized that the group with EZ in the dominant hemisphere would have a more atypical language representation due to overlapping putative processing areas with the EZ. The work plan encompassed three lines of investigation: a study on emotional prosody perception, evaluation of language lateralization through a lexical task, and an experiment on the processing of Idiomatic Expressions (IEs).

The first study assessed compensatory brain mechanisms in emotional prosody processing. Participants categorized recordings of voices with various emotional valences. CTRL and left TLE (LTLE) groups recruited putative prosodic regions in the right hemisphere, while the right TLE (RTLE) group lateralized prosodic processing to the left, recruiting contralateral homotopic nodes. Since groups did not differ in accuracy

or response time, findings suggest that the RTLE group recruited alternative brain nodes for the task, demonstrating plasticity.

In the second study, a Lexical Decision Task was used to evaluate vocabulary lateralization. CTRL and RTLE performed better in the right visual field (corresponding to the left hemisphere) than in the left visual field, while no visual field effect was found in LTLE. It was concluded that language lateralization is diminished in LTLE.

The last experiment evaluated a pragmatic language subdomain, IEs. Compared to CTRL, patients activated additional frontal, temporal, and insular areas. CTRL exhibited more effective inhibitory connectivity, while patients showed increased excitatory connectivity, suggesting compensatory neural recruitment in additional areas for pragmatic language comprehension.

Overall, results suggested neuronal plasticity in refractory TLE, as different language subfunctions are preserved even when the putative network for that domain is compromised. The experiments conducted allowed the development of a new language model incorporating previously described subfunctions in scientific literature. The thesis generated fMRI paradigms potentially useful in clinical settings for language mapping and surgical planning guidance.

Lista de proyectos

Esta tesis se basa en los siguientes trabajos:

Elizalde Acevedo, B., Olano, M. A., Bendersky, M., Kochen, S., Agüero Vera, V., Chambeaud, N., Gargiulo, M., Sabatte, J., Gargiulo, Á., & Alba-Ferrara, L. (2022). **Brain mapping of emotional prosody in patients with drug-resistant temporal epilepsy: An indicator of plasticity.** *Cortex*, 153, 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.04.014>

Elizalde Acevedo, B., Agüero Vera, V., Oddo, S., De Anchorena, D., Mohr, C., Kochen, S., Hausmann, M., & Alba-Ferrara, L. (2024). **Language lateralization in temporal lobe epilepsy: A behavioral screening tool for surgical planning.** *Neuropsychology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1037/neu0000962>

Elizalde Acevedo, B., Kochen, S., Alba-Ferrara, L., Bendersky, M. **Reorganization of pragmatic language networks in patients with temporal lobe epilepsy.** *Frontiers in Neuroanatomy*. In press.

Colaboraciones/aportes en trabajos relacionados con el tema de tesis:

Bendersky, M., Lomlondjian, C., Abusamra, V., **Elizalde Acevedo, B.**, Kochen, S., & Alba-Ferrara, L. (2021). **Functional anatomy of idiomatic expressions.** *Brain Topography*, 34(4), 489–503. <https://doi.org/10.1007/s10548-021-00843-3>

Vallejo-Azar, M. N., Arenaza, B., **Elizalde Acevedo, B.**, Alba-Ferrara, L., Samengo, I., Bendersky, M., & Gonzalez, P. N. (2024). **Hemispheric asymmetries in cortical grey matter of gyri and sulci in modern human populations from South America.** *Journal of Anatomy*. <https://doi.org/10.1111/joa.14001>

Elizalde Acevedo, B., De Anchorena, D., Agüero Vera, V., Kochen, S., Alba-Ferrara, L. **Facial recognition of emotions in refractory epilepsy of the temporal lobe, the role of the right angular gyrus (preliminary results).**

Capítulo I – El mapeo cerebral con fMRI y modelos neurocognitivos de lenguaje

Resumen

La resonancia magnética funcional (fMRI) ha brindado información sobre la localización de las funciones cognitivas en el cerebro y sus avances han llevado a incluirla como técnica necesaria en el planeamiento prequirúrgico. En la clínica neuropsicológica actual todavía se utiliza predominantemente el modelo de procesamiento del lenguaje Wernicke-Geschwind (Geschwind, 1970), incluso cuando existen modelos más actualizados. En este apartado, se describen tres modelos neurocognitivos del lenguaje actuales (Catani & Bambini, 2014; Hickok & Poeppel, 2015; Kotz et al., 2006), y se discuten su complejidad y posible aplicación clínica. Además, se expondrán distintos protocolos de mapeo cerebral del lenguaje prequirúrgicos. A raíz de incongruencias entre los modelos neurocognitivos contemporáneos sumado a la falta de estandarización de protocolos que evalúen el lenguaje de manera integral, surgen los tres paradigmas que se expondrán en los capítulos II, III y IV.

1. **Introducción General: breve historia de la relación entre epilepsia, estructuras cerebrales y funciones cognitivas**

La presente tesis se focalizó en la identificación de redes neurales subyacentes al procesamiento del lenguaje en una muestra de pacientes con epilepsia. Actualmente, se busca un conocimiento preciso respecto de las estructuras cerebrales que subyacen a las funciones cognitivas. Este conocimiento es fundamental para el mapeo cerebral, un procedimiento crucial en el planeamiento quirúrgico para estos pacientes, ya que permite identificar y preservar las funciones cognitivas, minimizando los déficits postquirúrgicos. Previo al desarrollo de las técnicas de neuroimagen, el análisis de las funciones cerebrales implicaba el estudio de alteraciones en el comportamiento generado por traumatismos a fin de establecer algún tipo de relación cerebro-conducta.

La epilepsia, que afecta a aproximadamente 50 millones de personas en todo el mundo (World Health Organization, 2024), es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas (Fisher et al., 2014). Estas crisis, causadas por un exceso de actividad neuronal (G. P. Lee, 2010), se manifiestan como fenómenos transitorios que alteran la función motora, sensorial o cognitiva de la corteza cerebral (Gastaut, 1973). La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la forma más común en adultos (Muhlhofer et al., 2017) y, aunque los medicamentos anticonvulsivos son efectivos en la mayoría de los casos (Shinnar & Berg, 1996), entre el 30% y el 40% de los pacientes presentan resistencia a la medicación (Moshé et al., 2015). En estos casos, las crisis suelen originarse en el hipocampo, la amígdala u otras estructuras temporales mediales (Engel, 1996) y pueden propagarse intrahemisféricamente o interhemisféricamente.

El estudio de la semiología de las crisis epilépticas ha permitido establecer la relación entre cerebro y conducta mediante la evaluación de diferentes síntomas causados por alteraciones cerebrales circunscriptas (por ejemplo, una mioclonía en un determinado miembro informa sobre la lateralización y el área funcional alterada). El advenimiento del electroencefalograma (EEG) – un descubrimiento de Hans Berger en 1929 para estudiar la epilepsia – permitió observar una exacerbada actividad eléctrica de un conjunto de neuronas corticales, que provoca signos clínicos de epilepsia (G. P. Lee, 2010).

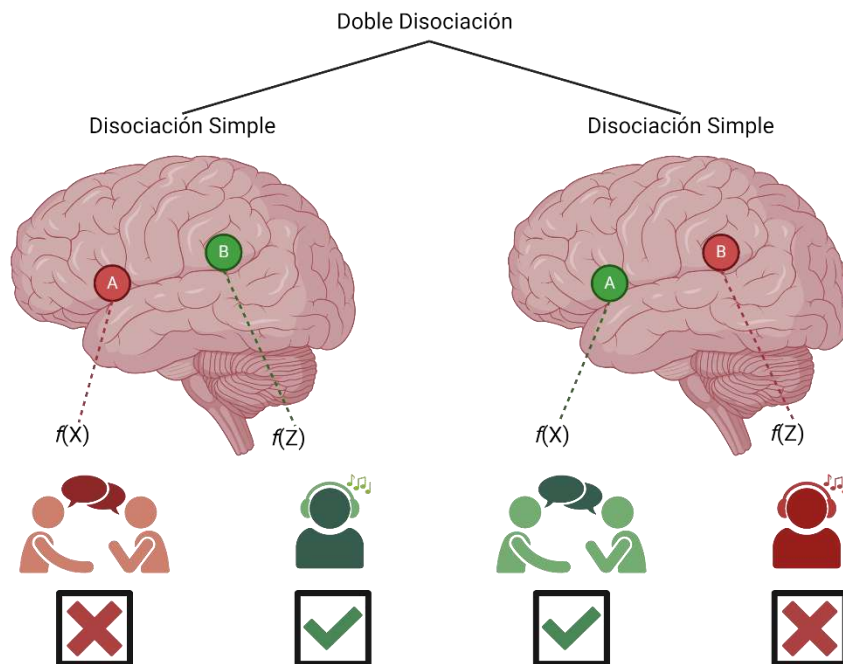
Desde los tiempos de Hipócrates (460-375 a.C.) los fenómenos epilépticos no solo se relacionaban con el cerebro, sino que se creía que un lado del cerebro podría causar crisis en el lado opuesto del cuerpo (Hipócrates, 2000). Recién a fines del siglo XVIII, con la delimitación de la neurología como ciencia moderna, la epilepsia se tomó como modelo de la relación mente-cerebro (Jackson, 1880, 1888; Jackson & Coleman, 1898). Los trabajos de John Hughlings Jackson fueron los primeros en relacionar síntomas específicos con áreas cerebrales localizables, como por ejemplo el movimiento anormal de extremidades con área motora. Además, el autor postuló una región cortical específica involucrada en el control del movimiento, impulsando la localización de diferentes funciones sucintas en partes de la corteza cerebral. Dentro del campo clínico, sus estudios llevaron a diferenciar entre crisis focales de crisis generalizadas con pérdida de conciencia.

Las intervenciones quirúrgicas ideadas por Victor Horsley (1857-1916), quien resecó la corteza cerebral de un paciente con convulsiones motoras focales, permitieron avanzar en el tratamiento de la epilepsia (M. J. Aminoff, 2022). La resección de la zona epileptógena (ZE) es usada en la actualidad para aquellos pacientes que no responden a la medicación. Actualmente el tratamiento de primera línea para controlar las crisis epilépticas es el farmacológico, inaugurado en 1912 por Alfred Hauptmann con el uso de fenobarbital como anticonvulsivo (Brodie, 2010).

El siguiente paso en neurocirugía fue dado por Penfield (Penfield, 1957; Penfield & Boldrey, 1937) y Ojemann (1983), quienes demostraron que la estimulación eléctrica de la corteza del paciente en estado de vigila puede causar una experiencia (sensorial, motora o cognitiva). A partir de estos hallazgos, los autores armaron un modelo de organización del lenguaje útil durante procedimientos quirúrgicos (Zanin et al., 2017). El procedimiento consistía en que el paciente en estado vigil y solo contando con anestesia local, nombrara objetos (producción del lenguaje) mientras se estimulaban diferentes áreas de la corteza mediante electrodos. Si el área estimulada era crítica para el lenguaje, produciría el bloqueo de la capacidad para nombrar objetos. Las craneotomías vigiles permitieron identificar la ZE a través de la estimulación eléctrica en la corteza, generando los primeros mapeos cerebrales (Sandrone et al., 2014). Además, en lo que respecta a la relación cognición-cerebro, la organización topográfica reportadas en las cirugías de Penfield se detectaban también en muchas otras especies.

Los avances históricos en el campo de la neurociencia se deben en gran parte a estudios de lesión a través de la búsqueda de disociaciones en población clínica. Una disociación parte de la definición de una función cognitiva (por ejemplo, el lenguaje), y su localización en una estructura del cerebro (el hemisferio izquierdo, el lóbulo temporal, circunvoluciones y/o surcos). En términos de Hans-Luckas Teuber (Teuber, 1955), si se produce una lesión en la estructura “A” la función “X” se verá afectada. Por ejemplo, si se daña la circunvolución temporal superior izquierda (CTSI) la comprensión del lenguaje se verá alterada. A esta inferencia lógica se le puede agregar otro nivel próximo de disociaciones: si se encuentra una lesión en una estructura distinta (por ejemplo, la *pars opercularis*) que causa alteración para producir el lenguaje sin afectar la comprensión del lenguaje, es posible inferir que las funciones son independientes entre sí, y a su vez, permite establecer una relación de causalidad entre estructura y función (ver figura I.1). La metodología de la disociación y la doble disociación ha permitido esclarecer no sólo modelos teóricos del sistema nervioso, sino que ha tenido un impacto clínico para establecer diagnósticos como la subclasificación de afasias o agnosias (Van Orden et al., 2001).

Figura I.1 Disociaciones y dobles disociaciones

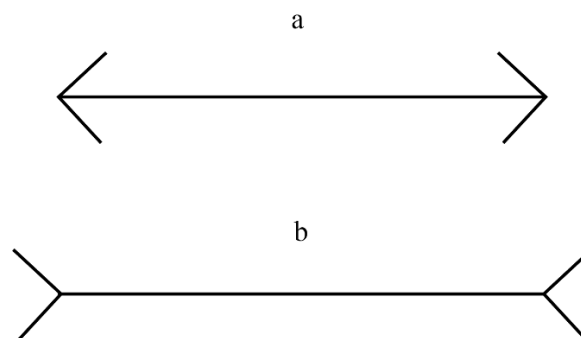


Una lesión en la pars triangularis (A) afecta la capacidad de hablar [$f(X)$], mientras que una lesión en la parte posterior de la circunvolución temporal superior izquierda (B) afecta la capacidad de comprender el lenguaje [$f(Z)$]. Una disociación simple ocurre cuando una lesión en una parte específica del cerebro afecta una función cognitiva determinada, como hablar; mientras que una doble disociación se observa cuando además se encuentra a otro paciente que posea una lesión en un área distinta y que esta afecte una función diferente sin alterar la primera. Al observar dobles disociaciones se puede inferir, por ejemplo, que las funciones de producción y comprensión del lenguaje son independientes, y permite establecer una relación causal entre la estructura cerebral y la función cognitiva. Las figuras fueron creadas con Biorender (<https://www.biorender.com/>).

Gracias a los avances en técnicas de neuroimagen (PET, MRI, fMRI), junto a estudios neurocognitivos se pudo formular modelos de relevancia clínica para la localización cerebral de diferentes funciones. El nuevo desafío de la neurociencia cognitiva consiste en el refinamiento de dichos modelos en base a las subfunciones (supra-funciones o inter-funciones) de cada dominio cognitivo y su organización en nodos o circuitos cerebrales. Históricamente, han existido dos posicionamientos teóricos generales, uno con características más conexionista (Hebb, 1949), y otro basado en sistemas modulares (Fodor & Pylyshyn, 1988). El enfoque modular clásico define al cerebro como un conjunto de subsistemas ordenados e independientes. Fodor (1983) sostiene que la mente contiene una serie de sistemas “modulares” altamente

especializados, cuyas operaciones son en gran medida independientes entre sí. El autor ejemplifica el funcionamiento modular de la mente con las ilusiones ópticas, por ejemplo: saber racionalmente que la flecha A de la figura I.2 es del mismo tamaño que la flecha B no cancela la ilusión óptica de percibir B mayor que A. En este marco teórico, las representaciones cognitivas forman un código simbólico en el cerebro independiente de la percepción.

Figura I.2 Ejemplo de modularidad



El ejemplo de ilusión de Müller-Lyer (1889) utilizada por Fodor (1983) para explicar el funcionamiento modular de la mente. A pesar de que el espectador sepa que “A” y “B” tienen el mismo tamaño la percepción continúa contradiciendo el pensamiento. Este ejemplo refleja la independencia de procesos mentales.

Por otro lado, el enfoque conexionista sugiere que el cerebro presenta propiedades globales en su funcionamiento, donde se enfatiza el procesamiento distribuido y paralelo de la información y las funciones cognitivas no se localizan en áreas cerebrales específicas e independientes, sino que emergen de la interacción dinámica de redes neuronales dispersas (McClelland et al., 1986). El conexionismo comprende al aprendizaje como la adaptación cognitiva ante nuevas situaciones donde se dan cambios cerebrales resultantes de la actividad correlacionada entre varias neuronas y nodos. La regla de Hebb (1949) postula que el aprendizaje se basa en el fortalecimiento de la conexión entre neuronas que se activan de manera simultánea. Un ejemplo de la regla es el fenómeno de la *long-term potentiation*, que conduce a un aumento duradero de la transmisión sináptica a partir de una activación simultánea entre dos neuronas (Feldman, 2009). En este marco teórico, la plasticidad neuronal implica la capacidad de regiones cerebrales para reorganizarse, tanto estructural como funcionalmente ante experiencias y aprendizaje, como también ocurriría ante daño cerebral. La discusión sobre la relación

mente-cerebro que en un principio parece meramente teórica, se vuelve crucial en la neurología clínica y en la neuropsicología cuando surgen lesiones o signos de neuroplasticidad en pacientes, y es de relevancia tanto para el planeamiento quirúrgico, como para la prognosis del estado neurocognitivo. La presente tesis estudia la organización estructura-función del cerebro a través del análisis del lenguaje.

2. **M**arco teórico: Modelos de lenguaje y comunicación

El modelo clásico: Broca, Wernicke y Geschwind

Desde los hallazgos de Paul Broca (1865), los avances en neurociencia han revelado cada vez mayor complejidad en la organización del lenguaje, el cual ya no se reduce a dos áreas discretas en el cerebro. Si bien cierto reduccionismo es inevitable en los modelos aplicables a la clínica, en la literatura científica actual preponderan modelos de mayor complejidad basados en redes neurales (por ejemplo, el modelo de Catani & Bambini, 2014). Mientras que las funciones motoras y sensoriales pueden mapearse en regiones limitadas, el lenguaje, en su amplitud, se despliega en áreas de asociación que participan en diversas funciones cognitivas, como la cognición, la percepción, la planificación y la memoria (Raichle, 2009). En ocasiones, las funciones se superponen en áreas, lo que puede generar confusión en la delimitación de dominios cognitivos.

Con el avance de la neurociencia cognitiva y la investigación en neuropsicología, la neurobiología del lenguaje se encuentra en una encrucijada con respecto a sus modelos actuales. Algunos defensores de estas actualizaciones (Tremblay & Dick, 2016) definen como “anatómicamente obsoletos” a modelos clásicos, como el de “Wernicke-Geschwind” (Geschwind, 1970). Tremblay y Dick (2016) encuestaron a anatomistas neurobiólogos del lenguaje y encontraron disidencias respecto de la ubicación anatómica de las áreas de Broca y Wernicke (sólo el 50% se pone de acuerdo en ubicar el área de Broca y el 26% a el área de Wernicke). El ejemplo previo denota que el modelo clásico posee una precisión anatómica limitada. Resulta crítico dilucidar cómo están organizadas las funciones básicas del lenguaje y cómo se relacionan con otros dominios, como la

memoria, las emociones y las funciones ejecutivas, para poder alcanzar una mejor comprensión de sus funciones y límites (Pinker & Jackendoff, 2005).

Por su parte, los modelos actuales no ponen el foco en las áreas, sino en la combinación de nodos que componen redes, y pueden ser ambiguos en sus definiciones. Un ejemplo del problema es la definición que Flinker y colegas (2015) realizan del área de Broca (*pars triangularis* y *pars opercularis*): “una zona relacionada con el inicio de la activación del habla, la cual precede al inicio de la función motora del habla”, o como “la puerta de entrada para liberar códigos fonéticos al córtex premotor ventral previo al inicio del habla” (Flinker et al., 2015). A simple vista esta definición complejiza al sistema, pero pierde su practicidad clínica debido a la difusa localización de los síntomas cognitivos a partir de una lesión (Parsons & Hammeke, 2014). A continuación, se explicarán tres modelos contemporáneos neurocognitivos del lenguaje, los cuales, además de estar relacionados con los experimentos de los próximos capítulos, organizan tres aspectos del lenguaje y la comunicación de manera individual: procesamiento lexical, prosódico y pragmático.

Procesamiento lexical y el Modelo de Hickok-Poeppel

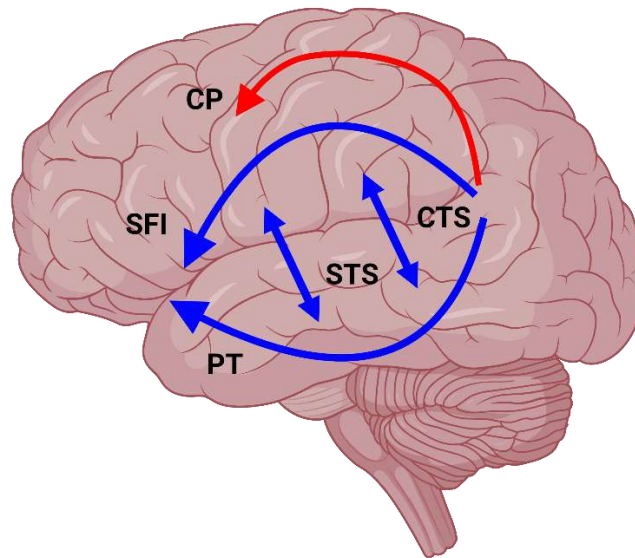
El reconocimiento lexical es la capacidad de atribuir significado a unidades lingüísticas básicas, como palabras o sonidos. Esta función podría ser entendida como la más elemental en el lenguaje junto a la producción. Habitualmente, el reconocimiento lexical se localiza en el área de Wernicke (en el hemisferio izquierdo), anatómicamente circunscrita a la parte posterior de la CTSI (Damasio et al., 1996). Esta área se encarga de asociar la concatenación de fonemas con su significado, permitiendo que las palabras adquieran sentido para el individuo. Es importante destacar que el acceso y reconocimiento lexical pueden variar en su lateralización según la dominancia de cada individuo, lo que puede ofrecer información valiosa sobre la localización cerebral del lenguaje (Bauer et al., 2014; Baxter et al., 2008; Bradshaw et al., 2017; Hausmann et al., 2019; Möddel et al., 2009; Willemin et al., 2016).

Desde otra perspectiva, varios trabajos de Hickok y Poeppel (2022, 2007, 2015) han desarrollado la idea de que existe un sistema dual de procesamiento del lenguaje (ver figura I.3). A partir de modelos sensoriomotores (Rizzolatti & Luppino, 2001), Hickok y

Poeppel desarrollan un modelo de procesamiento del lenguaje por vías simultáneas. Los autores sostienen que existen etapas tempranas del procesamiento del habla que ocurren de manera bilateral en regiones auditivas en la CTS (donde se analiza espectro-temporalmente la información) y el surco temporal superior (donde se encuentra el acceso/representación fonológica). Luego, la información se divide en dos amplias vías: una vía ventral en el lóbulo temporal (vía del “Qué”), la cual brinda la comprensión del lenguaje (aquí se encontraría el acceso lexical y otros procesos combinatorios). Paralelamente, una vía dorsal (vía del “Dónde”), fuertemente lateralizada hacia la izquierda, respalda la integración sensoriomotora e implica estructuras como la unión parieto-temporal y el lóbulo frontal. El modelo propone que la vía dorsal del cerebro está relacionada con la producción del habla al mapear representaciones fonológicas a códigos motores en el lóbulo frontal. Este mapeo no es directo, sino que pasa por una zona de transformación auditivo-motora en la región silviana posterior.

El modelo aborda deficiencias del modelo clásico, agregando niveles de procesamiento fonológico y lexical. La corriente ventral del modelo coincide con los procesos de reconocimiento y producción de palabras. Este modelo involucra estructuras en lóbulos bilateralmente, sin una precisa distinción de funciones (por ejemplo, el rol del lóbulo frontal). El ejemplo más evidente de este problema es la localización de la red semántica conceptual, la cual los autores extienden en varias zonas de la corteza (Hickok & Poeppel, 2015). A raíz de la disyuntiva entre un procesamiento lateralizado a la izquierda – definido así por el modelo clásico (Geschwind, 1970) – y el modelo complejo de Hickok y Poeppel (2015), se llevará a cabo una tarea (ver capítulo III) para medir la lateralidad del procesamiento lexical.

Figura I.3 Modelo de Hickok-Poeppel



La vía ventral (flechas sombreadas en azul) desempeña un papel general en el análisis espectro-temporal y fonológico, mientras que la vía dorsal (flechas sombreadas en rojo) está involucrada en el reconocimiento auditivo y la representación lexical. La vía ventral fluye desde las regiones corticales en la circunvolución temporal superior, que son sensibles a los fonemas, y después de las conexiones bilaterales del lóbulo temporal anterior y medio, la información fluye hacia el polo temporal. La vía dorsal gira alrededor de la corteza parietal inferior/posterior, proyectándose hacia la circunvolución frontal inferior y a la corteza premotora. Así, la vía dorsal desempeña un papel general en la integración y control sensoriomotor. SFI, surco frontal inferior; CP, corteza premotora; STS, surco temporal superior; CTS, circunvolución temporal superior; PT, polo temporal. Las figuras fueron creadas con Biorender (<https://www.biorender.com/>).

El procesamiento de la prosodia emocional: el modelo de Kotz.

Al comunicarnos, no es solo importante lo que se dice, sino cómo se dice. Las emociones desempeñan un papel crucial en la comunicación humana, y su expresión a través de la prosodia es fundamental para la interpretación correcta del discurso. Este procesamiento emocional contribuye significativamente a la adecuada interacción social y a la adaptación al entorno. Además, la comprensión de la prosodia emocional puede proporcionar información valiosa sobre el funcionamiento cerebral en pacientes con trastornos neurológicos o psiquiátricos que afectan la percepción emocional y la comunicación. El concepto de prosodia emocional comprende el tono de voz, el ritmo y la entonación, y según el modelo clásico, se procesa principalmente en el hemisferio derecho del cerebro (Ross, 1981).

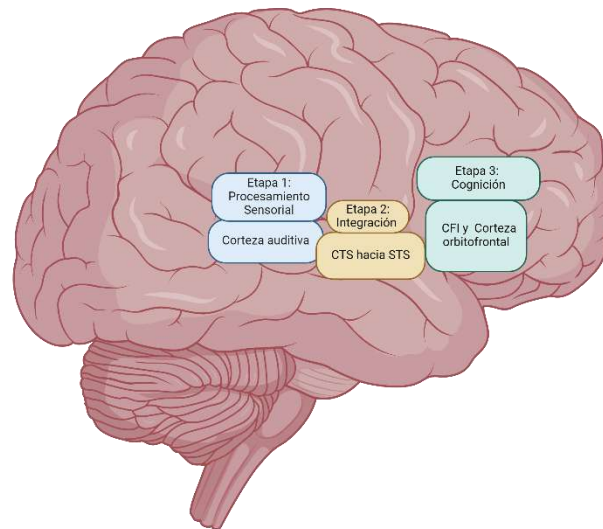
El modelo actual de Kotz y Schirmer (2006), sin embargo, sostiene que la comprensión de la prosodia emocional depende de nodos bilaterales que se activan en tres

momentos distintos: un procesamiento sensorial, uno de integración y otro cognitivo. Primero, el procesamiento sensorial de los sonidos realiza un análisis acústico mediado por áreas de procesamiento auditivo bilateral con una mejor captación de estímulos de baja frecuencia para el hemisferio derecho y alta para el izquierdo. Luego envía la información de la corteza auditiva al surco temporal superior. Con unos 200 milisegundos de diferencia, una vía auditiva del "Qué" califica emocionalmente el significado acústico en la circunvolución temporal superior derecho (CTSD) procesando todo el contenido paralingüístico (el componente lingüístico suele ser procesado en el hemisferio izquierdo). Finalmente, la categorización de la emoción surge a los 400 milisegundos, en la circunvolución frontal inferior y la circunvolución orbito frontal inferior simultáneamente. En otras palabras, la información emocional está disponible para ejecutar alguna acción específica. Dado que los componentes acústicos que codifican la prosodia (como el tempo) requieren de una duración mucho más larga que los lingüísticos, los autores sostienen que el hemisferio izquierdo está mejor preparado para el procesamiento del habla por su capacidad para procesar las escalas temporales que cambian rápidamente. Por otro lado, es esperable que el hemisferio derecho sea mejor para captar la música en el habla (percibirle como emocionalidad), gracias a la capacidad del surco temporal superior a detectar el tono de los sonidos (ver figura I.4).

La evaluación de la prosodia conlleva un problema a la hora de circunscribir su correlato neural. Al ser una función suprasegmental del lenguaje, es difícil separar el contenido semántico de las características espectrales de la voz que codifican la prosodia. Por lo tanto, es necesario diseñar un modelo bilateral que explique qué áreas pertenecen al procesamiento *per se* de la prosodia emocional, y cuáles son secundarias (aunque se vean reflejadas en la actividad de la fMRI), como, por ejemplo, aquellas relacionadas al procesamiento semántico.

Al evaluar la capacidad para reconocer y procesar la prosodia emocional en tareas con bajo contenido semántico, es posible entender mejor cómo esta función afecta la comunicación y las relaciones interpersonales. En el próximo capítulo, se desarrolla un experimento que aisló el procesamiento prosódico a estímulos con un bajo contenido semántico (ver capítulo II).

Figura I.4 Modelo de Kotz



Procesamiento sensorial (Etapa 1): El análisis acústico está mediado por áreas de procesamiento auditivo bilaterales. Integración (Etapa 2): El procesamiento a lo largo de la vía auditiva del 'qué' integra la información acústica emocionalmente significativa para derivar en un 'Gestalt' emocional. Esta vía se proyecta desde la circunvolución temporal superior (CTS) hasta el surco temporal superior (STS) y podría estar lateralizada en el hemisferio derecho. Cognición (Etapa 3): La información emocional derivada a nivel del STS se pone a disposición de procesos cognitivos de orden superior. Por ejemplo, los juicios evaluativos explícitos de la prosodia emocional están mediados por la circunvolución frontal inferior derecha (CFI) y la corteza orbitofrontal. Las figuras fueron creadas con Biorender (<https://www.biorender.com/>).

Redes cerebrales de comunicación pragmática: modelo de Catani y Bambini

El lenguaje también debe ser contemplado en un contexto de interacción particular, con individuos que comprenden significados compartidos. Por lo tanto, no es posible hablar de un buen desempeño del lenguaje en un paciente sin evaluar su desempeño en interacciones sociales. La integración del concepto de comunicación en el estudio del lenguaje es esencial, y los modelos contemporáneos de la función del lenguaje lo han incorporado alejándose de una visión puramente lingüística. Un ejemplo notable son los estudios realizados por Catani, Bambini y colegas (Bambini et al., 2011, 2016, 2020; Bambini & Domaneschi, 2023; Catani, 2022; Catani et al., 2005; Catani & Bambini, 2014; Catani & Budisavljević, 2014; Catani & Dawson, 2017), que presentan niveles jerárquicos basados en estudios tanto de primates como en humanos. Este enfoque reconoce que el contexto social es inherente al lenguaje, y que los procesos de percepción e identificación de interlocutores son fundamentales en el uso adecuado del lenguaje.

El modelo SCALED (*Social Communication And Language Evolution and Development*) de Catani y Bambini (2014) se compone de cinco niveles de procesamiento en redes estructurales (ver figura I.5). La primera red está compuesta por estructuras fronto-parietales que procesan acciones informativas, e incluye al fascículo arqueado que conecta la circunvolución angular con el área de Broca. Esta primera red se compone de neuronas espejo que se activan en la ejecución motora y al observar movimientos realizados por otros. Su función es comprender la acción de los otros, reconociéndolos como agentes de acción.

La segunda red se ocupa de asistir a las acciones comunicativas, compuesta por un tracto que conecta el área de Broca con zonas de la corteza frontal superior (como el área motora suplementaria), el fascículo frontal oblicuo. Este nivel procesa aspectos más cognitivos: involucra mentalización, mediante la cual se representan estados mentales propios y de terceros, permitiendo que el receptor comprenda lo que el emisor intenta comunicar. En esta segunda red se encuentra implicada el área de Broca que permite transmitir intenciones comunicativas a través del habla.

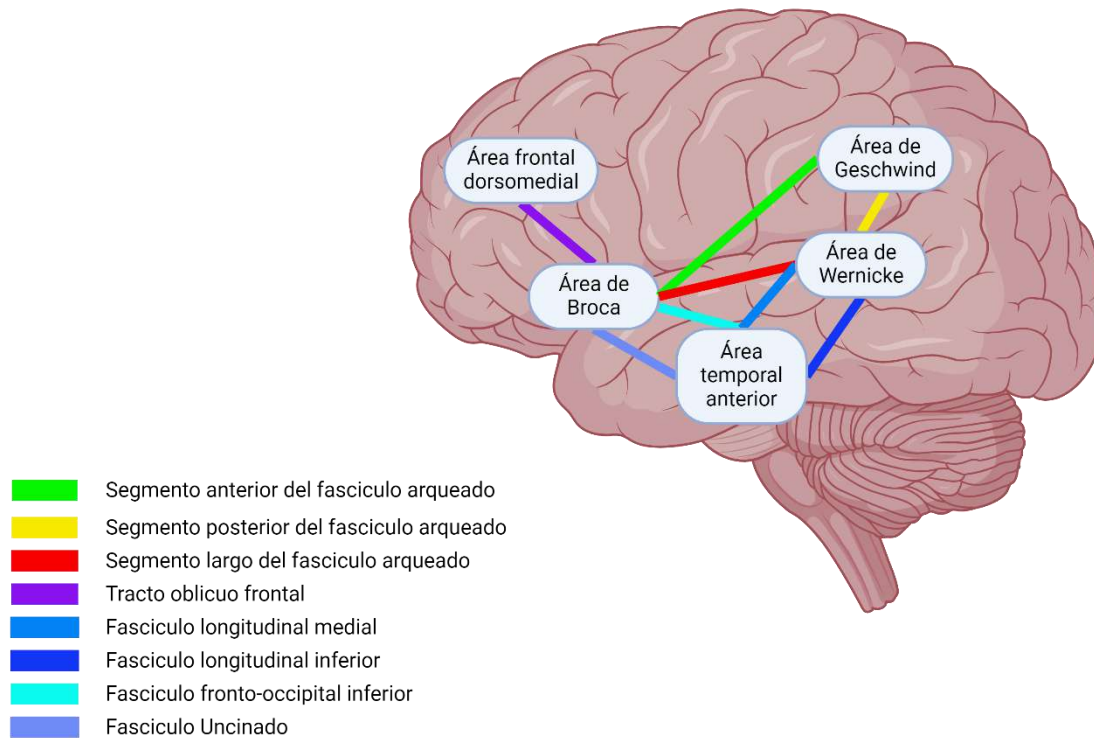
La tercera red es la que permite procesar componentes léxicos y semánticos, compuesta por distintos tractos (el fascículo longitudinal inferior, el fascículo longitudinal medio, el fascículo uncinado y el fascículo fronto-occipital inferior) que conectan las áreas de Wernicke, Broca y regiones anteriores temporales. En este nivel (puramente lingüístico), el CTS coincide con la zona de reconocimiento del habla, mientras que la circunvolución temporal medial (CTM) y la circunvolución temporal inferior son los fundamentales para la comprensión de semántica y lexical luego de la entrada acústica. El segmento largo del fascículo arqueado es la cuarta red, y permite un análisis sintáctico en la comunicación. Las áreas corticales mencionadas son las mismas (área de Broca y Wernicke), lo que cambia es el tracto que las conecta. Esta red dorsal involucra la producción y la comprensión sintáctica. El área de Broca se activaría para procesar oraciones sintácticamente completas y para la adquisición de reglas gramaticales, mientras que el área de Wernicke participa en el análisis sintáctico (Catani, 2022).

Finalmente, la red ténporo-parietal para la integración pragmática estaría compuesta por el segmento posterior del fascículo arqueado, la parte ventral que conecta el área de Wernicke con la circunvolución angular. La red estaría involucrada en el procesamiento del lenguaje y la cognición social de alto nivel; pero también acciona en el control atencional ténporo-parietal, impulsada por estímulos y en desviar el

pensamiento autorreflexivo. Esta zona témporo-parietal es un centro para la integración multisensorial visual-auditiva que se activa en tareas de compresión de metáforas y lenguaje figurativo, en actos de habla indirectos y en la representación del discurso o perspectivas de narrativas (Catani & Bambini, 2014). La principal evidencia a favor del procesamiento pragmático que es la red de más alto nivel (red témporo-parietal del segmento posterior del fascículo arqueado) proviene de estudios anatómicos que muestran que la circunvolución angular es una de las últimas regiones en mielinizarse en el cerebro humano, y a su vez, el lenguaje pragmático es una de las habilidades de adquisición más tardía en la ontogenia (Catani & Dawson, 2017). Principalmente, la escasa evidencia de estados intencionales y comunicación pragmática en otras especies, combinada con el escaso desarrollo del segmento posterior del fascículo arqueado en los primates no humanos sugiere que la red podría relacionarse con estas habilidades únicas en la especie (Catani & Budisavljevi , 2014).

Los autores infieren que esta red de conectividad estructural es tan central que incluso la definen como uno de los factores que distingue a la especie humana desde una perspectiva neurobiológica. El modelo SCALED propone conjeturas sobre el lenguaje y la comunicación que permiten reflexionar sobre la evolución de la cognición, dado que condensa otros procesos cognitivos como la memoria, las emociones, y la autoconciencia, entre otros; pero sin una clara distinción entre funciones. Los autores tampoco discuten la lateralidad, localización de los procesos, o qué sucede en caso de alteraciones de redes. Un modelo teórico tan extenso en nodos y redes es de escasa utilidad en la práctica clínica, donde se requiere evaluar este proceso de lenguaje pragmático en pacientes, dado que su disfunción puede traer inconvenientes en el comportamiento. En la actualidad se considera que una alteración en el lenguaje pragmático puede ser clasificada como un “Trastorno de la Comunicación Social (Pragmático)” (Amoretti et al., 2021), donde se generan dificultades en la comunicación reflejadas en la incapacidad para compartir información en un contexto social, o como dificultades para entender la comunicación implícita (por ejemplo, las EI, las metáforas, o el humor). Por estos motivos, la red pragmática del lenguaje debe evaluarse al igual que otras subfunciones del lenguaje como el procesamiento ling stico. Por ese motivo, el capítulo IV evaluar  la capacidad de distinguir EI, observando la red de activación con fMRI y conectividad funcional.

Figura I.5 Modelo de Catani y Bambini



Áreas y fascículos que componen el modelo de lenguaje pragmático “Social Communication And Language Evolution and Development” de Catani y Bambini (2014). Las figuras fueron creadas con Biorender (<https://www.biorender.com/>).

Estos tres modelos presentados (Catani & Bambini, 2014; Hickok & Poeppel, 2015; Schirmer & Kotz, 2006) serán discutidos e integrados nuevamente a partir de los resultados de los tres experimentos. Por un lado, el experimento del primer capítulo busca mapear las zonas del hemisferio derecho relacionadas a la prosodia emocional, tomando la hipótesis de Kotz sobre su lateralidad derecha (Kotz et al., 2006). El segundo capítulo busca retomar el concepto de lateralidad izquierda para el procesamiento más básico del lenguaje en la lectura de palabras, a diferencia de la propuesta de Hickok (2022) quien sostiene la hipótesis de un procesamiento bilateral. Finalmente, se buscará simplificar el modelo de lenguaje pragmático (Catani & Bambini, 2014), para limitarlo a redes circunscriptas que permitan predecir un déficit ante una determinada lesión.

3. Aplicación de la resonancia magnética funcional como método de evaluación prequirúrgico

El mapeo cerebral con fMRI comenzó en la década de los 90 (Friston et al., 1994, 1995, 1998) y paulatinamente se implementó en la neurología para el planeamiento prequirúrgico. Un ejemplo de su aplicación son los casos de epilepsia resistente a la medicación, ya que para la resección de la ZE es necesario localizar las áreas elocuentes, aquellas esenciales para procesar el lenguaje y la motricidad (Dick & Small, 2015; Middlebrooks et al., 2017; Zanin et al., 2017). Las intervenciones quirúrgicas en epilepsia requieren basarse en modelos modulares, dada su practicidad para guiar el planeamiento quirúrgico en áreas y funciones bien localizadas ante una intervención, a diferencia de los modelos actuales de lenguaje que cada vez se vuelven más conexionistas. El mapeo busca localizar áreas elocuentes del lenguaje, pero suelen tener límites anatómicos difíciles de circunscribir, incluso en población sana, y en la epilepsia, la variabilidad en la localización de áreas elocuentes es aún mayor. En la ELT, la representación cortical atípica del lenguaje es frecuente, y la resección de la ZE puede impactar en la red neuronal del lenguaje, generando déficits en la comprensión y producción del habla. El sustrato neural del lenguaje comprende una amplia red de regiones en el hemisferio dominante, normalmente el izquierdo, interconectadas por tractos de sustancia blanca. Las descargas ictales e interictales pueden modificar estas redes neuronales.

Actualmente, se utilizan procedimientos invasivos para localizar áreas de lenguaje, como el test de Wada y la estimulación cortical mediante electrodos intracraneales, y procedimientos no invasivos como la fMRI. La fMRI es una herramienta atractiva de mapeo cerebral debido a su no invasividad, alta resolución espacial y amplia disponibilidad. Sin embargo, los protocolos de fMRI han demostrado un alto nivel de diferencias entre sí, con una variabilidad intersujeto mayor que la variabilidad intrasujeto (Lund et al., 2005).

Otra desventaja que presentan los protocolos de uso clínico es que suelen implementar paradigmas que evalúan el lenguaje en su comprensión y producción, pero no lo estudian de manera integral, y sus paradigmas son muy variados. Martín-Monzón y colaboradores (2022) seleccionaron estudios de cirugías cerebrales de los últimos 15 años y recopilaron los protocolos de rutina. Todos los protocolos revisados reportaban un

conjunto inicial de paradigmas similares, como la denominación de objetos a través de estímulos visuales, auditivos o imágenes (realizada en todos los reportes). Junto a esa tarea de lenguaje, cada grupo reportaba sus propios paradigmas como la diferenciación entre palabras o pseudopalabras (hechas por solo el 82% de los grupos), la comprensión de oraciones o palabras (realizada por solo el 65% de los grupos), o deletrear palabras (solo el 11,76%). Finalmente, los autores concluyeron que los protocolos eran tan dispares que tuvieron que clasificar los 17 protocolos en 28 tipos de tareas distintas.

Es posible inferir que, aunque muchos protocolos aplicaron paradigmas validados y utilizados en la clínica neuropsicológica, en las neuroimágenes no hay un consenso generalizado sobre el *gold standard* para el mapeo cerebral de las funciones del lenguaje. Este problema puede surgir dado que aún no se han definido con precisión los constructos teóricos de las diferentes funciones y subfunciones del lenguaje. Un ejemplo es el estudio de estimulación cortical de Corina y colaboradores (2005), que realizó un mapeo del procesamiento sintáctico para diferenciar áreas subyacentes a la nominación de objetos (sustantivos) y acciones (verbos), y encontró solapamiento de en las activaciones. Otros trabajos de revisión también han llegado a las mismas conclusiones, como el realizado por De Witte y Mariën (2013) en base a los mapeos prequirúrgicos de pacientes con accidente cerebrovascular. Los autores sostienen que no existen estudios que apliquen un protocolo lingüístico estandarizado y equilibrado para identificar de manera confiable las zonas críticas del lenguaje.

La técnica se encuentra en un punto conflictivo, donde existen protocolos de mapeo, como el presentado por Brannen y colaboradores (2001), con tareas simples de generación de palabras (localizando únicamente la producción en el área de Broca) y que localizan la subfunción de manera precisa y confiable, pero no avanzan a otras subfunciones del lenguaje. En este sentido, la disponibilidad de un protocolo de lenguaje integral que evalúe sus diferentes dimensiones podría mejorar el mapeo prequirúrgico para la localización de la función y mejorar los resultados de la cirugía.

Los modelos clásicos de la neuroanatomía del lenguaje, como el sistema Wernicke-Geschwind (Geschwind, 1970), se caracterizaban por su practicidad y utilidad en la práctica clínica neurológica y neuropsicológica diaria. Estos sistemas permitían identificar, buscar y predecir déficits, y realizar pronósticos. Los modelos contemporáneos, basados en enfoques conexionistas, conciben el lenguaje como una función compleja, compuesta por varias subfunciones distribuidas en diversas zonas del

cerebro. Aunque estos modelos contemporáneos complejizan y a su vez relativizan el rol de las anteriormente conocidas como áreas específicas de comprensión y producción del lenguaje, desde la perspectiva clínica aún se limita a la búsqueda de estas áreas elocuentes que deben ser preservadas en la cirugía. La revisión del estado del arte evidencia la necesidad de formular un nuevo modelo superador, que considere las distintas subfunciones del lenguaje, pero que a su vez sea práctico en la clínica. La formulación de un nuevo modelo permitirá predecir la evolución de la sintomatología y los efectos en la cognición de las lesiones cerebrales.

En síntesis, los modelos teóricos actuales del lenguaje (Catani & Bambini, 2014; Hickok & Poeppel, 2015; Kotz et al., 2006) todavía no logran implementarse en el campo de la clínica neuropsicológica. Es por este motivo que el presente estudio se propone evaluar los correlatos neurales de distintos subdominios del lenguaje (la prosodia emocional, el léxico, las EI), los cuales están escasamente estudiados en la literatura contemporánea. Para ello, se propone un conjunto de tareas que permiten realizar un mapeo prequirúrgico del lenguaje en su totalidad tanto dentro como fuera del fMRI. Para lograrlo, se evaluará a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal unilateral y focal (izquierda y derecha), con resistencia a la medicación y candidatos a cirugía emparejados con un grupo control.

Hipótesis y Objetivos

Objetivo general

Evaluar la representación cerebral de subdominios del lenguaje en epilepsia del lóbulo temporal (ELT) resistente a la medicación, en pacientes candidatos a cirugía y en controles sanos (CTRL).

Hipótesis general

Existe una reorganización cerebral del lenguaje en pacientes con ELT. Dado que la epilepsia focal es una patología que puede incitar fenómenos de plasticidad e influir en la arquitectura de la red global del cerebro, es posible que exista representación atípica de algunas subfunciones del lenguaje como el procesamiento prosódico, lexical y pragmático. Este fenómeno se debe al solapamiento entre dichas funciones y la zona epileptógena (ZE). Por lo tanto, definir la lateralidad del lenguaje y localizar sus subdominios previos a una cirugía puede reducir las secuelas de la intervención.

Objetivos específicos e hipótesis

- 1. Primer objetivo específico: Determinar el correlato neural del procesamiento de la prosodia emocional en pacientes con ELT refractaria y participantes CTRL mediante fMRI.**

Hipótesis: Los pacientes con ELT derecha (ELTD) reclutan áreas cerebrales contralaterales a las putativas en el hemisferio izquierdo para procesar la prosodia emocional, específicamente la circunvolución temporal superior izquierda.

- 2. Segundo objetivo específico: Identificar la dominancia del Hemicampo Visual (HCV) durante el procesamiento lexical en pacientes con ELTI y ELTD, y compararlos con CTRL sanos.**

Hipótesis: A partir de los estudios realizados por el grupo de Hausmann (2019), es posible aplicar una Tarea de Decisión Lexical Translingüal (TDLT) que permita detectar la dominancia del HCV y determinar la lateralidad de funciones básicas del procesamiento del lenguaje. Se

hipotetiza que como el HCV derecho procesa con mayor velocidad y precisión las palabras debido a la decusación de las fibras al hemisferio izquierdo, los pacientes con ELT izquierda (ELTI) presentarán dominancia del HCV izquierdo (hemisferio derecho) para la TDLT, distinguiéndose de los pacientes con ELTD y los CTRL.

3. Tercer objetivo específico: Explorar el procesamiento de una tarea de expresiones idiomáticas en pacientes con ELT y compararlos con CTRL.

Hipótesis 1: En línea con un estudio de lenguaje pragmático y neuroimagen realizado por Bendersky y colaboradores (2021), se hipotetiza que la red neural de procesamiento del lenguaje pragmático excede a la del lenguaje literal, extendiéndose al hemisferio derecho.

Hipótesis 2: Los pacientes con ELT, y en especial el grupo con ZE derecha, reclutarán nodos alternativos de la corteza cerebral para resolver la tarea de lenguaje pragmático en comparación a los CTRL.

Capítulo II – Mapeo cerebral de la prosodia emocional en pacientes con epilepsia temporal resistente a fármacos: un indicador de plasticidad

En el siguiente capítulo se desarrolló un experimento que explora la base cerebral de componentes afectivos del lenguaje: la prosodia emocional. De acuerdo con la evidencia presentada en la literatura por estudios de lesión, la función es putativa del hemisferio derecho. El estudio se focalizó en la percepción de emociones en el habla, en sus correlatos neurales, y en los fenómenos de plasticidad de los pacientes con ELTD. Se trata de un paradigma en fMRI para comparar a dos grupos de pacientes con epilepsia temporal derecha e izquierda con controles sanos. Los resultados del experimento no solo son relevantes por el fenómeno de reorganización de la función en pacientes, sino que también refuerza la hipótesis de la localización dentro del hemisferio derecho (específicamente en la CTS derecha) como el área *per se* del procesamiento prosódico. Este capítulo fue retomado en la discusión para pensar la naturaleza de los nodos, la conectividad y la disociación con otras funciones.

Resumen

Introducción: La prosodia emocional, un componente suprasegmental del lenguaje, es procesada predominantemente por áreas témporo-frontales derechas de la corteza cerebral. En la ELT se producen con frecuencia alteraciones cerebrales que afectan al procesamiento de la prosodia. Esta investigación evalúa los mecanismos cerebrales compensatorios del procesamiento de la prosodia en la ELT refractaria utilizando fMRI.

Métodos: Pacientes con epilepsia unilateral focal, derecha (ELTD) (N=19), izquierda (ELTI) (N=19), y controles sanos (CTRL) (N=20) fueron evaluados durante una tarea de decodificación de prosodia en fMRI. Los estímulos consistían en números hablados con diferentes tonos de voz (alegría, miedo, ira, y neutros) y ensayos silenciosos. Se indicó a los participantes que etiquetaran la emoción con un teclado. El tono de "Alegría" se eliminó del análisis debido a su alto grado de variabilidad. Se utilizó un índice de lateralización (IL) para ver las diferencias individuales en las activaciones interhemisféricas de cada participante.

Resultados: Conductualmente, los grupos ELTI y ELTD no difirieron significativamente entre sí ni del grupo CTRL. En el contraste Emociones Negativas versus Línea Base, el análisis de la muestra completa mostró activaciones extensas en la circunvolución temporal superior bilateral, la circunvolución precentral y poscentral bilateral, putamen derecho y vermis cerebeloso izquierdo. En comparación con el grupo ELTI y el grupo CTRL, el grupo ELTD activó áreas similares, pero en menor medida. El análisis de IL reveló diferencias significativas en la lateralidad hemisférica del lóbulo temporal y el lóbulo parietal entre ELTD en comparación con ELTI y CTRL, estando el grupo ELTD lateralizado hacia la izquierda, a diferencia de los otros dos grupos.

Discusión: El IL indicó que, dado que los grupos CTRL y ELTI reclutaron regiones prosódicas putativas, el grupo ELTD lateralizó el procesamiento de la prosodia hacia la izquierda, reclutando nodos contralaterales, homotópicos a las áreas putativas de la prosodia. Considerando que los grupos no difirieron en el rendimiento de la tarea prosódica, los hallazgos sugieren que, en el grupo ELTD, se reclutaron nodos cerebrales alternativos para la tarea, demostrando plasticidad.

1. Introducción

Los seres humanos comunicamos emociones y afecto mediante señales vocales, lo que favorece la interacción personal. Esta habilidad se denomina prosodia, una función cognitiva suprasegmental del lenguaje que transmite información más allá del léxico o del orden sintáctico (Ross, 2000). La prosodia permite codificar y decodificar emociones en el habla (Ross, 1981), y es una habilidad necesaria para una comunicación social efectiva, ya que implica empatía, interpretación de normas sociales, y está altamente conectada con la Teoría de la Mente (Chakrabarti & Baron-Cohen, 2006). Estudios previos encontraron que la prosodia emocional es procesada por áreas témporo-frontales predominantemente de la corteza cerebral derecha (Alba-Ferrara et al., 2011; Ethofer et al., 2006; Frühholz et al., 2015).

En algunas enfermedades neuropsiquiátricas se han descrito alteraciones de la prosodia. En los trastornos del espectro autista, los estudios encontraron aprosodia cuando los pacientes procesan emociones en el habla (Wang et al., 2007), así como en tareas prosódicas más complejas, incluyendo la ironía y la comprensión del contexto (Wang et al., 2006). El procesamiento de la prosodia también se ve afectado en otras afecciones. Por ejemplo, los pacientes con esquizofrenia presentan déficits en prosodia en comparación con los pacientes con trastornos bipolares y CTRL (Rossell et al., 2014). Dicho déficit es más severo en el subgrupo de esquizofrenia que sufre alucinaciones auditivas (Alba-Ferrara & de Erausquin, 2013); o pacientes con depresión comórbida (Koch et al., 2018).

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes, que afecta a más de 50 millones de personas en el mundo (World Health Organization, 2024). La epilepsia puede causar alteraciones en las funciones cognitivas. Uno de los síndromes más comunes es el ELT, que incluye la epilepsia del lóbulo temporal mesial y la epilepsia del lóbulo temporal lateral. La ELT se estudia especialmente en relación con el lenguaje y la percepción del sonido (Caplan, 2019). En la ELT, se puede encontrar un compromiso funcional de las estructuras mesiales del lóbulo temporal durante los ataques epilépticos, incluyendo, la amígdala, el hipocampo y la corteza entorrinal, además de la corteza temporal lateral (G. P. Lee, 2010), lo que puede causar alteraciones en las funciones

cognitivas apoyadas por esos nodos. La epilepsia farmacorresistente puede tratarse mediante cirugía resectiva. Prequirúrgicamente, se realiza un mapeo cerebral de las funciones elocuentes para minimizar las posibles secuelas y el riesgo potencial de la cirugía. Las áreas elocuentes del lenguaje en candidatos a lobectomía temporal se pueden localizar con fMRI y, en comparación con los componentes semánticos del lenguaje, el procesamiento de la prosodia ha sido eclipsado en la investigación de la epilepsia. La fMRI también reveló disociaciones entre los subdominios del lenguaje en la epilepsia focal (Alba-Ferrara et al., 2018). En algunos casos, incluso cuando la ZE se solapa con supuestas áreas de procesamiento de la prosodia, los pacientes pueden no tener dificultades en las tareas prosódicas. En estos casos, la evaluación de la base neural de la prosodia con fMRI puede dar pistas sobre la reorganización y plasticidad del cerebro.

Fowler y colaboradores (2006) informaron de un estudio conductual sobre el procesamiento de emociones en pacientes con ELT mesial unilateral y daño en la amígdala. La prueba de prosodia auditiva consistía en dígitos pronunciados con cinco entonaciones emocionales diferentes, en las que los participantes tenían que reconocer la valencia emocional. Ninguno de los veintiocho pacientes difería significativamente de los cuarenta y seis CTRL. Independientemente del lado comprometido, los resultados no muestran diferencias significativas entre los grupos con deficiencia asimétrica de la amígdala – tenían un volumen reducido – en las puntuaciones de precisión (Fowler et al., 2006). Más allá de que los resultados no evidenciaron deficiencias específicas entre los grupos en la tarea prosódica (Fowler et al., 2006), el estudio no pudo desentrañar la lateralización de la función, ni disociaciones entre valencias emocionales.

Otra investigación conductual aplicó una tarea para distinguir la entonación emocional en frases habladas a pacientes con ELT refractario antes y después de la cirugía, y no informó de diferencias significativas en el reconocimiento de la prosodia (Kho et al., 2008). Reclutaron dieciséis pacientes con ELT izquierdo y dieciséis con ELT derecho, así como cuarenta y siete CTRL, y aplicaron cuatro tareas de prosodia diferentes, incluyendo una tarea de prosodia emocional consistente en frases neutras (veintiocho en total) pronunciadas en tonos emocionales. En la ejecución preoperatoria de esta tarea concreta, los investigadores hallaron una diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes y el grupo de control sano. Sin embargo, la diferencia no se observó después de la cirugía y no hubo diferencias entre ELTD y ELTI en la tarea (Kho et al., 2008). Además, la tarea tiene una mayor carga semántica y complejidad en comparación con otras tareas

de prosodia emocional, por lo que es posible que la prosodia emocional se midiera enredada con componentes lingüísticos. Un estudio previo de Frühholz et al. (2012) mostró que existen varios nodos sensibles a subcomponentes del procesamiento de la prosodia con alta especificidad y un papel delimitado. Sin embargo, Kho et al. (2008) interpretaron que los nodos del hemisferio derecho resecaados no eran esenciales para realizar las tareas.

Otra variable importante es la edad de inicio de la epilepsia. Laurent y sus colegas (2014) evaluaron a un total de treinta y nueve niños de cinco a diecinueve años con ELT y setenta y dos participantes sanos. Este estudio conductual aplicó tareas socio-visuales y socio-auditivas – incluyendo una de prosodia emocional. La tarea de reconocimiento de prosodia consistía en frases habladas con un tono emocional, donde el significado era incongruente con el tono emocional (Laurent et al., 2014). Los resultados de esta investigación no mostraron diferencias en el rendimiento entre los grupos (Laurent et al., 2014). Se puede inferir que los niños con ELT podían realizar la tarea con éxito debido a una posible reorganización cerebral de la función. Esta última posibilidad se desconoce ya que la investigación fue a nivel conductual, pero se puede hipotetizar que la aparición de la epilepsia durante la infancia podría haber llevado a una reorganización óptima de las funciones cerebrales, lo que explicaría el hallazgo negativo.

En resumen, la búsqueda de la disociación podría conducir a una mejor comprensión de los fundamentos neurales de la función, su relación con otros subdominios del lenguaje y también arrojaría luz sobre la modularidad de la mente. Un punto clave del debate es la lateralidad de la función (Kotz et al., 2003, 2006; Schirmer & Kotz, 2006). Siguiendo esta línea metodológica y teórica, Alba-Ferrara y colaboradores (2011, 2012, 2018) sugieren que el reclutamiento de áreas temporales frontales izquierdas puede no ser indispensable, aunque podrían estar asociadas a la tarea. Siguiendo esta última hipótesis, las áreas temporales izquierdas sustentan la interpretación semántica, y las frontales se activan para el procesamiento de emociones complejas – que requieren una mayor demanda sociocognitiva, como la atribución del estado de ánimo –, pero las áreas del lóbulo temporal derecho son cruciales para la prosodia.

Alba-Ferrara y colaboradores (2011, 2012) delimitaron la localización funcional de la prosodia. Determinaron la participación del CTSI y de la circunvolución temporal superior derecho (CTSD) para los procesos semánticos y prosódicos delimitando el papel crítico de la CTSD para la prosodia (Alba-Ferrara et al., 2012). En otro estudio de fMRI,

analizaron la independencia de la red prosódica en relación con las áreas frontales y las redes relacionadas con las funciones ejecutivas, permitiendo comprender la red de áreas temporales, para el procesamiento de emociones básicas y complejas (Alba-Ferrara et al., 2011). En el último estudio sobre prosodia, Alba-Ferrara y colaboradores (2018) analizaron el papel de las crisis epileptógenas en el procesamiento de la prosodia. La hipótesis central es que la epilepsia promueve la reorganización neuronal del procesamiento de la prosodia, lo que explica por qué los pacientes con ELTD no siempre presentan déficits de prosodia emocional. Dichos pacientes podrían compensarlo mediante un reclutamiento de redes cerebrales alternativas a través del cuerpo calloso (Alba-Ferrara et al., 2018). Las fibras que conectan áreas homotópicas de las cortezas izquierda y derecha presentan un fenómeno de diafonía, en el que áreas atípicas están procesando activamente la función (por ejemplo, la prosodia) cuyo nodo putativo está perturbado. Esta suposición también puede apoyarse en los informes de casos con alteraciones del cuerpo calloso y aprosodia; por ejemplo, un estudio de Paul (2003) explica cómo las personas con agenesia del cuerpo calloso parecen carecer de una interacción interhemisférica de aspectos críticos del lenguaje procesados por el hemisferio derecho.

Es frecuente que los pacientes con ELT refractario presenten múltiples focos, denominados focos secundarios. Normalmente, presentan múltiples focos que surgen después del primer foco – conocido como epileptogénesis secundaria (Scharfman, 2002), un tipo de plasticidad desadaptativa. También puede producirse una reorganización funcional adaptativa. La formación de nuevos focos se ha observado en experimentos con animales con la técnica del *kindling*, en la que se estimula eléctricamente el cerebro con un estímulo que inicialmente sólo conduce a una descarga posterior pero que finalmente provoca la formación de un foco epileptógeno (Goddard, 1967), y ésta podría ser una explicación de lo que ocurre en relación con la plasticidad en la epilepsia.

El presente estudio pretende encontrar mecanismos neurales compensatorios del reconocimiento de prosodias emocionales en pacientes con ELT resistente a fármacos (derecho o izquierdo). Esperábamos encontrar rendimientos similares entre los grupos ELT derecho e izquierdo en la tarea conductual, particularmente en la precisión, y diferencias en la activación funcional provocada por la tarea entre los grupos ELT y CTRL. También hipotetizamos que encontraríamos un buen rendimiento conductual y activación del CTSD (área de prosodia emocional) en ELTI y CTRL. Por el contrario,

predijimos activaciones atípicas en pacientes con ELTD en comparación con los otros dos grupos.

2. Métodos

2.1. Sujetos

2.1.1. Pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

Se reclutaron 19 ELTI y 19 ELTD candidatos a lobectomía temporal unilateral para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente en el Hospital "El Cruce Néstor Kirchner" de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina. El grupo estaba formado por pacientes con epilepsia unilateral del lóbulo temporal (para más información, véase el material suplementario: <https://osf.io/tz3y2/>). A todos los pacientes se les realizó un video EEG para determinar la ZE y diferenciar las crisis epilépticas de las crisis no epilépticas de origen psicógeno. Los criterios de inclusión consistieron en al menos un evento clínico característico documentado por anomalías ictales simultáneas, evidenciadas en el EEG, confirmadas por Video EEG y diagnosticadas según la nomenclatura de la ILAE (Berg et al., 2010; Scheffer et al., 2016). Se excluyeron los pacientes que no completaron todos los pasos diagnósticos, o que no firmaron el consentimiento informado y/o tienen retraso mental (CI igual o inferior a 70 en el Test de CI de Wechsler). Los pacientes no refirieron problemas de audición.

2.1.2 Grupo de Control

Para el grupo control (CTRL) se reclutaron 20 participantes sanos (14 mujeres). Algunos eran estudiantes (6 de grado y 9 de pregrado) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, otros tenían formación técnica universitaria (2 de grado y 1 de pregrado) y 2 eran bachilleres. Los participantes no refirieron problemas de audición (Tabla II.1). Se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos ELTD y ELTI en los años de educación (Tabla II.1).

2.1.3. Consentimiento

Todos los participantes (CTRL y ELT) firmaron un consentimiento informado para participar voluntariamente y podían abandonar el experimento en cualquier momento. Asimismo, el estudio cuenta con la aprobación de la Comisión de Bioética del Hospital "El Cruce" y del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, basada en la Declaración de Helsinki. Todos los participantes cumplieron las directrices vigentes para la investigación con fMRI. Ninguna parte de los procedimientos del estudio, ni los análisis, fueron pre-registrados antes de la investigación se llevó a cabo. Todos los criterios de inclusión/exclusión de los participantes se establecieron antes del análisis de los datos, de todas las manipulaciones y de todas las medidas del estudio.

2.2. Materiales y procedimiento

2.2.1. Evaluación psicolingüística

La dominancia manual se evaluó mediante el *Edinburgh Handedness Inventory*, que proporciona un índice de lateralidad (Oldfield, 1971). Todos los sujetos fueron evaluados con el Test de Acentuación de Palabras (WAT) (Burin et al., 2000) para estimar el CI verbal premórbido. Los sujetos también fueron evaluados con el *Digit Span* para medir su capacidad atencional (Wechsler, 2002), donde se encontraron diferencias significativas entre los grupos CTRL, ELTD y ELTI (Tabla II.2).

2.2.2. Evaluación psiquiátrica

Se realizó una Entrevista Clínica Estructurada para el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-IV o SCID-I versión española (First et al., 1999) a todos los participantes para descartar comorbilidades con trastornos mentales del Eje I. Previamente a la entrevista, se interrogó a los sujetos sobre posible sintomatología ansiosa, con el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (Spielberger et al., 1971) y sintomatología depresiva, con el Inventario de Depresión de Beck (BDI-II, adaptación argentina) (Beck et al., 2006; Brenlla & Rodríguez, 2006) (Tabla II.2).

Tabla II.1. Datos demográficos.

	CTRL	ELTI	ELTD	ANOVA
	n: 20	n: 19	n: 19	Unifactorial
	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	
<i>Sexo (F/M)</i>	14/6	11/8	12/7	
<i>Edad</i>	30,75(11,48)	34,26 (10,61)	30,0 (10,04)	p=NS
<i>Años de Educación¹</i>	15,47 (2,75)	10,78 (2,91)	13,10 (2,72)	p<0,05
<i>Inicio de la Epilepsia</i>	-	13,33 (9,25)	11,25(8,06)	p=NS

CTRL: controles sanos; ELTI: epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; ELTD: epilepsia del lóbulo temporal derecho; S.D.: desviación estándar. ¹La diferencia entre el grupo ELTD y ELTI con el CTRL, fue significativa a $P<0,05$ (prueba ANOVA de un solo sentido, prueba post hoc DSM).

2.2.3. Tareas de prosodia emocional (Estímulos)

La tarea consistió en sesenta y cuatro (64) estímulos grabados de actores pronunciando números de tres dígitos en español, imponiendo diferentes tonos de voz (alegre, temeroso, enfadado y neutro). Se incluyeron dieciséis (16) estímulos para cada valencia emocional y también se presentaron dieciséis (16) eventos silenciosos. Esta tarea se basó en un estudio sobre la expresión emocional vocal (Banse & Scherer, 1996). Las vocalizaciones fueron realizadas por dos actores profesionales (de hombres) grabadas en dos (2) canales, con una frecuencia de muestreo de 22,05 kHz, y micrófonos montados en un soporte. Los archivos de sonido se codificaron en formato PCM intercalado de 16 bits, primero en formato de byte alto. La duración media de los enunciados fue de 1.916 milisegundos (DE= 24).

Se indicó a los participantes que etiquetaran la emoción de la voz pulsando una tecla. Todos los participantes realizaron ensayos de práctica fuera de línea antes de someterse a la sesión de MRI. Una vez en el escáner, los participantes se colocaron cómodamente en decúbito dorsal, con auriculares neumáticos compatibles con la MRI. Durante la adquisición de imágenes volumétricas T1, el técnico se aseguró de que los estímulos se oyeran correctamente. Se entregó a los participantes un cuadro de respuesta para que contestaran. Antes del inicio de cada serie, se recordaron las instrucciones a los participantes a través del intercomunicador. El experimento consistió en dos pasadas de cinco (5) minutos y veinte (20) segundos (excluyendo los 10s. recogemos 5 maniqués durante el tiempo de instrucción) en las que los estímulos se presentaron de forma

relacionada con el evento y se utilizaron ensayos silenciosos para el *jittering*. Los estímulos se presentaron de forma pseudoaleatoria con el *software E-Prime (Psychology Software Tools, Pittsburgh, Pennsylvania)*, cada ensayo duró 4000 milisegundos, con un intervalo entre ensayos de ± 500 ms. Al finalizar la recolección de datos de los grupos, se realizaron ANOVAs unifactoriales (Precisión y Tiempos de Respuesta) para cada una de las valencias emocionales (Alegría, Neutral, Miedo y Enojo) y para la Prosodia Total, comparando el Grupo como factor intersujeto (CTRL, ELTD y ELTI).

2.3. *fMRI*

2.3.1. *Adquisición de imágenes*

Las imágenes de fMRI se adquirieron con un escáner Siemens 3T Trio con una bobina de cabeza de jaula de pájaro SENSE estándar de 8 canales. Las imágenes funcionales se adquirieron mediante una secuencia sensible al contraste *Blood-Oxygen-Level Dependent (BOLD)*. Los volúmenes se adquirieron siguiendo la orientación AC-PC (comisura anterior-posterior). Cada corte tenía una resolución de 64×64 píxeles, un tamaño de vóxel de $3,75 \times 3,75 \times 4$ mm³, sin espacio entre cortes y se adquirieron en una secuencia intercalada. Los volúmenes se registraron con un tiempo de repetición (TR) de 2 s, un tiempo de eco (TE) de 35 ms. y un ángulo de pulso de radiofrecuencia de 90°. Se recogieron un total de 165 volúmenes en cada serie, de los cuales se descartaron los cinco primeros para garantizar la estabilización de la señal. La carrera completa duró cinco (5) minutos y treinta (30) segundos, y la sesión completa tuvo una duración de unos veinticinco (25) minutos. Para los pacientes y CTRLs la RM se realizó según el protocolo de epilepsia del lóbulo temporal, que consiste en plano sagital en T1 volumétrico (*mprages*), mapeo de campo para corregir la pérdida de señal en áreas adyacentes a las cavidades (orbitofrontal, temporal lateral), y secuencia T1* (funcional). Los datos T1 3D se adquirieron en el plano sagital con TR=2 ms., TE=3,7 ms.; ángulo invertido=80, campo de visión (FOV) en el plano=214×214 mm y matriz de tamaño 240×240, fase de codificación en dirección anteroposterior y de izquierda a derecha, espesor del bloque=128 mm, Nav=1 (número medio de señales), tamaño del vóxel=0.89×0,89×1,0 mm³, ancho de banda de adquisición=191,5 Hz/píxel e imagen paralela (factor SENSE=8). Las imágenes se reconstruyeron con una interpolación intraplano de factor=2 en cada dimensión.

Todos los test de las tablas y el material digital del estudio están disponibles en el siguiente enlace: <https://osf.io/tz3y2>.

2.3.2 Procesamiento de imágenes

Las imágenes funcionales se preprocesaron y analizaron con el software SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>). Las imágenes se realinearon aplicando una transformación espacial de cuerpo rígido de cada uno de los volúmenes BOLD en el quinto volumen de la primera serie para eliminar los artefactos de movimiento. Las imágenes funcionales se registraron junto con la imagen anatómica y se normalizaron estereotácticamente en el espacio del INM (<https://www.mcgill.ca/neuro/>) basándose en el peso del volumen estructural 3D.

2.3.3 Análisis

Se realizó un análisis estadístico basado en el modelo lineal general utilizando SPM12. En un diseño relacionado con los eventos, para cada uno de los diferentes tonos emocionales de las voces, así como para los estímulos neutros, se modeló la respuesta hemodinámica esperada mediante la función canónica de respuesta hemodinámica HRF (Friston et al., 1998) y su derivada temporal, tal y como se implementó en SPM12, con pruebas silenciosas que sirven como línea base y para el *jittering*. Posteriormente, se calcularon las estimaciones de los parámetros regresores de HRF para cada una de las diferentes condiciones a partir de los mínimos cuadrados ajustados del modelo a las series temporales. Las imágenes de contraste resultantes se sometieron a una prueba de muestreo que se exploró posteriormente con un umbral de $p < 0,001$. La corrección para comparaciones múltiples con $p < 0,05$ se logró utilizando un procedimiento de umbral de extensión de grupo descrito por primera vez por Slotnick (2003, 2004). El procedimiento de umbral de la extensión del agrupamiento se basa en el hecho de que, dada la actividad espuria o el ruido (error de tipo I con respecto a los vóxeles), disminuye la probabilidad de observar grupos de mayor actividad (especialmente contiguos). Por lo tanto, se puede aplicar el umbral de la extensión del clúster para garantizar un nivel aceptable de error de tipo I corregido para el clúster. Para un error tipo I de un solo vóxel de $p < 0,001$, este procedimiento identificó una extensión de grupo de 18 vóxeles contiguos remuestreados como necesaria para corregir las comparaciones múltiples de vóxeles de todo el cerebro en $p < 0,05$. Utilizamos un modelo que utiliza un regresor que refleja las estimaciones

estandarizadas (puntuaciones Z) de cada prueba por valencia emocional. De este modo, se controla el efecto del tono sobre la amplitud de la HRF entre condiciones. Las imágenes de los contrastes individuales del primer nivel se sometieron a un modelo factorial de segundo nivel, dando lugar a un análisis de grupo para observar los efectos principales y las interacciones entre el grupo y cada condición. Observamos que la exclusión de los ensayos de alegría aumentaba la relación señal/ruido sin comprometer los resultados principales de la fMRI. Por ese motivo, la eliminamos del análisis.

2.3.4 Índice de lateralidad

Se utilizó un *toolbox* de SPM para estimar la lateralización de las activaciones a nivel individual (Wilke & Lidzba, 2007). El análisis estándar del IL considera los 5000 vóxeles más activados en ambos hemisferios cerebrales, excluyendo el tejido de 5 mm a izquierda y derecha de la fisura interhemisférica, el cerebelo y los grupos de menos de 50 vóxeles (Wilke & Lidzba, 2007; Wilke & Schmithorst, 2006). Luego, se delimitó el análisis a la zona de interés y se calcularon utilizando las máscaras delimitadas por el mismo *toolbox* para diferentes lóbulos: el frontal, temporal y parietal por separado. El IL se calculó a partir de la siguiente fórmula:

$$LI = \frac{(\sum activation_{left})/mwf - \sum activation_{right}}{(\sum activation_{left})/mwf + \sum activation_{right}}$$

mwf: mask weighting factor

El IL oscila entre -1 y 1, y un LI negativo implica una activación relativamente mayor del hemisferio derecho durante la tarea, mientras que un IL positivo implica una mayor activación del hemisferio izquierdo (Wilke & Lidzba, 2007; Wilke & Schmithorst, 2006). Si las activaciones del hemisferio izquierdo y del hemisferio derecho son idénticas, el IL será igual a cero.

3. Resultados

3.1 Resultados neuropsicológicos y psiquiátricos.

Los resultados de la evaluación neuropsicológica se muestran en la tabla II.2.

Tabla II.2. Resultados neuropsicológicos y psiquiátricos.

	CTRL n: 20	ELTI n: 19	ELTD n: 19	ANOVA <i>Unifactorial</i>
	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	
<i>Edimburgo</i>	73,15% (44,97)	80,73% (23,73)	92,66% (10,33)	p=NS
<i>Dígitos</i> ¹	10,70 (2,43)	7,68 (2,76)	7,73 (2,44)	p<0,05
<i>WAT</i>	5,38 (2,59)	9,67 (3,51)	9,29 (5,81)	p=NS
<i>BDI</i> ²	4,44 (4,42)	13,29 (10,94)	7,19 (6,03)	p<0,05
<i>STAI-S</i>	21,68 (10,68)	16,05 (10,85)	16,14 (10,92)	p=NS
<i>STAI-T</i>	27,0 (12,22)	22,35 (12,63)	22,21 (10,04)	p=NS

CTRL: controles sanos; ELTI: epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; ELTD: epilepsia del lóbulo temporal derecho; S.D.: desviación estándar; WAT: test de acentuación de palabras (número de errores); Edimburgo: dominancia manual BDI: Inventario de Depresión de Beck; STAI-S: Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo; STAI-T: Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo. ¹La diferencia entre los grupos CTRL y ELTI fue significativa a $P<0,05$ (prueba ANOVA unidireccional, prueba post hoc DSM). ²La diferencia entre el grupo ELTD y ELTI con el CTRL fue significativa a $P<0,05$ (prueba ANOVA unidireccional, prueba post hoc DSM).

3.2. Resultados conductuales.

Los tres grupos fueron capaces de llevar a cabo la tarea prosódica con éxito. Diferentes ANOVAs unifactoriales mostraron que no existían diferencias significativas entre los grupos en cuanto a precisión o tiempos de reacción (Tabla II.3).

Tabla II.3. Resumen de los resultados conductuales de la tarea prosódica.

Valencia		CTRL	ELTD	ELTI	ANOVA
Emocional		<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	Unifactorial
<i>Alegría</i>	<i>Precisión</i>	75% (31)	70% (28)	71% (24)	<i>p=NS</i>
	<i>TR (ms)</i>	1994 (654)	1682 (343)	1838 (293)	<i>p=NS</i>
<i>Ira</i>	<i>Precisión</i>	61% (36)	61% (31)	64% (31)	<i>p=NS</i>
	<i>TR (ms)</i>	1732 (1093)	1635 (414)	1870 (322)	<i>p=NS</i>
<i>Miedo</i>	<i>Precisión</i>	79% (25)	70% (29)	67% (31)	<i>p=NS</i>
	<i>TR (ms)</i>	1980 (694)	1705 (269)	1735 (358)	<i>p=NS</i>
<i>Neutral</i>	<i>Precisión</i>	79% (27)	74% (28)	69% (32)	<i>p=NS</i>
	<i>TR (ms)</i>	1969 (624)	1742 (375)	1774 (360)	<i>p=NS</i>
<i>Total en prosodia</i>	<i>Precisión</i>	74% (25)	69% (26)	69% (26)	<i>p=NS</i>
	<i>TR (ms)</i>	1919 (708)	1691 (282)	1808 (291)	<i>p=NS</i>

TR: tiempos de reacción; M: media; DS: desviación estándar; ms: milisegundos.

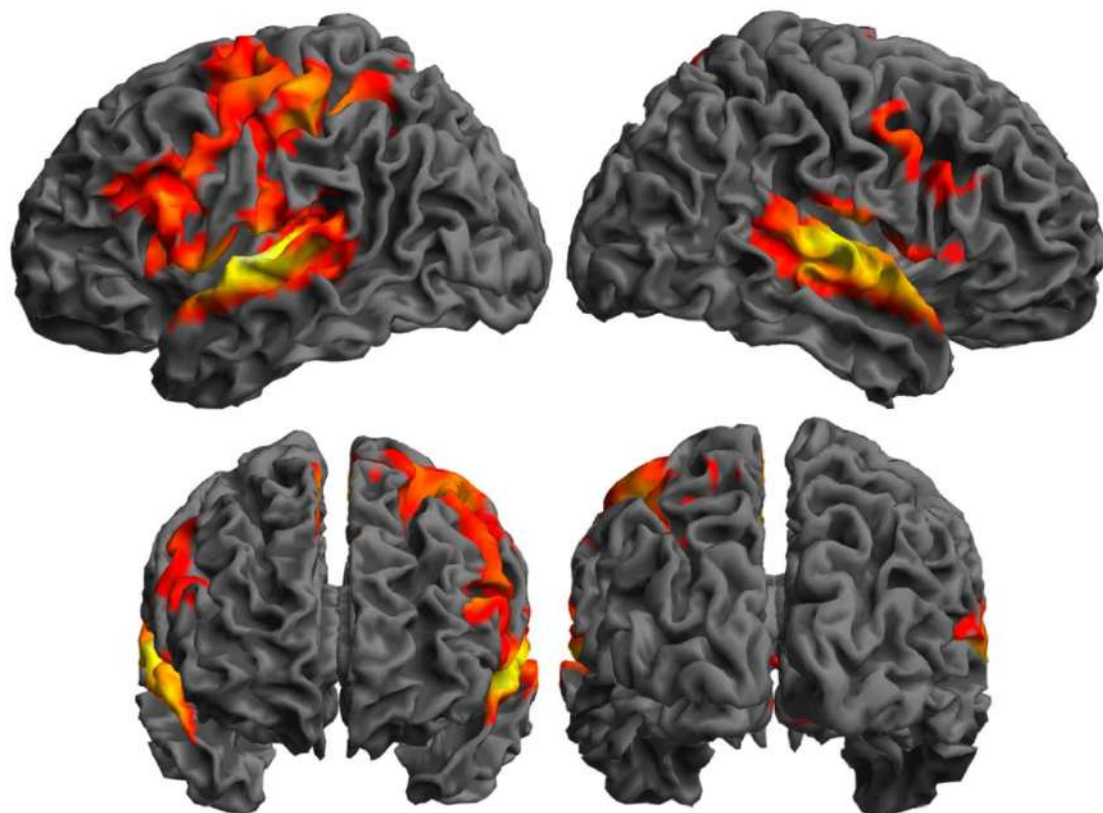
3.3. Resultados de neuroimagen.

En primer lugar, se realizó un análisis de toda la muestra con los tres grupos colapsados para el contraste emociones negativas (miedo e ira) menos la línea base (neutro y silencio). En un análisis preliminar, se observó que el contraste de alegría generaba más varianza en el estudio.

3.3.1. Activación en grupos enteros.

Los ensayos emocionales activaron grupos extensos dentro de los lóbulos temporales en el CTS. También se observaron activaciones adicionales significativas en la circunvolución precentral derecha, el putamen derecho y el cerebelo (ver figura II.1 y tabla II.4).

**Figura II.1. Resumen de los resultados obtenidos durante el contraste Prosodia
Negativa > Línea De Base (FWE $p < 0,0001$).**



**Tabla II.4. Resumen de los resultados obtenidos durante el contraste Prosodia
negativa > Línea De Base (FWE $p < 0,0001$).**

Zona	Región	Lado	T	k	Coordenadas INM
Lóbulo Temporal	CTS	I	19,79	15726	-54, -16, 4
	CTS	D	19,05	3897	58, -22, 6
Cerebelo	Declive	I/D	14,10	2333	-26, -60, -26
Núcleo Lenticular	Putamen	D	12,16	1193	24, 12, 2
Lóbulo Frontal	CPC	D	10,72	651	54, 2, 42

D: derecha; I: izquierda; T: nivel máximo; k: tamaño del conglomerado en número de vóxeles; INM: Instituto Neurológico de Montreal; CTS: circunvolución temporal superior; CPC: circunvolución precentral.

3.3.2. Activaciones en grupos individuales.

3.3.2.1. Activaciones de emociones negativas frente a la línea base en el grupo CTRL.

Se realizó un análisis del grupo CTRL comparando las emociones negativas (ensayos de miedo e ira) frente a la línea base (ensayos neutros y silencios). Los ensayos emocionales tuvieron una mayor respuesta BOLD en la CTSD y la CTSI. También se observaron activaciones adicionales en el putamen derecho, el cerebelo izquierdo, la circunvolución precentral izquierda y el área motora suplementaria (ver figura II.2 y tabla II.5).

Figura II.2. Resumen de los resultados obtenidos del CTRL durante el contraste Prosodia Negativa > Línea De Base (FWE $p < 0,05$).

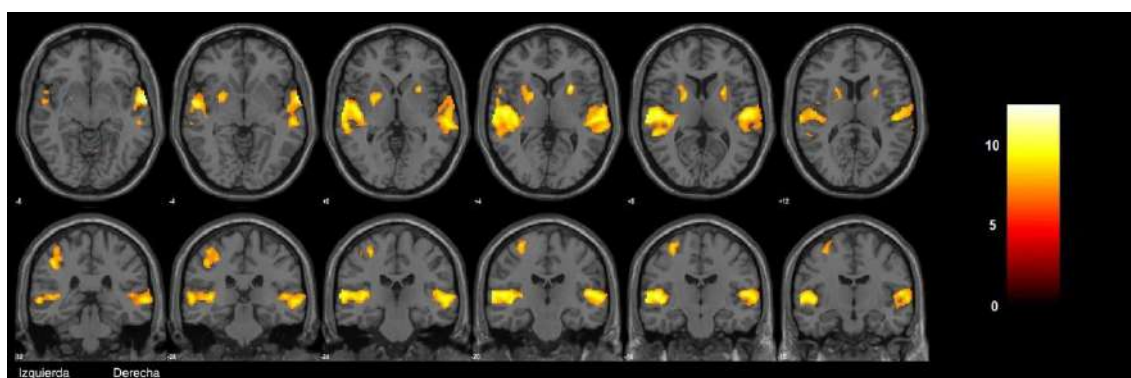


Tabla II.5. Resumen de los resultados obtenidos con el CTRL durante el contraste Prosodia Negativa > Línea De Base (FWE $p < 0,05$).

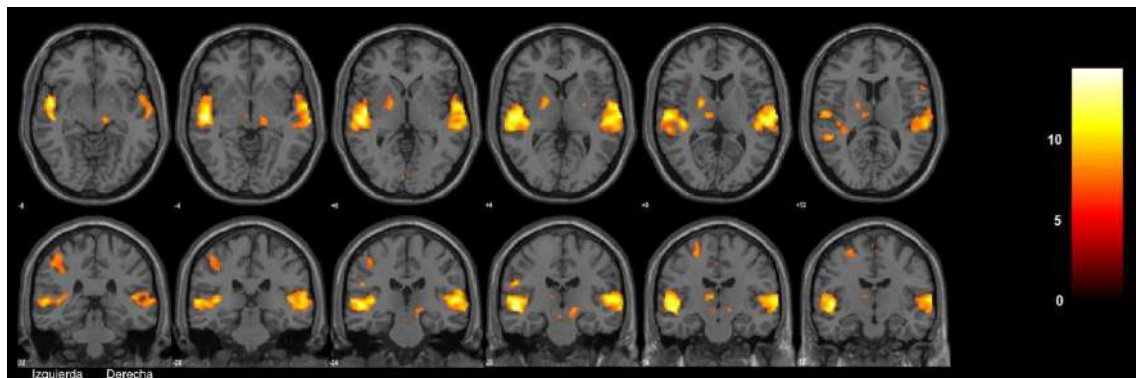
Zona	Región	Lado	T	k	Coordinadas INM
Lóbulo temporal	CTS	D	12,69	1624	62, 0, -6
	CTS	I	11,93	1582	-56, -6, -4
Núcleo Lenticular	Putamen	D	11,71	127	24, 12, 4
Cerebelo	Declive	I	9,78	46	-24, -64, -22
Lóbulo Parietal	CPC	I	9,78	623	-46, -32, 44
Extra-Nuclear	Putamen	I	9,70	338	-30, 0, -2
Lóbulo Frontal	AMS	D/I	9,56	250	-2, -4, 58

D: derecha; I: izquierda; T: nivel máximo; k: tamaño del conglomerado en número de vóxeles; INM: Instituto Neurológico de Montreal; CTS: circunvolución temporal superior; CPC: circunvolución precentral; AMS: área motora suplementaria.

3.3.2.2. Activaciones de emociones negativas frente a la línea de base en el grupo ELTI.

Se llevó a cabo un análisis del grupo ELTI comparando las emociones negativas (ensayos de miedo e ira) frente a la línea de base (ensayos neutros y silencios). Este contraste provocó una respuesta BOLD dentro de los lóbulos temporales en la CTM izquierda seguida de una activación del CTSD. También se observaron activaciones adicionales significativas en el área motora suplementaria izquierda, la circunvolución frontal inferior izquierda, el lóbulo parietal inferior izquierdo, la circunvolución poscentral inferior izquierda, el putamen izquierdo y el cerebelo derecho (ver figura II.3 y tabla II.6).

Figura II.3. Visión general de los resultados obtenidos de la ELTI durante el contraste Prosodia Negativa > Línea de Base (FWE $p < 0,05$).



**Tabla II.6. Resumen de los resultados obtenidos del ELTI durante el contraste
Prosodia negativa > Línea de base (FWE $p < 0,05$).**

Zona	Región	Lado	T	k	Coordenadas INM
Lóbulo Temporal	CTS	I	14,40	1529	-54, -18, -4
	CTS	D	12,79	1575	56, -24, 6
Lóbulo Frontal	AMS	I	10,97	696	-6, 12, 46
	CFI	I	10,92	227	-48, 16, 22
Lóbulo Parietal	CSM	I	10,35	526	-44, -42, 50
	CPTC	I	10,35	49	-54, -20, 26
Núcleo Lenticular	Putamen	I	10,34	189	-20, -2, 8
Cerebelo	Culmen	D	10,23	324	12, -48, -18

D: derecha; I: izquierda; T: nivel máximo; k: tamaño del conglomerado en número de vóxeles; Z: puntuación Z; CTS: circunvolución temporal superior; AMS: área motora suplementaria; CFI: circunvolución frontal inferior; CSM: circunvolución supramarginal; CPTC: circunvolución postcentral; INM: Instituto Neurológico de Montreal.

3.3.2.3. Activaciones de emociones negativas frente a la línea base en el grupo ELTD.

Se llevó a cabo un análisis del grupo ELTD comparando las emociones negativas (ensayos de miedo e ira) frente a la línea base (ensayos neutros y silencios). Los ensayos emocionales provocaron una respuesta BOLD dentro de los lóbulos temporales en la CTSD seguida de una activación de la CTSI. También se observaron activaciones adicionales significativas en la circunvolución precentral inferior izquierda, la rama posterior, el cerebelo derecho, el putamen izquierdo, el área motora suplementaria izquierda y la circunvolución poscentral inferior izquierda (ver figura II.4 y tabla II.7).

Figura II.4. Resumen de los resultados obtenidos de la ELTD durante el contraste Prosodia Negativa > Línea de Base (FWE $p<0,05$).

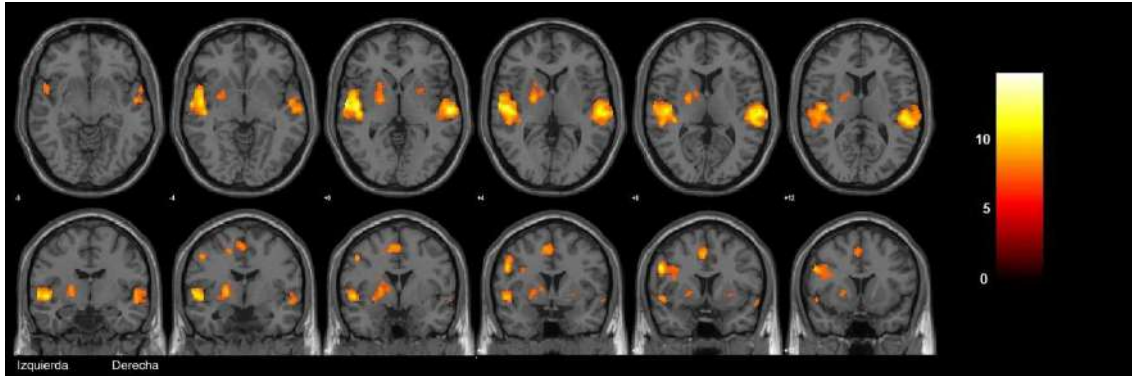


Tabla II.7. Resumen de los resultados obtenidos del ELTD durante el contraste Prosodia negativa > Línea de base (FWE $p<0,05$).

Zona	Región	Lado	T	k	Coordenadas INM
Lóbulo Temporal	CTS	D	14,64	1296	58, -18, 0
	CTS	I	13,78	1723	-64, -10, -2
Lóbulo Frontal	CPC	I	12,18	524	-54, 6, 30
Cerebelo	Culmen	D	11,47	234	10, -58, -12
Núcleo Lenticular	Putamen	I	9,63	348	-24, -4, 4
Lóbulo Frontal	AMS	I	9,47	317	-6, 8, 44
Lóbulo Parietal	CPTC	I	8,66	352	-46, -26, 58

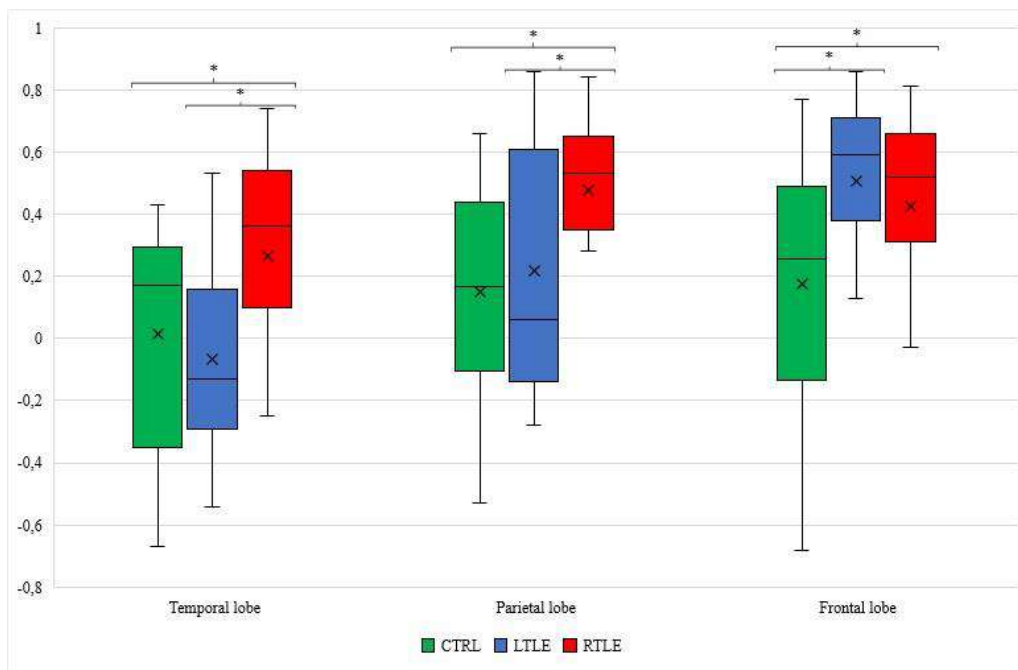
D: derecha; I: izquierda; T: nivel máximo; k: tamaño del conglomerado en número de vóxeles; INM: Instituto Neurológico de Montreal; CTS: circunvolución temporal superior; CPC: circunvolución precentral; AMS: área motora suplementaria; CPTC: circunvolución postcentral.

3.4. Resultados del índice de lateralidad.

Tres ANOVAs unifactoriales sobre los resultados individuales del IL muestran diferencias entre los grupos en la lateralización de las activaciones de los lóbulos temporal, parietal y frontal durante el procesamiento de la prosodia. Aplicando una máscara inclusiva, se encontraron diferencias significativas en el IL entre los grupos ELTD ($M=0,26$, $DE=0,36$), ELTI ($M=-0,06$, $DE=0,30$) y CTRL ($M=0,01$, $DE=0,34$) [$F(2,55) = 4,89$, $p<0,01$] en el lóbulo temporal durante la tarea. Una prueba *DSM post hoc* mostró que el ELTD lateralizó la prosodia más hacia el lóbulo temporal izquierdo que el

CTRL ($p=0,025$) y el ELTI ($p=0,004$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el CTRL y el ELTI ($p=0,473$). Utilizando otra máscara inclusiva del lóbulo parietal, una prueba ANOVA unifactorial mostró que había diferencias significativas entre los grupos ELTD ($M=0,47$, $DE=0,28$), ELTI ($M=0,21$, $DE=0,37$) y CTRL ($M=0,15$, $DE=0,32$) [$F(2,55) = 5,21$, $p<0,01$] durante la tarea. Una prueba *DSM post hoc* mostró que el ELTD lateralizaba más a la izquierda que el CTRL ($p=0,003$) y el ELTI ($p=0,019$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el CTRL y el ELTI ($p=0,531$). El último ANOVA unifactorial con una máscara inclusiva de los lóbulos frontales mostró diferencias significativas entre los grupos ELTD ($M=0,42$, $DE=0,30$), ELTI ($M=0,50$, $DE=0,30$) y CTRL ($M=0,17$, $DE=0,40$) [$F(2,55) = 5,04$, $p<0,010$] durante la tarea. Una prueba *post hoc DSM* mostró que el ELTD ($p=0,026$) y el ELTI ($p=0,004$) lateralizaban más a la izquierda que el CTRL ($p=0,025$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la ELTD y la ELTI ($p=0,453$) (ver gráfico II.1).

Gráfico II.1. Resultados del índice de lateralidad del lóbulo temporal, parietal y frontal de los casos individuales.



D: hemisferio derecho; I: hemisferio izquierdo; CTRL: controles sanos; LTLE: epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; RTLE: epilepsia del lóbulo temporal derecho. Varios ANOVAs unidireccionales presentan diferencias entre los grupos en el lóbulo temporal, parietal y frontal y aplazamientos DSM prueba post hoc mostró que las diferencias significativas entre el ELTD y el ELTI y el grupo CTRL.

4. Discusión

La presente investigación buscó comprender los mecanismos cerebrales compensatorios del procesamiento de la prosodia en el ELT refractario a través de una tarea de fMRI. Conductualmente, todos los grupos fueron capaces de realizar la tarea por encima del nivel de azar y no difirieron en precisión o tiempo de reacción. La capacidad de decodificar prosodia estaba intacta también en el grupo ELTD. Los resultados de neuroimagen mostraron un papel esencial de la CTSD para la percepción de la prosodia emocional, en línea con hallazgos previos de la literatura (Alba-Ferrara et al., 2011, 2012; Ethofer et al., 2006; Mitchell & Ross, 2008; Ross et al., 1988; Wildgruber et al., 2006). Nuestros resultados ofrecen un apoyo adicional a la hipótesis de Ross y Mesulam (1979), ya que encontramos un papel predominante del hemisferio derecho en la prosodia emocional, que conecta e interactúa con la organización anatómica funcional del lenguaje proposicional en el hemisferio izquierdo. En otras palabras, así como el lóbulo temporal posterior-superior izquierdo es esencial para la comprensión verbal-semántica, la región contralateral homóloga, el lóbulo temporal posterior-superior derecho (BA 22) es esencial para la comprensión de la prosodia emocional (Ross & Monnot, 2008). Dado que la prosodia es un componente suprasegmental del lenguaje, se espera la activación de la CTS bilateralmente en cualquier tarea de prosodia. Aun así, se supone que los nodos putativos del hemisferio derecho tienen un papel crucial. Es importante destacar que las activaciones en las áreas putativas izquierdas del lenguaje pueden subyacer al etiquetado explícito de la emoción durante la tarea. En resumen, los hallazgos de todo el grupo demostraron que los ensayos de prosodia emocional provocaron activaciones de nodos extendidos dentro de una red interhemisférica (Frühholz et al., 2012) compuesta por los lóbulos temporales en las CTS, reforzando los modelos sobre la importancia del hemisferio derecho para la prosodia (Ross & Monnot, 2008).

4.1 Reconocimiento prosódico en el grupo control y en el de epilepsia del lóbulo temporal izquierdo.

En los grupos CTRL y ELTI, la activación de la CTSD fue mayor que en su lado contralateral, mostrando el reclutamiento de una región extensa que incluía el área 22 de Brodmann y otros nodos que reflejaban áreas relacionadas con el lenguaje (por ejemplo, BA 41,42). Otra activación registrada fue la de la CTSI, superpuesta al área de Wernicke. Esta activación puede deberse al etiquetado verbal de las valencias emocionales, y no estar relacionada con la prosodia per se (Mitchell & Ross, 2008). El área de Wernicke está esencialmente asociada a la comprensión verbal-semántica, siendo una parte vital del procesamiento del lenguaje, ya que su alteración puede conducir a problemas tanto semánticos como fonológicos (Mesulam et al., 2015).

Nuestros resultados también mostraron otras áreas de interés asociadas con el procesamiento de la prosodia, que también están en consonancia con investigaciones anteriores (Mitchell & Ross, 2008; Wildgruber et al., 2006). El reclutamiento del Núcleo Lenticular y el Putamen era de esperar, ya que estos nodos están funcionalmente conectados durante la decodificación de la emoción vocal (Leitman, 2010; Paulmann et al., 2008; Péron et al., 2016; Ross & Monnot, 2008). El cerebelo está relacionado con la respuesta cognitivo-afectiva necesaria para el lenguaje y la prosodia (Argyropoulos et al., 2020), junto con los ganglios basales (Paulmann et al., 2008), pero también se ha postulado como un nodo central para el reconocimiento de ritmos musicales (Nozaradan et al., 2017). Otras activaciones pueden deberse a la respuesta motora de la tarea. Por ejemplo, la circunvolución postcentral inferior puede relacionarse con la respuesta sensitiva de pulsar el botón. A su vez, la circunvolución frontal medial puede relacionarse con la planificación motora de la respuesta, o con la activación motora de preparación de respuestas motoras a la emoción percibida (una mímica de un gesto comunicativo para responder a la emoción) (Warren et al., 2006). A la vista de este resultado, el grupo ELTI presentó activaciones similares a las CTRL, sin diferencias significativas en las áreas temporales y parietales. Sin embargo, las áreas frontales se activaron diferencialmente en ELTI en comparación con CTRL y ambos grupos también difirieron en la fuerza de lateralidad del lóbulo frontal – con la dirección hacia la izquierda en ELTI (ver gráfico II.1). Este resultado puede deberse a una estrategia cognitiva particular del ELTI al realizar tareas cognitivas con contenido semántico.

4.2 Prosodia y epilepsia del lóbulo temporal derecho

Los pacientes con ELTD presentaron activaciones más extensas de la CTSI que los CTRL y ELTI. Aunque la ZE coincidía con los nodos prosódicos putativos (CTSD), el grupo realizó con éxito la tarea de reconocimiento prosódico - posiblemente, reclutando nodos contralaterales a la vía putativa (ver tabla II.2). Las diferencias significativas en el IL (ver gráfico II.1) entre el ELTD y los otros dos grupos refuerza la hipótesis de una reorganización de la función en las zonas temporales izquierdas. La lateralización hacia los nodos izquierdos representa una anomalía de las activaciones típicas del reconocimiento de la prosodia emocional, un dominio que anteriormente se categorizaba como principalmente lateralizado hacia las zonas temporales derechas. Se podría especular que la activación de la CTSI podría estar vinculada al procesamiento de la comprensión semántica, sin embargo, es poco probable ya que el paradigma aplicado tenía un contenido semántico mínimo y una falta de sintaxis (dígitos hablados). Cabe destacar que el rendimiento conductual de los pacientes con ELTD no difería de los otros dos grupos, aunque su ZE era del lado derecho, lo que afectaba a los nodos putativos de la prosodia. Este resultado da una pista sobre la reorganización cerebral de la prosodia en el hemisferio contralateral.

Otras activaciones (por ejemplo, en el lóbulo frontal, el cerebelo y el putamen), similares en los otros grupos, podrían interpretarse como parte de la vía de la prosodia emocional. Sin embargo, es importante señalar que, más allá de las otras áreas implicadas, la CTSI parece haber desempeñado un papel central en el grupo ELTD en el procesamiento de la prosodia. La prosodia no se trasladó al lado izquierdo del cerebro, ya que la activación del lóbulo temporal lateral derecho permaneció en algunos casos con ELTD, pero en estos pacientes hubo evidencia de una dominancia hemisférica izquierda para el procesamiento de la prosodia. Una posible explicación para esta reorientación funcional podría ser la dada por Tompkins y Flowers (1985), quienes argumentan que, ante un estímulo o tarea compleja o difícil, la demanda de información de la corteza auditiva izquierda será mayor. Esta hipótesis concuerda con nuestros resultados en el grupo ELTD, ya que los nodos putativos para la prosodia podrían estar perturbados por el tejido epileptógeno anormal, aumentando la dificultad para realizar la tarea, y reclutando así nodos suplementarios.

El hemisferio izquierdo puede coactivarse en su intento de extraer información fonético-segmental de los estímulos acústicos, independientemente de que éstos contengan información fonético-segmental significativa. La activación de la corteza auditiva izquierda durante la decodificación de la prosodia emocional parece depender de la complejidad verbal o de la carga lingüística de la tarea de procesamiento (Mitchell & Ross, 2008), o incluso del daño de un área putativa de la prosodia (Alba-Ferrara et al., 2018). En resumen, las activaciones de la prosodia emocional en el ELTD son signos de plasticidad (Alba-Ferrara et al., 2018) y la activación de la CTS bilateral puede estar causada por la reorganización de los correlatos neurales del procesamiento de la prosodia en los pacientes.

A diferencia de enfermedades como el Parkinson (Pell & Leonard, 2003) – un ejemplo de enfermedad neurológica en la que se han detectado alteraciones de la prosodia – una característica de la epilepsia focal es que favorece la reorganización y plasticidad de las funciones mentales, de forma similar a los accidentes cerebrovasculares (Starkstein et al., 1994). Los resultados de la presente investigación parecen ilustrar el uso de redes no convencionales, en función de la ZE. La ZE, aunque no se solape totalmente con el área putativa de una función, puede perturbar los nodos adyacentes, desencadenando la reorganización cerebral mediante el reclutamiento de vías compensatorias alternativas. Las características únicas de la epilepsia farmacorresistente y los continuos avances en fMRI han permitido dilucidar la reorganización cerebral en el lenguaje semántico (Hamberger & Cole, 2011) y en la memoria (Bonelli et al., 2013), y nuestros resultados la extienden a la prosodia. Los resultados de investigaciones previas coinciden con nuestros hallazgos (Fowler et al., 2006; Kho et al., 2008; Laurent et al., 2014).

La reorganización cerebral de las funciones cognitivas también puede verse influida por la medicación (Selai et al., 2005). Nuestro estudio se llevó a cabo con pacientes con epilepsia farmacorresistente. Dados los resultados del presente estudio, no es posible descartar que la representación atípica de la prosodia pueda haber sido influida por la medicación. No obstante, el hecho de que el grupo ELTD sea diferente de los otros dos grupos hace que esta posibilidad sea poco probable, ya que ambos grupos de epilepsia (izquierda y derecha) estaban medicados (véase el material suplementario: <https://osf.io/tz3y2/>).

A diferencia de los síndromes afásicos, la organización de la prosodia emocional en el cerebro ha creado controversias, porque los déficits de prosodia emocional pueden

ocurrir después de un daño cerebral izquierdo o derecho (Ross & Monnot, 2008). Debido a su dependencia y conexión con la estructuración de la semántica general (como función suprasegmental), y con las emociones más primitivas, es de esperar que la prosodia emocional se reorganice en otras estructuras cerebrales. En conclusión, la lateralización de las funciones del lenguaje es más relativa que absoluta en la epilepsia (Friederici & Alter, 2004; Mitchell & Ross, 2008).

Especulamos que, en pacientes con ELT refractario, es posible una reorganización funcional adaptativa gracias al cuerpo caloso. Esta red de fibras permite que la prosodia emocional, que requiere una gran interpretación paralingüística, se lleve a cabo mediante la excitación e inhibición de las zonas interhemisféricas que conectan las áreas temporales. Es posible hipotetizar que las alteraciones cerebrales causadas por el ELTD refractario no perjudican el procesamiento prosódico porque el cuerpo caloso, necesario para el procesamiento normal de la prosodia, ha permitido la reorganización de la red prosódica.

Prevedemos otras líneas de investigación que comparen el procesamiento pre y postoperatorio de la prosodia. En este siguiente paso, se esperaría que, tras una lobectomía temporal, los pacientes que ya han sido evaluados preoperatoriamente puedan llevar a cabo la tarea prosódica con un rendimiento similar al de antes de la cirugía. Más concretamente, postoperatoriamente, esperaríamos encontrar una organización cerebral prosódica similar a la prequirúrgica, ya que los nodos prosódicos ELTI habrían quedado intactos y los ELTD ya habrían cambiado de representación prosódica putativa antes de la cirugía debido al solapamiento con la ZE. En línea con nuestra especulación, a nivel conductual se ha demostrado que el rendimiento del procesamiento de la prosodia no disminuye después de la cirugía, independientemente de si la lobectomía temporal fue del lado izquierdo o derecho (Milesi et al., 2014; Prete et al., 2014).

5. Conclusión

La presente investigación llevó a cabo una evaluación de la representación cerebral de la prosodia emocional en una población con ELT resistente a fármacos, candidatos a lobectomía, obteniendo información sobre los mecanismos cerebrales compensatorios del procesamiento de la prosodia en la epilepsia. Al colapsar por foco

hemisférico, los pacientes mostraron activaciones bilaterales en los lóbulos temporales, específicamente la CTS, durante el procesamiento de la prosodia emocional. Al separar los grupos, ELTI y CTRL reclutaron las mismas regiones prosódicas putativas a la derecha. Nuestros resultados mostraron que el grupo con ELTD reclutó la CTS en el hemisferio izquierdo, homotópicamente a las áreas putativas de procesamiento de la prosodia, indicando una reorganización cerebral para la prosodia en pacientes con ELTD. En resumen, la precisión en la tarea no difirió entre los grupos, aunque reclutaron diferentes nodos cerebrales que asumieron la función con éxito. Este estudio concluye que cuando la red de procesamiento de la prosodia se ve afectada por el ELTD, puede producirse plasticidad cerebral. Otra línea de investigación debería indagar en la reorganización de la prosodia emocional tras la lobectomía temporal, ya que existen escasas evidencias de estudios longitudinales que comparen el reconocimiento de la prosodia pre y postquirúrgicamente.

Capítulo III – Lateralización del lenguaje en la epilepsia del lóbulo temporal: una herramienta conductual para la planificación quirúrgica

El capítulo II presentó un ejemplo de reorganización de una función del lenguaje perteneciente al hemisferio derecho, en un grupo con ELTD. Entre los grupos se vieron diferencias en la neuroimagen, pero no en la conducta. Este próximo capítulo se focalizará en el hemisferio izquierdo y la reorganización de una función en la ELTI, ahora buscando diferencias conductuales. El estudio aplicó un instrumento que mide la dominancia hemisférica en el procesamiento lexical a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. El uso de técnicas que miden la lateralidad de las funciones cognitivas es considerablemente aplicado en la neuropsicología actual. El objetivo clínico en el presente estudio fue aplicar una técnica donde los participantes no tengan un sesgo individual a la hora de responder y se obtenga información a partir del lenguaje y no de la motricidad, por ejemplo, en el cuestionario de Edimburgo (Oldfield, 1971). El estudio de las habilidades léxicas en un individuo es una manera de obtener información sobre su conocimiento más elemental de su lenguaje, la cantidad de palabras conocidas adquiridas en su vocabulario. El reconocimiento de palabras a través del hemicampo visual (HCV) permite evaluar la lateralidad. El grupo de interés del presente estudio fue el de pacientes con ELTI, quienes mostraron una disminución de la dominancia del hemicampo visual derecho (HVD), en comparación a los CTRL y los pacientes con ELTD. La novedad de esta técnica de decisión lexical radica en que los estímulos (palabras) aplicados son translingüales, permitiendo su uso en distintos idiomas. Los hallazgos conductuales de este estudio evidencian reorganización cerebral.

Resumen

Introducción: La epilepsia del lóbulo temporal puede perturbar áreas elocuentes, afectando el lenguaje. Aplicamos una tarea mediada visualmente para medir la lateralización del reconocimiento del lenguaje en la epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos.

Método: Se administró la Tarea de Decisión Léxica Translingüística a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo (n=26), derecho (n=28) y controles (n=30). Realizamos ANOVAs de medidas repetidas, con el hemisferio visual como factor intrasujeto y el grupo como factor intersujeto.

Resultado: Se encontró un efecto principal del hemisferio visual, mostrando una ventaja del campo visual derecho (hemisferio izquierdo) tanto para la precisión como para el tiempo de respuesta. Se encontró un efecto principal del grupo en la precisión, mostrando que ambos grupos de epilepsia tuvieron un desempeño menos preciso que los controles, y la epilepsia del lóbulo temporal izquierdo tuvo un desempeño menos preciso que la epilepsia del lóbulo temporal derecho. Además, la interacción grupo por hemisferio visual fue significativa. Las pruebas-t post hoc indicaron que los controles y la epilepsia del lóbulo temporal derecho tuvieron un mejor desempeño en el campo visual derecho que en el campo visual izquierdo, mientras que no se encontró ningún efecto de campo visual en la epilepsia del lóbulo temporal izquierdo. Para los tiempos de respuesta, la interacción también fue significativa. Las pruebas t post hoc mostraron una ventaja significativa del campo visual derecho para los controles (de dos colas) y para la epilepsia del lóbulo temporal derecho (de una cola). La ventaja del campo visual derecho estuvo ausente en la epilepsia del lóbulo temporal izquierdo.

Conclusión: La Tarea de Decisión Léxica Translingüística puede distinguir eficientemente entre la epilepsia del lóbulo temporal izquierdo y derecho. En comparación con la epilepsia del lóbulo temporal derecho y los controles, la lateralización del lenguaje está disminuida en la epilepsia del lóbulo temporal izquierdo. Se destaca el uso potencial de la Tarea de Decisión Léxica Translingüística como una herramienta de detección de lateralización del lenguaje prequirúrgica no invasiva y efectiva.

1. Introducción

1.1. Mapeo cerebral de las funciones del lenguaje en la epilepsia

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es el tipo más común de epilepsia resistente a fármacos en adultos jóvenes, que puede tratarse con la resección focal de los focos epileptogénicos (Querol Pascual, 2007). Aunque los medicamentos anticonvulsivos son el tratamiento más efectivo en la mayoría de los casos (Shinnar & Berg, 1996), la ELT frecuentemente se vuelve resistente a los medicamentos y, en esas circunstancias, el tratamiento de referencia es la cirugía resectiva. La determinación de la ubicación de la ZE se vuelve crucial para delimitar el objetivo quirúrgico.

En los controles sanos (CTRL), los componentes sintácticos, semánticos, léxicos y fonéticos del lenguaje se procesan predominantemente en el hemisferio cerebral izquierdo (Hickok, 2022). Basándonos en esta comprensión, el presente estudio se centra en el léxico ortográfico introducido a través del canal visual, es decir, en las palabras que son percibidas visualmente (Price, 2000) y procesadas por el hemisferio izquierdo. Vale la pena señalar que las etapas iniciales de la comprensión del lenguaje, desde la entrada sensorial hasta el procesamiento semántico, son de particular interés, ya que estas etapas son altamente susceptibles y afectadas por la epilepsia del lóbulo temporal (Hamberger, 2015).

El cerebro determina si una serie de letras forman una palabra antes de analizar su componente fonológico y significado. La circunvolución fusiforme medio (BA 37) ha sido identificada como una región crítica asociada con esta función (Purcell et al., 2014), y se considera una parte integral del área del lenguaje temporal basal (Middlebrooks et al., 2017), que comprende un conjunto de áreas fundamentales para el procesamiento lingüístico. El área del lenguaje temporal basal ha sido ampliamente estudiada en la literatura clásica por Penfield (1957) en numerosos artículos y actualmente se considera uno de los principales nodos cerebrales estudiados en casos de cirugía resectiva para la epilepsia (Enatsu et al., 2017).

Una vez que una serie de letras se identifica como una palabra, el proceso de nombrar se lleva a cabo por la CTS y la *pars triangularis* del hemisferio dominante

(generalmente izquierdo) (Binding et al., 2022; Sone et al., 2022). Dado que la ELT izquierda (ELTI) afecta frecuentemente las áreas mencionadas de las subfunciones del lenguaje, las personas con ELTI a menudo muestran una lateralización atípica del lenguaje (Brázdil et al., 2003; Möddel et al., 2009). Esta representación atípica del lenguaje se puede observar en evaluaciones preoperatorias que tienen como objetivo localizar áreas elocuentes (Hickok, 2022).

A pesar de la regla general establecida de la dominancia del hemisferio izquierdo para el lenguaje, hay evidencia de lateralización no dominante de la función léxica en algunos casos de epilepsia, como se informó anteriormente por Springer y colaboradores (1999). Este estudio encontró un patrón de dominancia más simétrico (con un 16% más de casos) en pacientes con ELT en comparación con CTRL. Este fenómeno de reorganización cerebral se conoce como neuroplasticidad, en el cual el cerebro modifica sus conexiones neuronales para mantener niveles de actividad durante la realización de tareas cognitivas (Huttenlocher, 2009). Este fenómeno sirve como una ilustración de la capacidad inherente del cerebro para sufrir cambios, tanto en su composición estructural como en sus procesos funcionales (Scharfman, 2002). En el contexto de la epilepsia, la neuroplasticidad puede surgir como consecuencia de convulsiones recurrentes (Issa et al., 2023). La neuroplasticidad en pacientes con ELTI podría preservar las funciones cognitivas mediante el reclutamiento de áreas no putativas. La neuroplasticidad en ELT puede desencadenar lateralidad derecha o bilateralidad para el procesamiento del lenguaje (es decir, menos asimetría interhemisférica y mayor participación de ambos hemisferios) (Enatsu et al., 2017; Hamberger, 2015; Hamberger & Cole, 2011; Janszky, 2003; Lüders et al., 1991; Middlebrooks et al., 2017; Möddel et al., 2009; Pataria et al., 2004; Price, 2000; Rice et al., 2018; Sone et al., 2022).

Möddel y sus colegas (2009) encontraron evidencia de reorganización inter e intrahemisférica del lenguaje en un estudio que incluyó a 445 pacientes con ELT evaluados con la prueba de Wada. Los autores observaron que el 46% de los pacientes con inicio temprano de la epilepsia, antes de los 5 años, tenían una dominancia del lenguaje derecha, mientras que el 37% con inicio posterior tenían una representación más bilateral. Sin embargo, hay otros estudios que han llegado a conclusiones contradictorias respecto a la reorganización de las funciones del lenguaje. Varios artículos de Hamberger y colegas (2015, 2011) afirman que el inicio temprano de la epilepsia está asociado con una mayor incidencia de reorganización intrahemisférica en lugar de interhemisférica del

lenguaje. No obstante, es probable que estos hallazgos reflejen la existencia de múltiples sistemas de soporte del lenguaje que entran en línea una vez que se interrumpe el sistema principal en el hemisferio izquierdo dominante del lenguaje (Saur, 2006).

Otro estudio mostró que la actividad epiléptica interictal crónica frecuente puede inducir reorganización del lenguaje (Janszky, 2003). Este estudio de resonancia magnética funcional (fMRI) mostró que los pacientes con ELTI tenían una mayor incidencia de representación atípica del lenguaje que los pacientes con ELT derecha (ELTD), demostrando la presencia de anomalías interictales y un cambio del lenguaje de izquierda a derecha.

Pataraiia y sus colegas (2004) llevaron a cabo un estudio utilizando magnetoencefalografía para examinar la activación cerebral inducida por la percepción del habla en pacientes con ELTI. Utilizando la fórmula " $(D-I)/(D+I)$ ", los autores calcularon un índice de lateralidad del lenguaje basado en el número de fuentes de actividad en cada hemisferio. Observaron una mayor incidencia de lateralización atípica del lenguaje entre los pacientes con esclerosis mesiotemporal que entre lesiones más extendidas (43% vs. 13%). Un estudio de Rice y colaboradores (2018) abordó la lateralidad del procesamiento semántico en pacientes con ELTI luego de una intervención quirúrgica comparándolos con los CTRL. Esta investigación utilizó fMRI para examinar la reorganización cerebral de las asociaciones semánticas representadas en palabras e imágenes. Durante las asociaciones semánticas, los pacientes mostraron una activación aumentada en la corteza prefrontal del hemisferio no afectado (derecho) en comparación con los controles, y esto se interpretó como un mecanismo compensatorio. En otras palabras, las activaciones en pacientes con ELTI mostraron una actividad aumentada de los lóbulos prefrontales y temporales derechos.

En conjunto, estos estudios proporcionan evidencia de que la actividad en las zonas corticales afectadas por la ELT puede inducir cambios en la representación del lenguaje en el cerebro, lo que resulta en una lateralización atípica del lenguaje. La neuroplasticidad permite que el cerebro se adapte y reorganice sus redes de lenguaje en respuesta a la actividad epiléptica. En el contexto de la epilepsia, la reorganización cerebral de las funciones cognitivas no es simplemente el resultado de una sola convulsión, sino que se debe a la cronicidad de las convulsiones recurrentes. Factores como la edad de inicio de la epilepsia, la genética, la gravedad de la esclerosis, la duración

de la enfermedad y el tratamiento medicamentoso, entre otros, pueden influir en la reorganización cerebral (Helmstaedter et al., 1997).

Además, para comprender mejor la neuroplasticidad de la red del lenguaje en la ELT, es crucial identificar subtipos de componentes del lenguaje, como la representación semántica, sintáctica y pragmática. Sin embargo, es especialmente importante centrarse en el nivel fundamental del lenguaje, que es el aspecto semántico-morfológico. Este enfoque es útil para la planificación de intervenciones quirúrgicas mientras se preservan las funciones del lenguaje en pacientes con ELT.

1.2. Estudio de la función lexical

La evaluación de la lateralización del lenguaje puede proporcionar información crítica al considerar la resección quirúrgica de los focos epileptogénicos dentro del lóbulo temporal dominante. Existen varias técnicas utilizadas para determinar la lateralización del lenguaje en pacientes, incluyendo el test de Wada, la ultrasonografía doppler transcraneal, y la fMRI. Cada una de estas técnicas ha buscado superar a sus predecesoras en términos de confiabilidad y para ser menos invasivas, accesibles y más aplicables para los clínicos y pacientes en tratamiento. Por ejemplo, actualmente, el uso de fMRI ha ganado popularidad y ha sido ampliamente recomendado en la determinación de la lateralización del lenguaje (Bradshaw et al., 2017) debido a su efectividad en mapear las áreas cerebrales involucradas en la función del lenguaje. Sin embargo, vale la pena mencionar que la fMRI también tiene limitaciones inherentes en su metodología y aplicación clínica. Los altos costos y los requisitos de infraestructura limitan su accesibilidad. Además, el uso de diversas tareas y parámetros de escaneo para evaluar el lenguaje con fMRI ha impedido parcialmente la replicación de resultados, limitando la robustez de la técnica. A pesar de los avances tecnológicos y las mejoras en las técnicas de evaluación de la lateralización del lenguaje, una evaluación integral utilizando una combinación de diferentes métodos puede ayudar a obtener resultados más precisos y confiables. Por esta razón, se ha desarrollado una técnica conductual llamada paradigma del hemisferio visual (HCV) (Hunter & Brysbaert, 2008) para evaluar la lateralización del lenguaje de una manera simple, económica y no invasiva.

La tarea de HCV es una técnica conductual validada y estandarizada, y en un estudio realizado por Hunter y Brysbaert (2008) probó un paradigma de HCV en un

entorno de fMRI. Su objetivo fue determinar los parámetros óptimos para medir la dominancia del lenguaje en experimentos de HCV comparando los índices de lateralidad obtenidos de una tarea conductual con una tarea de generación de palabras en fMRI en un diseño de medidas repetidas. Los resultados revelaron una correlación directa entre los tiempos de respuesta (RT) de HCV y la tarea de fMRI, demostrando la robustez del paradigma. Los RT en individuos con dominancia del hemisferio izquierdo difieren de los de dominancia del hemisferio derecho, lo que sugiere que las pruebas de HCV pueden usarse como un predictor confiable de la dominancia del lenguaje cerebral. En las tareas de HCV, se asume que los estímulos presentados a cada hemisferio visual se reciben y procesan inicialmente en el hemisferio cerebral contralateral (Beaumont, 1983). Las fibras retinianas nasales se cruzan en el quiasma óptico y se proyectan hacia la corteza visual del hemisferio opuesto, lo que hace que la información obtenida del HCV se procese rápidamente por el hemisferio izquierdo y viceversa (Hunter & Brysbaert, 2008). Por lo tanto, cualquier efecto en el RT entre el HCV se puede considerar un reflejo de las diferencias tempranas en el funcionamiento hemisférico. Como resultado, se esperaría una ventaja para los estímulos presentados en el HCV, lo que indica una superioridad del hemisferio izquierdo en el procesamiento del lenguaje. La ventaja del HCV se refleja en una mayor precisión y un RT más corto. Esta metodología ofrece una vía relativamente simple y no invasiva para examinar la lateralización, que puede implementarse fácilmente, requiriendo solo el equipo básico (es decir, una computadora con software de presentación de estímulos y una mentonera) para realizar estas tareas (consulte Vingerhoets et al., 2023, para recomendaciones metodológicas sobre la tarea de HCV).

Los estudios realizados por Van der Haegen y sus colegas (Van der Haegen et al., 2011, 2013; Van der Haegen & Brysbaert, 2018) tuvieron como objetivo explorar aún más la aplicación del HCV para la investigación de la lateralidad. Van der Haegen y colaboradores (2013) investigaron la relación entre la dominancia del oído, la lateralidad manual y la dominancia del lenguaje medida con fMRI, encontrando que las personas zurdas con dominancia cerebral atípica para el lenguaje en fMRI también mostraron una ventaja del oído izquierdo (dominancia del hemisferio derecho) en la tarea de HCV. Otro estudio realizado por Van der Haegen y colaboradores (2018) encontró algunas correlaciones significativas entre las tareas de lenguaje lateralizadas (producción de habla, lectura y percepción del habla) y medidas de lateralidad (destreza con las manos, pies, dominancia del oído y los ojos), en zurdos autodeclarados. Estas correlaciones

permitieron clasificarlos como participantes típicos, bilaterales o atípicos. En el estudio realizado por Van der Haegen (2011), se midió la lateralización del lenguaje en un grupo de zurdos sanos con tareas de HCV. Los investigadores calcularon índices de lateralidad en los RT de los participantes. Estos índices de lateralidad se compararon con la actividad cerebral medida en una tarea de fMRI de generación de palabras en silencio. Los resultados confirmaron que ninguno de los zurdos con claras ventajas del HVD mostraron dominancia del hemisferio derecho en el escáner. Además, los participantes con una ventaja del hemicampo visual izquierdo (HVI) tenían una dominancia cerebral derecha atípica en la tarea de fMRI.

En el presente estudio, se administró la Tarea de Decisión Léxica Translingüística (TLDT) para evaluar la dominancia del lenguaje. La TLDT es una tarea de HCV bien establecida para evaluar la lateralización del lenguaje (Willemin et al., 2016) y puede utilizarse con una variedad de idiomas. Un estudio reciente (Hausmann et al., 2019) utilizó la TLDT para investigar la lateralización del lenguaje en participantes monolingües y bilingües que hablan idiomas europeos que utilizan el alfabeto latino. Como se esperaba, las respuestas a las palabras presentadas en el HVD fueron más rápidas y precisas que las presentadas en el HVI, lo que indica la dominancia del hemisferio izquierdo en el procesamiento del lenguaje. Sin embargo, el estudio concluyó que la TLDT es una medida confiable de la lateralización del lenguaje en diferentes idiomas.

El presente trabajo tiene como objetivo extender la aplicación de la TLDT a pacientes con ELT resistente a medicamentos. Nuestro objetivo principal es evaluar la utilidad clínica de una tarea conductual del campo visual medio como una herramienta de detección inicial para la evaluación de la lateralización del lenguaje, particularmente para el procesamiento léxico, en pacientes candidatos a cirugía cerebral. Hipotetizamos que los individuos con ELTD y los grupos de CTRL exhibirán una lateralización típica del hemisferio izquierdo del lenguaje, como se muestra por una mayor precisión y un RT más rápido en el HVD en comparación con el HVI. En contraste, esperamos que los pacientes con ELTI tengan una precisión y RT similares para ambos HCV, lo que indica un rendimiento del lenguaje más bilateral en comparación con ELTD y CTRL.

2. Métodos

2.1. Participantes

2.1.1. Pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal Izquierdo y Derecho.

Los participantes con ELTI (n=26, con edades entre 18 y 48 años) y ELTD (n=28, con edades entre 18 y 57 años) fueron reclutados en el Hospital "El Cruce Néstor Kirchner" en Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina. El grupo estaba formado por pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a medicamentos (no respondedores a la terapia con medicamentos antiepilépticos) focal unilateral (para obtener más información, consulte el material suplementario: <https://osf.io/43fev/>). Los criterios de inclusión consistieron en al menos un evento clínico característico documentado por la presencia de anomalías ictales confirmadas por video EEG, y diagnosticado según la nomenclatura de la Liga Internacional contra la Epilepsia (Berg et al., 2010; Scheffer et al., 2016). Para el proceso diagnóstico, todos los pacientes fueron hospitalizados durante 4 a 5 días para someterse a un video EEG, y cada convulsión registrada fue examinada de 3 a 4 veces por dos expertos capacitados para identificar signos semiológicos y actividad ictal. Para definir la lateralidad del comportamiento motor, así como las fuentes de actividad del canal EEG que mostraban actividad anormal, se consideraron de acuerdo con la ILAE. Todos los pacientes seleccionados eran candidatos para cirugía cerebral resectiva, y aquellos cuya ZE no pudo ser localizada fueron excluidos. Todos los pacientes se sometieron a una secuencia T1 volumétrica de escáner de MRI de alto campo para verificar anomalías cerebrales. La actividad ictal e interictal, y los hallazgos de la resonancia magnética estructural coincidieron en cuanto a lateralidad (ya sea izquierda o derecha) y localización en el lóbulo temporal. Se excluyeron pacientes con psicosis, trastornos bipolares, afecciones neurológicas progresivas (demencia, tumores cerebrales de grado más alto, encefalopatías) o cirugía previa por epilepsia. Otros criterios de exclusión consistieron en no completar todos los pasos de diagnóstico, no firmar el consentimiento informado o tener un cociente intelectual igual o inferior a 70 en el Test de CI de Wechsler (Wechsler, 2002). Todos los participantes informaron tener visión normal. Se realizó una prueba-t de *Student* para comparar la edad de inicio de la epilepsia entre los pacientes con ELTI y ELTD.

2.1.2. Grupo de control.

Se incluyeron treinta sujetos sanos de entre 18 y 75 años sin antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas y con visión normal o corregida a normal. Se administró una breve encuesta que recopilaba datos demográficos (ver Tabla III.1) y examinaba los trastornos visuales, como la miopía o el astigmatismo, a todos los participantes. Solo aquellos sin trastornos visuales fueron incluidos en el estudio. Después de completar la TLDT, se administró una batería neuropsicológica a todos los participantes (ver Tabla III.1).

2.1.3. Consideraciones éticas.

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado en el que atestiguaban que participaban voluntariamente y eran conscientes de que podían abandonar el experimento en cualquier momento. Además, el estudio cuenta con la aprobación de la Comisión de Bioética del Hospital "El Cruce", basada en la Declaración de Helsinki. Ninguna parte de los procedimientos y análisis del estudio se registró previamente antes de que se llevara a cabo la investigación.

2.2. Materiales y procedimiento

2.2.1. Datos demográficos y dominio manual.

Inicialmente, se recopilaron datos demográficos como la edad, la educación y la ocupación a través de entrevistas con los participantes. También se les pidió a los pacientes que informaran su edad de inicio de la epilepsia y la medicación actual (ver material suplementario: <https://osf.io/43fev/>). Cada participante completó tanto el Inventario de Lateralidad de Edimburgo (Oldfield, 1971) como el Cuestionario de Lateralidad de Waterloo (Elias et al., 1998). Los datos de los grupos de pacientes sobre la edad de inicio de la epilepsia se muestran en la Tabla III.1. Todos los participantes tenían el español como lengua materna y no estuvieron expuestos a un segundo idioma hasta la escolarización.

2.2.2. Evaluación psicométrica.

Todos los sujetos fueron evaluados con la tarea de Dígitos (Wechsler, 2002) para medir su memoria a corto plazo y de trabajo. También se evaluó a los sujetos con el Test de Acentuación de Palabras (Burin et al., 2000) para estimar el coeficiente intelectual verbal premórbido, donde se encontraron diferencias significativas entre los grupos de CTRL, ELTD y ELTI (ver Tabla III.1).

Los pacientes completaron una batería de pruebas neuropsicológicas para evaluar las funciones del lenguaje y ejecutivas. Específicamente, el Test de Nominación de Boston (Allegri et al., 1997) se utilizó para evaluar la capacidad de nombrar, y se utilizaron pruebas de fluidez verbal para evaluar la capacidad de generación de palabras. Las tareas de fluidez verbal (Labos et al., 2013) incluyeron tareas de fluidez semántica (animales y frutas) y fluidez fonémica (letras F, A y S). Las tareas se administraron en español y se puntuaron según procedimientos estándar (Strauss et al., 2006). Los datos de los grupos de pacientes sobre el coeficiente intelectual verbal y la fluidez verbal se muestran en la Tabla III.1.

Tabla III.1. Datos demográficos y resultados neuropsicológico.

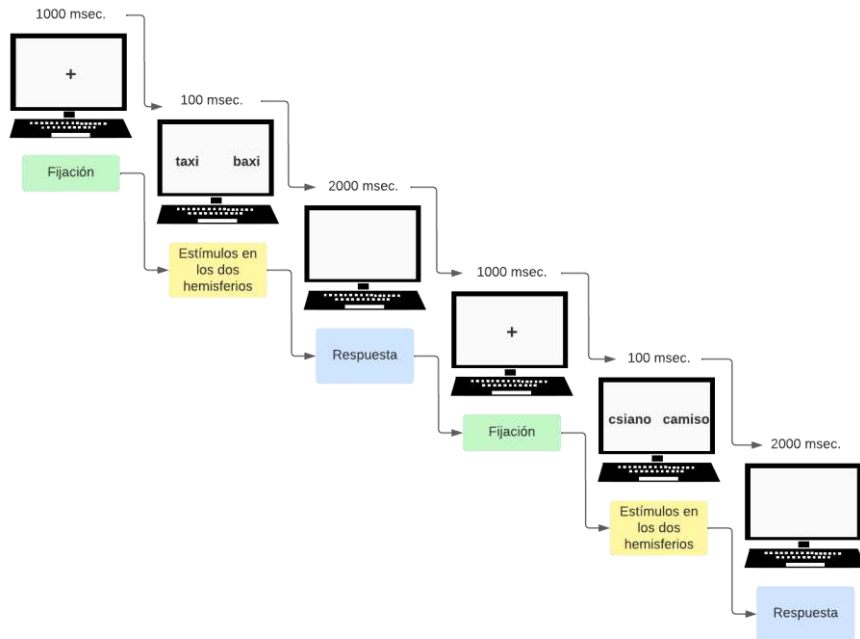
	ELTI	ELTD	CTRL	p
Numero de sujetos	26	28	30	
Sexo (F/M)	(15/11)	(15/13)	(19/11)	
	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	
<i>Edad</i>	30,65 (9,10)	32,25 (10,92)	26,80 (12,97)	,169
<i>Años de Educación</i>	12,19 (2,53)	12,71 (2,94)	15,20 (1,71)	,000**
<i>Inicio de la Epilepsia</i>	12,89 (9,02)	12,96 (11,16)	-	,307
<i>Edimburgo</i>	64,56% (63,51)	86,70% (37,43)	84,56% (31,63)	,171
<i>Waterloo</i>	6,54 (10,03)	11,45 (7,44)	9,08 (3,18)	,105
<i>Dígitos</i>	6,92 (2,75)	7,60 (2,97)	5,88 (2,05)	,115
<i>WAT</i>	10,95 (4,56)	9,59 (4,60)	5,94 (2,18)	,001*
<i>Test de Boston</i>	-2,59 (2,22)	-2,20 (2,92)	-	,865
<i>Fluencia fonológica</i>	-,83 (,76)	-,60 (1,12)	-	,216
<i>Fluencia semántica</i>	-1,21 (,97)	-1,08 (,96)	-	,459

*CTRL, controles saludables; ELI: epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; ELTD: epilepsia del lóbulo temporal derecho; M, media; DE: desviación estándar; Edimburgo, el límite de dominio manual fue -40 para los zurdos y +40 para los diestros. Los participantes con resultados entre -40 y +40 fueron considerados jugadores mixtos; Waterloo, Cuestionario sobre la pisada; WAT, Test de Acentuación de Palabras (número de errores). Los grupos se compararon mediante ANOVA unidireccional y tres pruebas t dentro de los grupos de epilepsia. La diferencia entre el grupo ELTD y ELTI con el CTRL fue significativa (prueba de ANOVA unidireccional, corregida por DMS). * $p < ,01$. ** $p < ,001$.*

2.2.3. Tarea de decisión léxica translingüal.

La técnica ha sido validada por Hausmann y sus colegas (Hausmann et al., 2019) en diferentes países europeos y es idéntica a la tarea utilizada en esta investigación, incluidos los estímulos de palabras. Los estímulos se seleccionaron en función del uso de frecuencia y finalmente se retuvieron 16 palabras en minúsculas: agenda, alibi, aura, casino, film, gala, garage, jazz, jurado, menú, radio, piano, esnob, estudio, taxi, virus (Willemin et al., 2016).

Figura. III.1. Tarea de Decisión Lexical Translingüal



La TDLT tuvo una duración de entre 15 a 20 minutos, incluyendo un descanso de aproximadamente 5 minutos. La tarea comienza con una cruz de fijación mostrada durante 1000 milisegundos. A continuación, se muestra un par compuesto por una palabra y una pseudopalabra (una en el hemisferio visual izquierdo y otra en el derecho) o una prueba de línea de base (ambas pseudopalabras) durante 100 milisegundos. El lado de la palabra y la pseudopalabra se equilibró. Los participantes tenían 2000 milisegundos para responder en qué lado se presentó la palabra presionando un botón (derecho o izquierdo). Para las pruebas de línea de base, los participantes presionaban un tercer botón.

2.2.3.1. Procedimiento de aplicación del TLDT.

Durante la tarea, se presentaron simultáneamente dos estímulos, palabras o no palabras, en el HVD y HVI de una pantalla de ordenador con fondo blanco. Los estímulos se presentaron en minúsculas, en fuente Courier New de 12 puntos y en color negro. Cada ensayo comenzaba con una cruz de fijación durante 1000 ms, seguida de una breve presentación de los dos estímulos durante 100 ms. Esta breve presentación bilateral de los estímulos garantizaba un control adecuado de los movimientos oculares en experimentos previos con estímulos verbales (Beaumont, 1982).

Los participantes disponían de 2000 milisegundos para decidir si se presentaba una palabra significativa en el HVI o en el HVD antes de que comenzara el siguiente ensayo. Los participantes debían indicar pulsando un botón del teclado si veían una palabra significativa a la izquierda ("responder con el dedo índice izquierdo en un botón

del lado izquierdo"), a la derecha ("responder con el dedo índice derecho en un botón del lado derecho") o si no veían una palabra significativa a un lado ("pulsar la barra espaciadora con ambos pulgares"). Cada combinación de cadenas de letras se presentó cuatro veces en orden aleatorio: palabra/no palabra (16 pares), no palabra/palabra (16 pares) y 32 pares de no palabra/no palabra (16 pares de no palabra/no palabra de los cuales también se mostraron en orden inverso) (ver figura III.1).

2.3. Análisis estadístico

Se realizaron dos ANOVAs de medidas repetidas (Precisión y Tiempos de Respuesta), con el campo visual medio como factor intrasujeto (HVI y HVD), y el Grupo como factor intersujeto (CTRL, ELTD y ELTI). Como se detalla en las secciones 3.1 y 3.2, se utilizaron pruebas *post hoc* para explorar y confirmar los hallazgos. Las interacciones encontradas en el ANOVA principal se exploraron más a fondo mediante la prueba t de muestras pareadas corregida de Bonferroni-Holm para comparaciones múltiples. Nos aseguramos de que se cumplieran todas las suposiciones necesarias para el uso de ANOVAs de modelo mixto, incluida la distribución normal de los datos, la independencia de los casos y las varianzas consistentes. En un análisis preliminar, la lateralidad manual se incluyó como covariable, pero como no tuvo ningún efecto en el análisis, finalmente se excluyó. Este hallazgo negativo está en línea con investigaciones previas (Hausmann et al., 2019). Se utilizó el programa IBM SPSS para todos los análisis estadísticos.

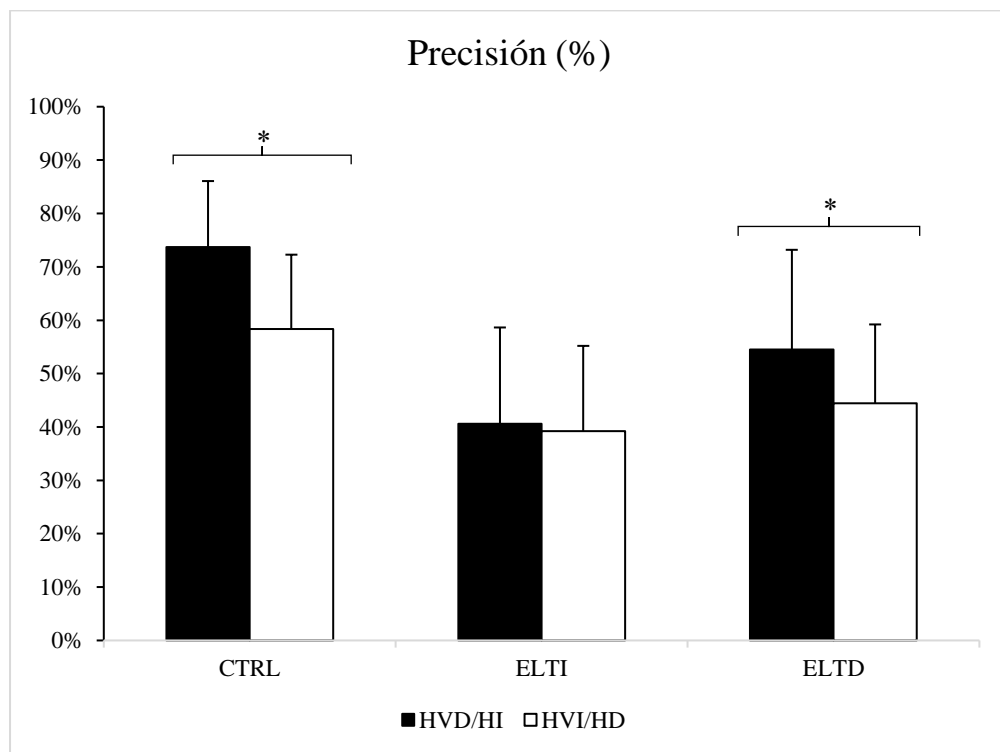
3. Resultados

3.1. Precisión.

Se encontró un efecto principal del HCV significativo, $F(1,81)=22.84$, $p<.001$, indicando la esperada ventaja del HVD ($M=57.05$, $DE=21.27$) (es decir, lateralización del lenguaje en el hemisferio izquierdo) sobre el HVI ($M=47.78$, $DE=16.81$). El efecto principal del grupo también fue significativo, $F(2,81)=28.44$, $p<.001$. Las comparaciones pareadas corregidas con Bonferroni revelaron que los grupos ELTI ($M=40.32$, $DE=14.53$) y ELTD ($M=49.47$, $DE=14.23$) difirieron significativamente del grupo sano CTRL

($M=66.01$, $DE=10.42$). Además, ELTD tuvo un rendimiento significativamente mejor que ELTI (todos los $p<.05$). La interacción entre el HCV y el grupo también fue significativa, $F(2,81)=28.44$, $p<.001$. Las pruebas-t post hoc corregidas por Bonferroni-Holm para comparaciones múltiples mostraron que, para los CTRL, la precisión en el HCV derecho ($M=73.70$, $DE=12.37$) fue mayor que en el HVI ($M=58.34$, $DE=13.94$), [$t(29)=-5.216$, $p<.001$, $d=.95$]. En ELTD, la precisión en el HVD ($M=54.53$, $DE=18.66$) fue mayor que en el HVI ($M=44.42$, $DE=14.79$) [$t(27)=-2.916$, $p<.05$, $d=.55$]. En ELTI, la precisión en el HVD ($M=40.57$, $DE=18.07$) no difirió significativamente del HVI ($M=39.24$, $DE=15.95$), [$t(25)=-.404$, $p=.690$, $d=.08$] (ver gráfico III.1).

Gráfico III.1. Precisión en los medios campos visuales para cada grupo.

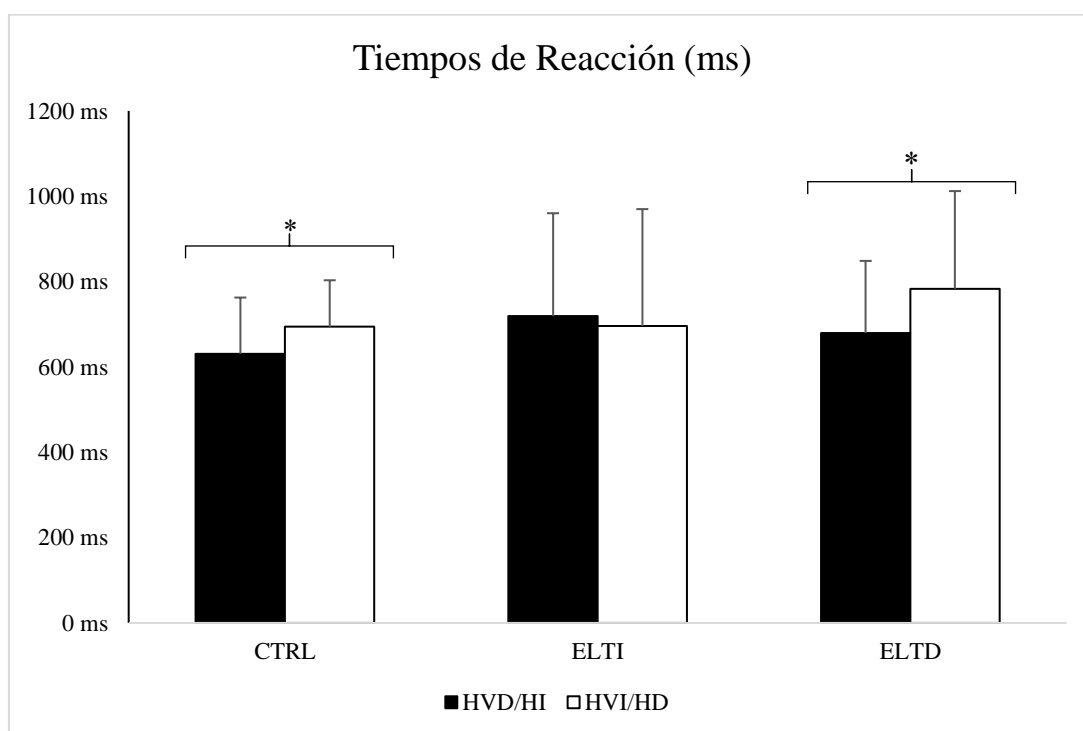


*CTRL: controles sanos; ELTI: epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; ELTD: epilepsia del lóbulo temporal derecho; HVD: hemicampo visual derecho; HVI: hemicampo visual izquierdo; HD, hemisferio derecho; HI, hemisferio izquierdo. *La diferencia entre el HVD y el HVI fue significativa a $p<.05$ (pruebas t post hoc).*

3.2 Tiempos de Reacción.

Se encontró un efecto principal del HCV, $F(1,81) = 12.94$, $p < .005$. Como se esperaba, los estímulos en el HVD, correspondientes al hemisferio izquierdo, ($M=674$, $DE=199$) fueron procesados más rápidamente que en el HVI ($M=724$, $DE=201$). No encontramos un efecto principal del grupo, $F(2,81)=1.00$, $p=.372$. La interacción entre el HCV y el Grupo fue significativa, $F(2,81)=7.06$, $p<.001$. Las pruebas-t post hoc corregidas por Bonferroni-Holm para comparaciones múltiples mostraron que los CTRL revelaron respuestas más rápidas en el HVD ($M=630$, $DE=132$) en comparación con las respuestas en el HVI ($M=694$, $DE=109$), [$t(29)=3.69$, $p=.001$, $d=.67$]. En ELTD, hubo una tendencia que mostró respuestas más rápidas en el HVD ($M=679$, $DE=169$) que en el HVI ($M=783$, $DE=229$) y esta diferencia fue significativa [$t(27)=4.50$, $p=.0001$, $d=.85$]. En ELTI, el tiempo de respuesta no difería entre las respuestas en el HVD ($M=695$, $DE=241$) y en el HVI ($M=719$, $DE=274$), [$t(25)=-.80$, $p=.428$, $d=.15$] (ver gráfico III.2).

Gráfico III.2. Tiempos de reacción en medios campos para cada grupo.



CTRL, controles saludables; ELTI: epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; ELTD: epilepsia del lóbulo temporal derecho; HVD, hemicampo visual derecho; HVI, hemicampo visual izquierdo; HD, hemisferio derecho; HI hemisferio izquierdo; ms, milisegundos. *La diferencia entre la HVD y la HVI fue significativa en $p < 0,001$ (pruebas-t post hoc).

4. Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo investigar la lateralización del lenguaje en candidatos a la resección focal en pacientes con ELT, evaluando el uso potencial de la técnica de HCV como herramienta de detección para la planificación quirúrgica. Los resultados revelaron que los pacientes con ELTI no mostraron la típica ventaja del HCV derecho en el procesamiento léxico, lo que indica una lateralización del lenguaje reducida. Esta reducción en la lateralización del lenguaje podría reflejar mecanismos neurales compensatorios para superar el funcionamiento aberrante del presunto hemisferio izquierdo dominante del lenguaje. Estos hallazgos tienen implicaciones significativas para los protocolos de evaluación prequirúrgica, ya que el TLDT lateralizado podría identificar potencialmente a pacientes con lateralización atípica. Los resultados sugieren que el TLDT es una herramienta de detección accesible y fácil de aplicar en la evaluación neuropsicológica, y que podría contribuir potencialmente a la selección de candidatos para la cirugía cerebral.

4.1. Uso de la tarea en una muestra hispanohablante.

La metodología de HCV utilizada en el TLDT permite la evaluación de la lateralización del lenguaje en varios idiomas que utilizan el alfabeto latino. Los resultados obtenidos del grupo CTRL demuestran que el TLDT fue una herramienta útil y confiable para evaluar la lateralización del lenguaje en individuos sanos que hablan español, con resultados similares a los reportados por Hausmann y colaboradores (2019). En el trabajo mencionado, Hausmann y colegas (2019) evaluaron el HCV en hablantes nativos de diferentes idiomas europeos, como holandés, inglés, francés, alemán, italiano y noruego, y encontraron una consistente ventaja del HCV/hemisferio izquierdo tanto en precisión como en RT en todos los grupos de idiomas con el mismo conjunto de estímulos. El presente estudio amplía estos resultados de Hausmann y colaboradores (2019) y reveló que el TLDT también puede ser administrado a participantes hispanohablantes, y es adecuado para evaluar poblaciones clínicas como se describe aquí.

El objetivo del TLDT es proporcionar información sobre la lateralización del lenguaje mediante la evaluación del acceso léxico, no mide todas las habilidades o

competencias del lenguaje per se, sino que es una medida relativa de la lateralización del lenguaje, comparando el funcionamiento hemisférico izquierdo y derecho. Más allá de eso, la evaluación de la capacidad lingüística, así como de otras funciones cognitivas superiores, debe realizarse y completarse con una evaluación neuropsicológica. Es importante tener en cuenta que la función léxica evaluada en este estudio representa una forma muy básica de procesamiento del lenguaje y no se puede comparar directamente con otras pruebas neuropsicológicas, como aquellas que evalúan la denominación, por ejemplo, la Prueba de Denominación de Boston (Kaplan et al., 2001), o la fluidez verbal, por ejemplo, FAS (Strauss et al., 2006).

La novedad del TLDT es que permite obtener un marcador conductual de la lateralización del lenguaje mediante la medición de la precisión y el RT en la tarea. Esta característica hace que el TLDT sea una herramienta más accesible que la fMRI, ya que es eficiente en costo y tiempo, y puede ayudar a los clínicos a identificar la lateralización del lenguaje y, en última instancia, ayudar en la planificación del tratamiento para pacientes con trastornos neurológicos.

4.2. Lateralización atípica del lenguaje en la epilepsia del lóbulo temporal izquierdo.

El cerebro tiene una capacidad dinámica de reorganización (Ius et al., 2011), que puede manifestarse tanto en condiciones normales (por ejemplo, el aprendizaje) como como resultado de eventos patológicos (por ejemplo, la epilepsia). Se ha demostrado previamente que la función del lenguaje puede reorganizarse en áreas elocuentes, como evidencian otros estudios (Hamberger & Cole, 2011; Szaflarski et al., 2001). El presente estudio evaluó la lateralización del lenguaje en pacientes que podrían haber experimentado reorganización de la función del lenguaje debido a la epilepsia.

Aunque nuestros participantes de CTRL y ELTD obtuvieron una precisión y RT similares en cada HCV en comparación con estudios anteriores (Hausmann et al., 2019), el grupo ELTI no mostró diferencias en precisión entre los HCVs. Una interpretación plausible de este hallazgo es que los pacientes con ELTI no mostraron una clara dominancia del hemisferio izquierdo del lenguaje, como observaron los participantes con ELTD y CTRL. De manera similar, la comparación entre los RT mostró que los participantes con ELTI no obtuvieron respuestas más rápidas para el HVD, lo que sugiere nuevamente una distribución más bilateral del procesamiento del lenguaje en este grupo.

Esta asimetría reducida puede atribuirse a alteraciones funcionales específicas en el lóbulo temporal izquierdo y su impacto en la lateralización del lenguaje y las funciones visuales.

Todos los pacientes incluidos en el presente estudio tenían epilepsia focal refractaria, caracterizada por un inicio temprano y una larga evolución de la enfermedad, lo que los hace más propensos a la reorganización funcional. Además, los pacientes con ELT en el estudio han estado expuestos a varios grupos de medicamentos antiepilépticos, lo que puede haber contribuido a la reorganización funcional (Selai et al., 2005). Las descargas epileptógenas de larga duración, frecuentes en este tipo de patología, parecen desencadenar una reorganización funcional hacia áreas homólogas contralaterales, incluida la detección de palabras, a través de la conectividad interhemisférica (Gazzaniga, 2000).

Un estudio previo de nuestro laboratorio con una muestra similar y variables clínicas, cognitivas y sociodemográficas comparables encontró evidencia de reorganización de la prosodia emocional medida mediante fMRI (Elizalde Acevedo et al., 2022). Específicamente, se activaron áreas contralaterales que reflejaban el CTSD en pacientes con ELTD. En el presente estudio, los hallazgos sobre el procesamiento léxico ofrecen evidencia similar de reorganización en el cerebro epiléptico.

La lateralización atípica del lenguaje en la ELTI puede ser desencadenada por tres haces de sustancia blanca: el fascículo longitudinal inferior, el cuerpo caloso y la comisura anterior. En primer lugar, el fascículo longitudinal inferior izquierdo transmite información visual a áreas asociativas, a través de una vía intrahemisférica involucrada en la lectura de palabras y el procesamiento semántico (Binding et al., 2022). Este fascículo conecta las áreas temporales anteriores con el polo occipital de forma intrahemisférica. Además, existen conexiones interhemisféricas a través del cuerpo caloso y la comisura anterior, que unen los núcleos del lenguaje del hemisferio izquierdo con sus áreas homólogas en el hemisferio derecho (por ejemplo, la CTSD). Quizás, en presencia de una lesión unilateral, se espera que el hemisferio derecho compense los dominios putativos del hemisferio dominante (Herbet et al., 2018) utilizando estas vías intra e interhemisféricas.

4.3. Sugerencias, limitaciones y líneas futuras.

Aunque presentamos un índice de lateralidad que da pistas sobre la lateralidad del lenguaje a nivel individual (ver material complementario: <https://osf.io/43fev/>), los puntos de corte para el contexto clínico serían muy deseables para utilizar esta herramienta con fines clínicos, pero dicho uso no estaba dentro del alcance del estudio actual. El desarrollo de TLDT como herramienta clínica para el individuo requeriría más pacientes de diferentes grupos clínicos y una comparación directa con otras herramientas estándar de oro, como la neuroimagen. Es importante considerar que TLDT se recomienda para pacientes con un coeficiente intelectual superior a 70, ya que aquellos con un coeficiente intelectual más bajo o funciones más comprometidas pueden tener dificultades para realizar la tarea de manera adecuada. Recomendamos que futuros estudios comparen muestras de control con pacientes con epilepsia según su nivel educativo. Según la literatura, se supone que el logro educativo puede mejorar el rendimiento cognitivo general. Aunque el grupo ELTI tuvo un nivel educativo más bajo, su desempeño estuvo significativamente por encima del nivel de probabilidad para ambos HCV. Es poco probable que las diferencias en el nivel educativo hayan afectado la lateralidad del lenguaje medida con TLDT. Las decisiones con palabras (p. ej., taxi, película, radio) versus no palabras (p. ej., taia, fitz, rapoo) no son cognitivamente muy exigentes. Además, nuestra pregunta de investigación se centró específicamente en la lateralización del lenguaje. Por lo tanto, nos inclinamos a creer que las diferencias generales de rendimiento son menos críticas en el presente estudio. Por otro lado, en los casos en los que las funciones cognitivas aún se conservan junto con un coeficiente intelectual normal, TLDT puede ser una valiosa herramienta de detección antes de la cirugía. Preservar las funciones cognitivas del paciente es crucial y depende de una exploración exhaustiva de la organización funcional. La TLDT podría utilizarse para dar de alta a aquellos pacientes en los que la cirugía sea segura (zona resectiva contralateral a la dominancia del lenguaje). Cuando los resultados de TLDT no son tan claros, puede ser necesario un estudio de resonancia magnética funcional complementario. Además, la aplicación de TLDT en fMRI (resección pre y post focal) podría permitir el estudio de la dinámica temporal de la reorganización intrahemisférica del procesamiento léxico, así como la neuroplasticidad causada por la cirugía.

5. Conclusión

El presente estudio realizó una evaluación del TLDT, una tarea no invasiva, económica y mediada visualmente, para determinar la lateralización del lenguaje en controles de salud neurológica, así como en participantes con ELT resistente a los medicamentos que eran candidatos a cirugía resectiva. Hemos demostrado que el TLDT se puede utilizar para evaluar la lateralización del lenguaje en una muestra hispanohablante de CTRL neurológicamente sanos y pacientes con ELT. Los pacientes con ELTD revelaron una clara lateralización del lenguaje dominante hacia la izquierda que no difería del CTRL neurológicamente sano. Sin embargo, los pacientes con ELTI no exhibieron la típica lateralización del lenguaje dominante hacia la izquierda, sino que mostraron un patrón más bilateral de procesamiento del lenguaje. Los hallazgos sugieren que la reorganización cerebral puede ocurrir cuando la red de procesamiento léxico se superpone con la ZE. Es necesaria más investigación para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos cerebrales compensatorios del léxico en la epilepsia. En concreto, se requieren estudios adicionales para explorar la reorganización del léxico en la misma muestra mediante resonancia magnética funcional.

Capítulo IV - Reorganización de las redes pragmáticas del lenguaje en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

Los capítulos previos mostraron signos de plasticidad en pacientes con ELT en funciones cognitivas simples, en las cuales no se diferenciaban de los CTRL en su precisión o RT, aunque sí lo hacían en la lateralidad o localización de la función registrada con neuroimagen. Las funciones estudiadas hasta ahora presentaban un bajo nivel de carga cognitiva. Sin embargo, este último experimento evalúa una función – el entendimiento de expresiones idiomáticas (EI) – que se solapa con otras (la memoria, el procesamiento emocional o el pensamiento más abstracto). El lenguaje pragmático se enmarca en una cultura particular, por lo cual se evaluaron a pacientes con una técnica previamente validada culturalmente. Inicialmente se consideró realizar un análisis estándar, utilizando fMRI y evaluación conductual de la respuesta. Sin embargo, los pacientes mostraron activaciones muy generalizadas en la neuroimagen, por lo que se decidió profundizar realizando un análisis comparativo de la conectividad funcional en tres grupos distintos. Una vez más, los resultados respaldaron la idea de la reorganización de las funciones del lenguaje. Esta vez en relación con un dominio más interconectado con funciones superiores, observado en pacientes altamente funcionales. El entendimiento de EI representa el punto de contacto entre el lenguaje y el contexto de los individuos, cuyos significados no corresponden con los significados literales de sus componentes semánticos. Este es el único estudio de la tesis que encuentra una diferencia en el desempeño de la tarea entre el grupo con ELT y los CTRL, y posiblemente, los resultados de conectividad puedan explicar esta diferencia.

Resumen

Introducción: Las expresiones idiomáticas (EI) y las metáforas son un subdominio del lenguaje pragmático cuya interpretación difiere del significado literal de las palabras individuales. La ELT puede afectar al lenguaje pragmático, pero algunos pacientes conservan estas habilidades. Este estudio de fMRI investiga las redes neuronales implicadas en la comprensión de frases en pacientes con ELT resistente a fármacos en comparación con controles sanos.

Métodos: Se analizaron los datos de 32 pacientes con ELT focal (izquierdo o derecho) y 17 voluntarios sanos durante una tarea de comprensión de EI utilizando fMRI. Se identificaron ROIs a partir de las áreas activadas en fMRI para analizar la conectividad funcional.

Resultados: Todos los participantes completaron la tarea con éxito. La neuroimagen reveló una red frontotemporal bilateral, lateralizada a la derecha, implicada en el procesamiento de EI en la muestra global. En comparación con los controles, los pacientes activaron adicionalmente áreas frontales, temporales e insulares en ambos hemisferios. Los controles mostraron menos conexiones, pero mayor conectividad inhibitoria, mientras que en los pacientes ocurrió lo contrario (más conexiones y mayor conectividad excitatoria).

Discusión: Los pacientes con epilepsia no sólo reclutaron áreas adicionales en la fMRI en comparación con los controles, sino que también exhibieron patrones alterados de conectividad. Los controles mostraron una conectividad inhibitoria más eficaz, con ROIs más modulares. Por el contrario, los pacientes mostraron una mayor conectividad excitatoria, lo que sugiere un reclutamiento neural compensatorio en áreas adicionales. Estas conexiones exacerbadas pueden reflejar la necesidad de reclutar regiones alternativas para la comprensión pragmática del lenguaje, lo que se traduce en mayores costes y menor eficacia.

1. Introducción

La ELT, la más frecuente de las epilepsias focales, puede asociarse a una constelación de síntomas cognitivos. Alrededor del 50% de los pacientes con ELT presentan alteraciones del lenguaje (Allone et al., 2017; B. Bell et al., 2011; Y. H. A. Chang et al., 2017; Dabbs et al., 2009; Reyes et al., 2019; Rodríguez-Cruces et al., 2018). El sustrato neurobiológico subyacente del lenguaje comprende una red de regiones en el hemisferio dominante (generalmente el izquierdo), interconectadas por tractos de sustancia blanca peri y extrasilviana. Las descargas ictales e interictales pueden modificar estas redes neuronales, entre otras (Allone et al., 2017; B. Bell et al., 2011; Berl et al., 2005; Bonilha et al., 2012; Gaillard & Berl, 2012; Pasquini et al., 2022) que a menudo conducen a alteraciones del lenguaje en el ELT (Allone et al., 2017; Balter et al., 2019; Catani et al., 2005; Caverzasi et al., 2014; Poeppel et al., 2012; Price, 2012; Upadhyay et al., 2008).

Aunque muchos estudios informan de un mayor deterioro del lenguaje en pacientes con ELTI en relación con el ELTD (Busch et al., 2005; Keary et al., 2007; Raspall et al., 2005), cada vez hay más pruebas que destacan que los pacientes con ELTD también pueden tener dificultades con el lenguaje (B. D. Bell et al., 2001; Bonilha et al., 2012; Roger et al., 2020). Los trastornos del lenguaje en el ELTD se han atribuido a menudo a los efectos de la medicación (Besag & Vasey, 2021; Husebye et al., 2020), como consecuencia del inicio temprano (Hermann et al., 2001a; Oyegbile et al., 2004) o a una alta frecuencia de las crisis (Sass et al., 1992; Stewart et al., 2014). Sin embargo, es posible que las anomalías subyacentes de la conectividad neuronal en el ELTI y ELTD puedan explicar el deterioro del lenguaje.

Los déficits en los componentes estructurales del lenguaje, como la sintaxis, la semántica, la fonología y la morfología, se han estudiado sistemáticamente en el ELT, eclipsando las alteraciones de otros subdominios del lenguaje, como la pragmática. La pragmática del lenguaje tiene un gran impacto en la interacción entre hablantes y oyentes, que excede los componentes lingüísticos (Bara et al., 1999; I. Martin & McDonald, 2003). Ser capaz de adaptar las expresiones lingüísticas al oyente, al contexto y a la situación es esencial para el éxito de la comunicación (Bishop & Baird, 2001; Bobrow & Bell, 1973; Cacciari & Glucksberg, 1994; Small, 2008; Van Overwalle, 2009a, 2009b). La noción de

lenguaje pragmático (o figurado, o no literal) se refiere a las expresiones cuyo significado es diferente de la suma del significado de sus palabras, como las metáforas, las expresiones idiomáticas (EI), las ironías y los chistes. Anatómicamente, en la comprensión de este tipo de lenguaje intervienen áreas frontotemporales de ambos hemisferios cerebrales, con un ligero predominio del derecho (Bambini et al., 2011; Bendersky et al., 2021; Cacciari & Tabossi, 2014; Kempler et al., 1988; Papagno et al., 2002). Según el DSM-5, las personas con trastorno de la comunicación pragmática o social presentan dificultades en la comunicación verbal y no verbal con fines sociales, lo que disminuye su capacidad para comunicarse eficazmente, participar socialmente, mantener relaciones sociales u obtener un rendimiento académico o laboral satisfactorio (American Psychiatric Association, 2014). A veces la discapacidad puede ser extremadamente sutil. Pueden parecer socialmente ineptos y malinterpretar las intenciones de los demás, o su lenguaje puede parecer extraño de forma incoherente. Las investigaciones sobre las alteraciones del lenguaje en la epilepsia suelen utilizar pruebas neuropsicológicas que evalúan sobre todo la nominación y la fluidez, y no suelen medir el lenguaje pragmático (B. D. Bell et al., 2001; Bonilha et al., 2012; Busch et al., 2005; Hermann et al., 2001b; Keary et al., 2007; Oyegbile et al., 2004; Raspall et al., 2005; Roger et al., 2020; Sass et al., 1992; Stewart et al., 2014).

Se han encontrado déficits en el lenguaje no literal en varias afecciones, como el trastorno del espectro autista, incluso cuando se mantiene el coeficiente intelectual (Chahboun et al., 2016; Coulson, 2007; Vulchanova et al., 2015), la esquizofrenia (Rapp et al., 2018; Rossetti et al., 2018; Saban-Bezael & Mashal, 2017; Thoma & Daum, 2006; Titone & Connine, 1999) o lesiones en el hemisferio derecho (Cheang & Pell, 2006; Ferré et al., 2012; Johns et al., 2008; Kempler et al., 1988; Lomlondjian et al., 2017; Winner & Gardner, 1993), entre otros. También se han descrito en pacientes con epilepsia, sobre todo en el hemisferio derecho (Lomlondjian et al., 2017).

Los individuos con ELT son propensos a mostrar patrones atípicos de representación del lenguaje dentro del cerebro, que probablemente indican la adaptación de las funciones en respuesta a la lesión. Debido a la larga duración de la enfermedad en la epilepsia farmacorresistente, la reorganización de estas redes es de gran interés para comprender el funcionamiento del lenguaje prequirúrgico y su dominancia hemisférica, así como para estimar el riesgo de deterioro del lenguaje postquirúrgico (Balter et al., 2019; Kaestner et al., 2020). Se ha propuesto que la actividad de la epilepsia

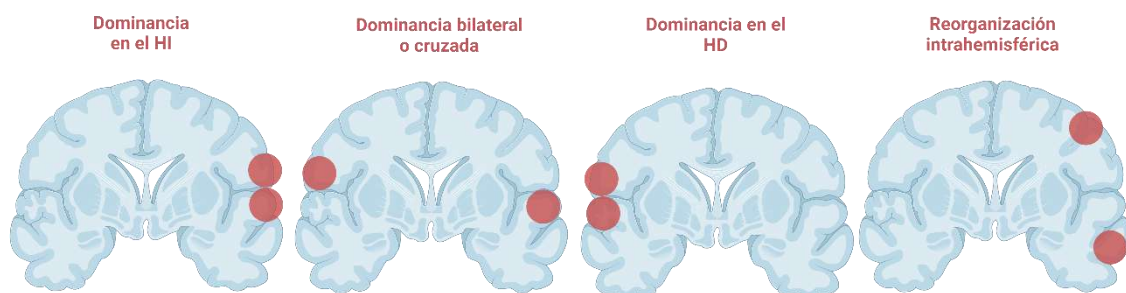
farmacorresistente afecta gradualmente a la estructura y función del cerebro, y estas alteraciones pueden cambiar o redirigir las vías del lenguaje al hemisferio no dominante durante el desarrollo (Duchowny et al., 1996; Engel, 1998; Janszky et al., 2006). En un trabajo reciente de nuestro grupo, descubrimos que los pacientes con ELT izquierdo y derecho resistente a fármacos reclutaban nodos adicionales en ambos hemisferios al decodificar la prosodia, además de las áreas putativas. Cabe destacar que ambos grupos obtuvieron precisión y tiempos de reacción similares en la tarea (Elizalde Acevedo et al., 2022).

La epilepsia farmacorresistente suele requerir cirugía resectiva como tratamiento, y tras la intervención hasta el 60% de los pacientes quedan libres de crisis (Engel, 1998; Wiebe et al., 2001). Las posibles secuelas de la cirugía son los trastornos del lenguaje, registrados en un 30-50% de estos pacientes, a pesar de la exhaustiva cartografía cerebral prequirúrgica para evitarlos (Davies et al., 1998; Katz et al., 1989; Langfitt & Rausch, 1996; Sabsevitz et al., 2003). A diferencia de la lobectomía temporal anterior tradicional, la amígdalo-hipocampectomía selectiva pretende conservar el tejido funcional, reduciendo potencialmente los riesgos asociados. No obstante, los datos indican que este impacto de esta supuesta conservación carece de significación estadística, lo que implica que la extensión de la resección podría no servir como predictor fiable de los resultados (Balter et al., 2019).

La selección de pacientes con ELT se basó, por un lado, en el hecho de que es la más común de las epilepsias focales, en la que la ZE puede definirse claramente. Por otro lado, el hipocampo, el parahipocampo y las áreas relacionadas forman parte de varias redes asociadas a diferentes tareas cognitivas, incluyendo el lenguaje pragmático. De hecho, se reconoce que las regiones temporales (Bendersky et al., 2021) desempeñan un papel fundamental en las tareas cognitivas relacionadas con las EI. Estas actividades se consideran entre las más complejas dentro del lenguaje (Catani & Bambini, 2014), implicando diversas funciones cognitivas y, por tanto, áreas cerebrales específicas como la circunvolución fusiforme, la *pars triangularis*, la circunvolución frontal media, el córtex prefrontal y la circunvolución parahipocampal derecha (Castellucci et al., 2022; Geranmayeh et al., 2014; Mouga et al., 2022; Rankin et al., 2009). No es sorprendente considerar la posibilidad de una red afectada por epilepsia temporal refractaria que pueda llevar a cabo con éxito una tarea de comprensión pragmática del lenguaje al mostrar activaciones y conectividad entre estas regiones de forma no convencional.

La organización del lenguaje en candidatos a cirugía de ELT se estudia con amobarbital intracarotídeo invasivo y método no invasivo (fMRI). La lateralización, evaluada con amobarbital intracarotídeo invasivo o fMRI, categoriza la dominancia en el hemisferio izquierdo, derecho o ambos (Binder et al., 2011; Janecek et al., 2013). La fMRI también proporciona información sobre la organización intrahemisférica con alta resolución espacial. A pesar de la dominancia típica del hemisferio izquierdo, los pacientes con ELT (Berl et al., 2014) y los CTRL sanos (Knecht et al., 2002) muestran un continuo de lateralidad en lugar de categorías discretas (Figura IV.1). La organización no convencional del lenguaje en individuos con epilepsia se ha concebido tradicionalmente siguiendo tres patrones generales: El primero es un dominio del hemisferio derecho, con redes centrales de percepción y producción del lenguaje situadas putativamente en el hemisferio izquierdo que se desplazan hacia el hemisferio derecho, la mayoría de las veces hacia regiones homólogas (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015; Gaillard et al., 2004; Hamberger & Cole, 2011; Thivard et al., 2005). Un segundo patrón de organización atípica es la dominancia cruzada o bilateral, lo que significa que solo algunos subdominios del lenguaje se desplazan hacia el hemisferio derecho, mientras que otros se conservan en el izquierdo (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015; Baciu et al., 2003; Hamberger & Cole, 2011; M. C. Lee et al., 2008; Thivard et al., 2005). Por ejemplo, una región frontal de producción del lenguaje puede estar lateralizada a la derecha, pero una región temporal de percepción del lenguaje puede estar lateralizada a la izquierda. El tercer patrón de organización atípica implica la reorganización intrahemisférica, en la que las regiones del lenguaje se reubican dentro del mismo hemisferio, especialmente si se solapa con la ZE. Estos desplazamientos ocurren frecuentemente adyacentes a las zonas típicas del lenguaje, como el córtex perisilviano en los lóbulos frontal y temporal (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015; B. Bell et al., 2002; Brázdil et al., 2003; Hamberger & Cole, 2011; Mbwana et al., 2008) (Figura IV.1).

Figura IV.1: Reorganización atípica del lenguaje



Mientras que en la población sana el hemisferio izquierdo suele ser dominante para el lenguaje, en los pacientes con epilepsia la organización atípica del lenguaje puede seguir varios patrones en un continuo de lateralidad. HI: hemisferio izquierdo, HD: hemisferio derecho. Las figuras fueron creadas con Biorender (<https://www.biorender.com/>).

A lo largo de la historia de la neurología, para comprender los vínculos entre las funciones cognitivas y las estructuras cerebrales ha sido necesario encontrar disociaciones. Esto ayuda a establecer la causalidad: si la alteración de una estructura cerebral afecta a una función, se asume que dicha estructura tiene un papel causal en el dominio cognitivo afectado. Por eso la epilepsia sirve de modelo para comprender la relación mente-cerebro (Jackson, 1880). Los individuos con epilepsia farmacorresistente, especialmente los de larga cronicidad, pueden presentar redes neuronales atípicas estructurales o funcionales (Alba-Ferrara et al., 2018). La conectividad funcional se refiere a la relación estadística o correlación temporal que existe entre dos o más áreas cerebrales anatómicamente distintas o situadas a cierta distancia entre sí en términos de actividad neurofisiológica (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). La reorganización interhemisférica del lenguaje puede atribuirse a cambios mediados por conexiones transcallosas, mientras que la reorganización intrahemisférica del lenguaje se explica por cambios en las conexiones colaterales (Balter et al., 2019; Hamberger & Cole, 2011; Tzourio-Mazoyer et al., 2017). En particular, los pacientes prequirúrgicos han mostrado un curioso patrón en el que existe una conectividad aumentada entre las regiones límbicas próximas al hipocampo dañado (lo que se conoce como la paradoja del hipocampo), junto con una conectividad disminuida en varias áreas corticales distantes de él (Bonilha et al., 2012; Kaestner et al., 2020; Leyden et al., 2015).

En resumen, el lenguaje comprende distintos componentes y funcionalidades que pueden reorganizarse de forma conjunta o independiente. El lenguaje pragmático en controles sanos depende de una red frontotemporal bilateral, con un ligero predominio del hemisferio no dominante (Bendersky et al., 2021; Cacciari & Tabossi, 2014; Elizalde Acevedo et al., 2022; Kempler et al., 1988; Papagno et al., 2002). Las habilidades pragmáticas son a veces difíciles de evaluar en pacientes con epilepsia crónica y deterioro cognitivo asociado, pero muchos pacientes no presentan deterioro cognitivo, tienen un compromiso mínimo o nulo de la memoria y logran mantener un estado neurocognitivo adecuado. Esta compensación posiblemente depende de una reorganización con mayor reclutamiento de áreas accesorias y la creación de nuevas conexiones. La reorganización de las redes para este tipo específico de lenguaje en pacientes con ELT aún no ha sido estudiada. Dado que algunos de estos pacientes son candidatos a cirugía de la epilepsia, es importante conocer estas redes compensatorias reclutadas para no perjudicarles.

2. Métodos

2.1. Participantes

2.1.1 Criterios de inclusión

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio, que fue evaluado por el Comité de Ética del Hospital El Cruce y del Hospital Roffo, de acuerdo con la declaración de Helsinki. Todos los participantes cumplían las directrices vigentes para la investigación con fMRI, debían ser capaces de resolver los paradigmas antes de ser escaneados y eran capaces de realizar una fMRI de 30 min. Además de las variables demográficas (sexo y edad), se recogió la variable de años de educación (en toda la muestra) (tabla IV.1). Los participantes no recibieron compensación económica por su participación en el estudio, sólo se les reembolsaron los gastos de viaje.

2.1.1.1. Pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal Izquierdo y Derecho.

La selección de los pacientes se realizó en el Centro de Epilepsia del "Hospital El Cruce Néstor Kirchner" (EC-HEC), principal centro de derivación de pacientes adultos

con epilepsia del sistema público de salud, de la Ciudad y Provincia de Buenos Aires. Alrededor del 75% de los pacientes del EC-HEC tienen epilepsia farmacorresistente. Se seleccionaron 32 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial (por ser uno de los trastornos convulsivos intratables médicamente más frecuentes). Se consideró un origen mesial de la LT si las convulsiones surgían en el hipocampo, la amígdala y/o el córtex entorrinal. Se reclutaron 16 pacientes diagnosticados de ELTI resistente a fármacos y 16 ELTD. Todos ellos eran candidatos a una lobectomía temporal unilateral. El algoritmo diagnóstico incluía un video-EEG para identificar la ZE y distinguir las crisis epilépticas de las crisis psicógenas no epilépticas. Los criterios de inclusión abarcaban tener al menos un episodio clínico distinto apoyado por irregularidades ictales concurrentes visibles en el EEG, validado mediante monitorización de vídeo-EEG, y diagnosticado de acuerdo con la nomenclatura de la ILAE (Berg et al., 2010; Scheffer et al., 2016). En el grupo de pacientes se registró el tiempo transcurrido desde el inicio de la epilepsia (Tabla IV.1). Además, los pacientes con ELT fueron evaluados con pruebas cognitivas adicionales: WMS-IV y WAIS-IV (Wechsler, 2002), normalizados para la población argentina y ajustados por edad y educación.

2.1.1.2. Grupo de control (CTRL)

Un grupo de control de 17 sujetos de 18 a 40 años, emparejados por edad y sexo. Se seleccionaron participantes sin antecedentes de trastornos neurológicos o psiquiátricos y con visión normal o corregida a normal.

2.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que no completaron todos los pasos diagnósticos, o que no firmaron el consentimiento informado y/o tenían un CI igual o inferior a 70 en el Test de CI de Wechsler. Además, no se incluyeron pacientes con ELT bilateral o aquellos en los que no se pudo determinar la lateralidad de sus ataques epilépticos, así como pacientes con lesiones severas, extensas y bilaterales (por ejemplo, esclerosis tuberosa), ya que es probable que las conexiones estén alteradas en varios puntos.

Tabla IV.1: Datos demográficos

	CTRL	ELTI	ELTD	p=
<i>Número de Sujetos</i>	17	16	16	
<i>Sexo (F/M)</i>	7/10	8/8	11/5	
	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	
<i>Edad</i>	30,75 (11,48)	31,22 (1,87)	30,27 (2,15)	N/S (1)
<i>Años de Educación</i>	15,47 (2,75)	11,08 (0,75)	12,45 (0,8)	< 0,05 (1)
<i>Inicio de la epilepsia</i>	–	11,18 (2,97)	10,7 (1,9)	N/S (2)

CTRL, controles sanos; ELTI: epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; ELTD: epilepsia del lóbulo temporal derecho; M. significa; D.E., desviación estándar. (1) ANOVA unidireccional. (2) prueba t de dos muestras. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos ELTD y ELTI en los años de educación. En ambos casos, los grupos de pacientes no difirieron entre sí.

2.3. Evaluación neuropsicológica y de salud mental

Además de evaluar la dominancia hemisférica mediante el cuestionario de dominancia manual de Edimburgo – para la evaluación de la dominancia hemisférica y proporciona información adicional sobre la lateralización – (Oldfield, 1971), se aplicaron las siguientes pruebas para descartar alteraciones cognitivas: Amplitud de Dígitos Directa / Inversa de la Escala de Memoria de Wechsler (WMS-IV) (Wechsler, 2002), WAT (Test de Acentuación de Palabras (Del Ser et al., 1997). Además, todos los participantes completaron la versión española del Inventario de Depresión de Beck (Brenlla & Rodríguez, 2006) y el Inventario de Estados y Rasgos de Ansiedad en español (Guillén-Riquelmeé & Buela-Casal, 2011) así como se les realizó una entrevista SCID (First et al., 1999) para descartar la presencia de trastorno mental actual (Tabla IV.2).

Tabla IV.2: Resultados de la evaluación neuropsicológica general.

	CTRL	ELTI	ELTD	ANOVA
	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	Unifactorial
<i>Edimburgo</i>	73,15% (44,97)	80,73% (23,73)	92,66% (10,33)	<i>p</i> =NS
<i>Dígitos^a</i>	10,70 (2,43)	7,68 (2,76)	7,73 (2,44)	<i>p</i> <,05
<i>WAT</i>	5,38 (2,59)	9,67 (3,51)	9,29 (5,81)	<i>p</i> =NS
<i>BDI^b</i>	4,44 (4,42)	13,29 (10,94)	7,19 (6,03)	<i>p</i> <,05
<i>STAI-S</i>	21,68 (10,68)	16,05 (10,85)	16,14 (10,92)	<i>p</i> =NS
<i>STAI-T</i>	27,0 (12,22)	22,35 (12,63)	22,21 (10,04)	<i>p</i> =NS

CTRL, controles sanos; ELTI: epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; ELTD: epilepsia del lóbulo temporal derecho; M, media; D.E.: desviación estándar; WAT, Test de Acentuación de Palabras (número de errores); Edimburgo, dominio manual; BDI, Inventario de Depresión de Beck; STAI-S, Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo-Estado; STAI-T, Inventario-Rasgo de Ansiedad Estado-Rasgo. ^a La diferencia entre el grupo CTRL y ELTI fue significativa en $p <,05$ (prueba ANOVA unidireccional, prueba post hoc DSM). ^b La diferencia entre el grupo ELTD y ELTI con CTRL fue significativa en $p <,05$ (prueba ANOVA unidireccional, prueba post hoc DSM).

2.4. fMRI

2.4.1. Estímulos: Comprensión de expresiones idiomáticas (EI) en español

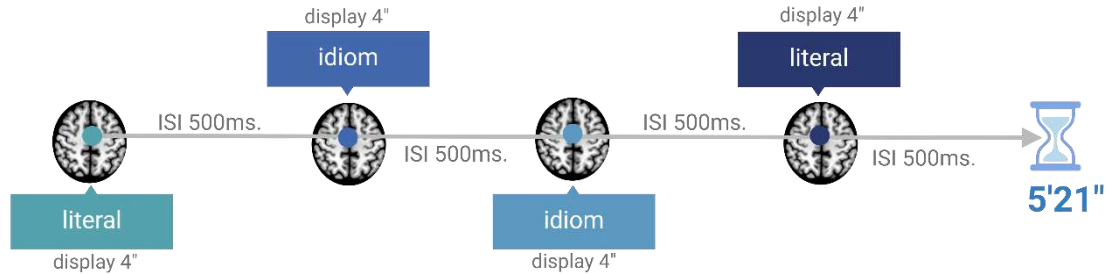
El paradigma fMRI se adaptó a partir de una tarea creada por Papagno (Papagno & Caporali, 2007) y Proverbio (Proverbio et al., 2009), en la que había que emparejar una frase con una palabra con un significado relacionado. La versión española de la tarea ya ha sido validada por nuestro grupo de investigación, a nivel conductual y en entorno fMRI (Bendersky et al., 2021; Lomlomdjian et al., 2017). Los estímulos para el estudio comprendían un total de 120 EI y 120 frases literales. Estas expresiones idiomáticas fueron cuidadosamente seleccionadas en base a su uso común en Argentina. Cada una de las EI y literales fue emparejada con cuatro opciones potenciales de palabras objetivo: i) la correcta correspondiente al significado idiomático o literal, ii) una opción semánticamente relacionada con la estructura principal de la oración, y iii) dos opciones no relacionadas con el significado de la expresión. Por ejemplo, para la expresión

idiomática "El artista estiró la pata", las opciones objetivo incluían: muerte-fútbol-comida-ciudad. En este caso, las dos primeras opciones estaban relacionadas con el significado de la expresión, mientras que las dos últimas no. Para la expresión literal "El jugador pateó la pelota", las opciones objetivo fueron: acción-accidente-puntuación-pasión. En este caso, la primera y la tercera opción estaban relacionadas con el significado literal de la frase.

Durante la tarea, cada frase aparecía en la parte superior de la pantalla, mientras que las opciones objetivo se mostraban en la parte inferior. Se guiaba a los participantes para que leyeran y comprendieran el significado de las EI o literales y, a continuación, eligieran la opción que la representaba con mayor exactitud mediante la pulsación de una tecla. Para familiarizarse con la tarea, los participantes se sometieron a una prueba preliminar que incluía 20 rondas de ensayos antes de entrar en la sesión de exploración.

Los estímulos, figurativos o literales, consistían en frases sencillas (sujeto-verbo-objeto) caracterizadas por una estructura uniforme e imparcial al principio. Sin embargo, la estructura clave final, única para cada estímulo, variaba y dictaba el significado pretendido (palabra específica o grupo de palabras). La predictibilidad de la frase se evaluó mediante una investigación realizada por un grupo de seis neurolingüistas (Bendersky et al., 2021; Lomlondjian et al., 2017). Aunque en este estudio las frases no se dividieron en partes para su visualización, la longitud de la estructura inicial y clave de cada frase se equilibró en todo el tipo de estímulos. Para más información sobre la tarea y los estímulos, véase Bendersky y colaboradores (2021) (Ver figura IV.2). Al finalizar la recolección de datos de los grupos, se realizaron dos ANOVAs unifactoriales (Precisión y Tiempos de Respuesta), comparando los Grupos (CTRL, ELTD y ELTI), y se utilizaron pruebas post hoc para explorar y confirmar los hallazgos.

Figura IV.2. Adquisición de imágenes y exposición de estímulos, con un diseño relacionado con eventos.



Los estímulos se presentaron cada 4,5 s (exposición de estímulos durante 4 s.) en un diseño relacionado con eventos, con un ISI jittered de $\bar{x} = 500 \text{ ms} \pm 300$. La ejecución completa duró 5:21, y toda la sesión tuvo una duración de unos 25 min. Se adquirieron 214 volúmenes correspondientes a la tarea más 4 maniqués. Los maniqués (no mostrados en la figura) se adquirieron en los primeros 6 s de la ejecución. *Idiom*: Expresión idiomática. Las figuras fueron creadas con Biorender (<https://www.biorender.com/>).

2.4.2. Adquisición de imágenes

Los datos de RM estructural y funcional de todo el cerebro se adquirieron con un escáner de RM Siemens Trio de 3,0 Tesla. Se adquirió un escáner localizador ponderado en T1 para producir 9 imágenes (3 niveles de cortes en 3 orientaciones) para corroborar la posición de la cabeza. Se obtuvieron exploraciones de RM cerebral completa utilizando: (1) una secuencia T1 2D multisliced spoiled (2) una secuencia T1 3D (MPRage). Los datos T1 3D se adquirieron en el plano sagital con TR = 2 mseg, TE = 3,7 mseg.; ángulo invertido = 80, campo de visión (FOV) en el plano = 214x214 mm y matriz de tamaño 240x240, fase de codificación en dirección anteroposterior y de izquierda a derecha, espesor del bloque = 128 mm, Nav = 1 (número medio de señales), tamaño del voxel = 0.89x0,89x1,0 mm³, ancho de banda de adquisición = 191,5 Hz / píxel, e imagen paralela (factor SENSE = 8). Las imágenes se reconstruyeron con una interpolación intraplano de factor = 2 en cada dimensión.

Las imágenes funcionales se adquirieron mediante una secuencia sensible al contraste BOLD. Se adquirieron 214 volúmenes, cada uno siguiendo la orientación AC-PC (commissure anterior-posterior). Cada corte tenía una resolución de 64x64 píxeles, un tamaño de voxel de 3,75x3,75x4 mm³, sin espacio entre cortes y se adquirieron en una secuencia intercalada. Los volúmenes se registraron con un tiempo de repetición (TR) de

1,5 segundos, un tiempo de eco (TE) de 35 mseg. y un ángulo de pulso de radiofrecuencia de 90°. Se adquirieron 214 volúmenes de cerebro completo (4 maniqués) al principio de la serie. La carrera completa duró 5:21, y la sesión completa tuvo una duración de unos 25 minutos (Figura IV.2).

Los estímulos se presentaron utilizando un ordenador portátil con el software de entrega de estímulos *E-prime 3.0* (*Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA*) cada 4 segundos en un diseño relacionado con eventos, con una fluctuación de ± 500 milisegundos, que previamente ha demostrado ser precisa para este tipo de experimentos (Rossell et al., 2003; Spengler et al., 2009; Wolf et al., 2012). El orden de los ensayos de prueba y los intervalos de fluctuación se optimizaron mediante el software *optseq* (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/optseq/>). Mediante un sistema de retroproyección durante la sesión de fMRI, los participantes vieron los estímulos a través de un espejo conectado a la bobina de la cabeza. Las respuestas se obtuvieron utilizando un sistema compatible con el imán. El escáner se puso en marcha 6 segundos antes de que comenzara la tarea conductual para permitir que se alcanzara la magnetización de estado estable; las 4 exploraciones iniciales resultantes se descartaron. Para este paradigma se adquirió una única serie.

2.4.3. Procesamiento de imágenes

Los datos se procesaron siguiendo los pasos de trabajos anteriores (Alba-Ferrara et al., 2016; Bendersky et al., 2021). El preprocesamiento de imágenes y los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de software SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, *Wellcome Department of Cognitive Neurology*). Las imágenes funcionales se sometieron a corrección de distorsión geométrica y corrección de movimiento. Las imágenes estructurales se registraron juntamente con la imagen funcional media sin distorsión y con corrección de movimiento de cada sujeto y se segmentaron en imágenes de materia gris y blanca. Las imágenes funcionales y estructurales de la materia gris se normalizaron al espacio del Instituto Neurológico de Montreal y los volúmenes se suavizaron con un kernel gaussiano de 8 mm (FWHM). Las estadísticas individuales se calcularon mediante un modelo lineal general implementado en SPM (Friston et al., 1994, 2007), y se utilizó un filtro de paso alto de 128 s para eliminar los cambios de señal lentos no fisiológicos. Se realizó un análisis de efectos

aleatorios para promediar grupos e inferir poblaciones. Se calculó una imagen por contraste para cada sujeto a partir de una matriz de diseño que incluía parámetros estimados de movimiento individual como regresores, además de las condiciones de la tarea de frases literales o EI como variables explicativas. Para explorar las regiones específicamente activadas por las frases literales e EI, se realizó un análisis de contraste- t (SPM12).

2.4.4. Contrastes

Se realizó un análisis de efectos aleatorios utilizando SPM12, calculando una imagen de contraste BOLD para cada sujeto. Posteriormente se compararon los ensayos de EI frente a los ensayos de lenguaje literal mediante pruebas t . La corrección de comparaciones múltiples a $p < 0,05$ se logró mediante simulaciones Monte Carlo utilizando un procedimiento de umbral de extensión de clúster descrito por primera vez por Slotnick y Schacter (2004). Como se informó en el estudio citado, el procedimiento de umbral de extensión de clúster se basa en el hecho de que dada la actividad espuria o ruido (voxel-wise error de tipo I), la probabilidad de observar grupos cada vez más grandes (especialmente contiguos) de la actividad disminuye sistemáticamente. Cada simulación consistió en 1000 iteraciones independientes con una matriz de $64 \times 64 \times 30$, y la actividad de cada vóxel se modeló asignando un número aleatorio distribuido normalmente ($M=0$, varianza=1). Se calculó la extensión espacial de cada cluster. La simulación determinó un umbral de cluster de 18 voxels. Un neuroanatomista experimentado identificó las localizaciones girales y las designaciones de áreas de Brodmann de las regiones de activación significativa.

2.5. Análisis de la conectividad

2.5.1 Preprocesamiento de la conectividad

Los datos funcionales y anatómicos fueron preprocesados utilizando una línea de preprocesamiento flexible (Nieto-Castanon, 2020; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) incluyendo realineación con corrección de las interacciones de distorsión de susceptibilidad, corrección de tiempo de corte, detección de valores atípicos, segmentación directa y normalización del espacio IMN, y suavizado. Los datos

funcionales fueron realineados usando el procedimiento SPM *realign & unwarp*, donde todos los escaneos fueron corregidos a una imagen de referencia (primer escaneo de la primera sesión) usando un enfoque de mínimos cuadrados y una transformación de 6 parámetros (cuerpo rígido) y remuestreados usando interpolación *b-spline*. La desalineación temporal entre los diferentes cortes de los datos funcionales (adquiridos en orden intercalado de Siemens) se corrigió siguiendo el procedimiento de corrección temporal de cortes (STC) de SPM, utilizando interpolación temporal *sinc* para remuestrear cada serie temporal BOLD de corte a un tiempo medio de adquisición común. Las exploraciones potencialmente atípicas se identificaron mediante ART como adquisiciones con un desplazamiento del marco superior a 0,9 mm o cambios globales de la señal BOLD superiores a 5 desviaciones estándar, y se calculó una imagen BOLD de referencia para cada sujeto promediando todas las exploraciones excluyendo las atípicas. Los datos funcionales y anatómicos se normalizaron en el espacio MNI estándar, se segmentaron en clases de tejido de materia gris, materia blanca y LCR, y se remuestrearon a vóxeles isotrópicos de 2 mm siguiendo un procedimiento de normalización directa utilizando el algoritmo unificado de segmentación y normalización SPM con la plantilla de mapa de probabilidad de tejido IXI-549 predeterminada. Por último, los datos funcionales se suavizaron mediante convolución espacial con un kernel gaussiano de 8 mm de ancho completo medio máximo (FWHM).

2.5.2. Eliminación de ruido para la conectividad

Además, los datos funcionales se desnaturalizaron utilizando un proceso de desnaturalización estándar que incluía la regresión de posibles efectos de confusión caracterizados por series temporales de sustancia blanca (10 componentes de ruido CompCor), series temporales de LCR (5 componentes de ruido CompCor), parámetros de movimiento y sus derivados de primer orden (12 factores), exploraciones atípicas (por debajo de 48 factores), efectos de sesión y tarea y sus derivados de primer orden (8 factores) y tendencias lineales (2 factores) dentro de cada ejecución funcional, seguido de un filtrado de frecuencia de paso de banda de las series temporales BOLD entre 0,01 Hz y 0,1 Hz. Los componentes de ruido CompCor dentro de la sustancia blanca y el LCR se estimaron calculando la señal BOLD media, así como los componentes principales más grandes ortogonales a la media BOLD, los parámetros de movimiento y las exploraciones atípicas dentro de las máscaras de segmentación erosionadas de cada sujeto. A partir del

número de términos de ruido incluidos en esta estrategia de eliminación de ruido, se estimó que los grados de libertad efectivos de la señal BOLD tras la eliminación de ruido oscilaban entre 137,5 y 169,9 (media de 160,5) en todos los sujetos.

2.5.3. Análisis de primer nivel para la conectividad

Se estimaron mapas de conectividad basados matrices de conectividad ROI-to-ROI (RRC) caracterizando los patrones de conectividad funcional con 32 ROIs de la red HPC-ICA (Nieto-Castanon, 2020). La fuerza de la conectividad funcional se representó mediante coeficientes de correlación bivariados transformados por Fisher a partir de un modelo lineal general ponderado (weighted-GLM), definido por separado para cada par de áreas semilla y objetivo, modelando la asociación entre sus series temporales de señal BOLD. Las exploraciones individuales se ponderaron mediante una señal BOLD que caracterizaba cada tarea individual o condición experimental convolucionada con una función de respuesta hemodinámica canónica SPM y rectificadas.

2.5.4. Los análisis a nivel de grupo se realizaron utilizando generalized psychophysiological interactions (gPPI).

Para cada *vóxel* individual se estimó un gPPI separado, con medidas de conectividad de primer nivel en este *vóxel* como variables dependientes (una muestra independiente por sujeto y una medida por tarea o condición experimental, si procede), y grupos u otros identificadores a nivel de sujeto como variables independientes (Nieto-Castanon, 2020). Las hipótesis a nivel de *vóxel* se evaluaron utilizando estadística paramétrica multivariante con efectos aleatorios entre sujetos y estimación de la covarianza de la muestra a través de múltiples mediciones. Las inferencias se realizaron a nivel de conglomerados individuales (grupos de *vóxeles* contiguos). Las inferencias a nivel de conglomerado se basaron en estadísticas paramétricas de la teoría del campo aleatorio gaussiano. Los resultados se umbralizaron utilizando una combinación de un umbral de formación de conglomerados $p < 0,001$ a nivel de *vóxel* y un umbral de tamaño de conglomerado $p\text{-FDR} < 0,05$ no corregido. Basándonos en los resultados obtenidos del análisis en SPM12 definimos las ROIs para el posterior análisis de CONN *Toolbox*. Para los pacientes con ELTD, trazamos la conectividad del opérculo izquierdo, la

circunvolución fusiforme izquierda y derecha, la *pars triangularis* izquierda, la circunvolución angular izquierda y derecha, y la CTSD. Para los pacientes con ELTD, se rastreó la conectividad del opérculo izquierdo, la circunvolución frontal medial izquierda, la circunvolución occipital inferior izquierda, la circunvolución media superior derecha, la CTM derecha, el polo frontal derecho, la circunvolución precentral derecha y la circunvolución temporal anterosuperior derecha. Para los pacientes con ELTI, se rastreó la conectividad de la circunvolución frontal medial izquierda, la circunvolución precentral izquierda y derecha, la circunvolución angular izquierda y derecha, la circunvolución occipital inferior derecha, la CTM derecha, la CTSD y la circunvolución fusiforme derecha. Una vez delimitadas las ROI, se compararon las conexiones positivas (la probabilidad de que una región se active aumenta cuando se activa la ROI) y negativas (la probabilidad de que una región se desactive aumenta cuando se activa la ROI).

3. Resultados

3.1. Resultados conductuales

Los tres grupos fueron capaces de llevar a cabo la tarea con éxito. Dos ANOVAs unidireccionales mostraron que no había diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la precisión. Sin embargo, los tiempos de reacción fueron significativamente mayores en ELTD y ELTI en comparación con CTRL (Tabla IV.3).

Tabla IV.3: Descripción general de los resultados de comportamiento de la tarea EI.

	CTRL	ELTI	ELTD	p=
	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	<i>M (DE)</i>	
<i>Precisión en EI</i>	61% (28)	40% (21)	38% (24)	N/S
<i>Tiempos de Reacción</i>	2451 (411)	3007 (378)	3077 (315)	<0,001 (1)

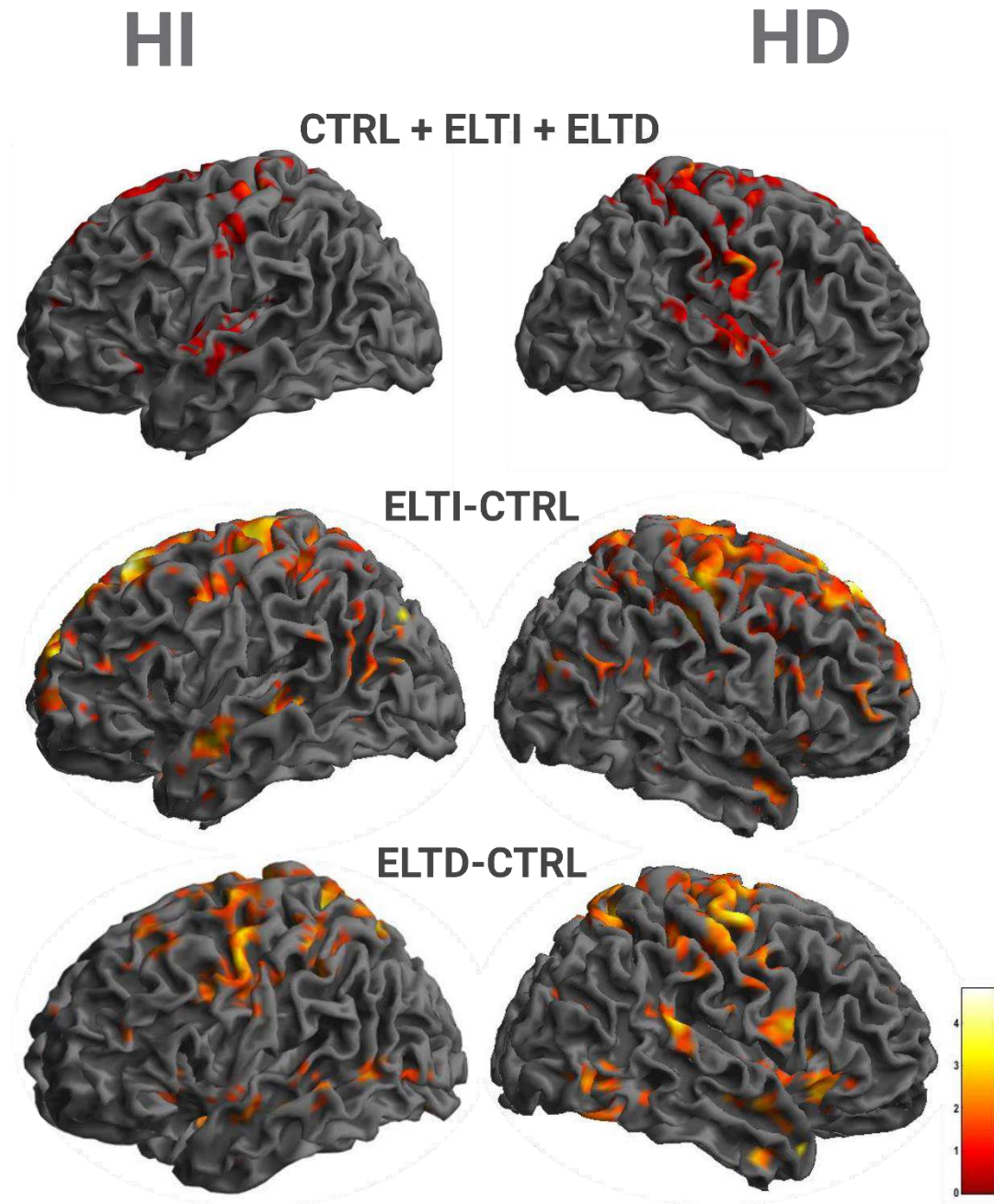
CTRL, controles sanos; ELTI: epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; ELTD: epilepsia del lóbulo temporal derecho; D.E., desviación estándar. (1) ANOVA unidireccional. En el RT se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos ELTD y ELTI.

3.2. Resultados SPM

3.2.1. Activaciones en toda la muestra

Un análisis que englobaba a toda la muestra y agrupaba a los tres grupos reveló una red de actividad cortical para las EI en comparación con las frases literales dentro de regiones específicas, incluyendo la corteza frontal bilateral (que abarcaba la *pars triangularis* de la circunvolución frontal inferior en ambos hemisferios y la *pars orbitalis* de la circunvolución frontal inferior izquierda), la circunvolución frontal media derecha y la circunvolución frontal superior izquierda. Esta mayor actividad se extendió a las áreas prefrontales AB 9 y 10, así como al segmento posterior de la CTS en ambos hemisferios. Además, se detectó un aumento de la actividad en la ínsula anterior derecha y, en el hemisferio izquierdo, en regiones como la circunvolución supramarginal/angular y la circunvolución fusiforme (Tabla IV.4 y Figura IV.3).

Figura IV.3: Resumen de los resultados de cada comparación obtenidos durante el contraste $EI > \text{Literal}$ ($FWEp < ,005$).



Activación de cada grupo durante la tarea lingüística en fMRI. De arriba a abajo de la figura, se representan las activaciones de todos los grupos juntos (CTRL+ELTI+ELTD), la activación de ELTI comparada con CTRL (ELTI-CTRL), y la activación de ELTD comparada con CTRL (ELTD-CTRL).

Tabla IV.4: Resumen de los resultados obtenidos durante el contraste entre EI y oraciones literales ($p < 0,005$).

Región	Hemisferio	AB	k	Z	Coordenadas INM		
					x	y	z
Fusiforme	I	37	303	3,49	-34	-46	-20
CFM	D	9	57	3,41	10	48	28
Parahipocampal	D	36	397	3,29	18	-42	-11
Prefrontal	I	10	220	3,21	-14	42	-6
Prefrontal	D	9	136	2,81	22	38	26
CFI <i>Triangularis</i>	I	45	126	2,70	-28	22	12

Referencias: AB: área de Brodmann, D, derecha; I, izquierda; CFI, circunvolución frontal inferior; GFM, circunvolución frontal media; Z, nivel máximo; k, tamaño del grupo en el número de vóxeles; INM, Instituto Neurológico de Montreal.

3.2.2. Grupo CTRL

El contraste CTRL menos ELT (derecho e izquierdo juntos) no mostró diferencias, sin embargo, al realizar la comparación inversa, se encontraron activaciones adicionales en la circunvolución angular y fusiforme, bilateralmente; en la corteza prefrontal dorsolateral derecha (AB 9) y la CTS; y en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (AB 46) y la *pars orbitalis* (AB 47) (Ver material suplementario: <https://osf.io/smwkv/>).

3.2.3. Pacientes con ELTI comparados con CTRL

Los pacientes con ELTI presentaron activaciones más extensas de la circunvolución prefrontal que los controles, predominantemente en el hemisferio izquierdo (Tablas IV.4 y IV.5, y Figura IV.3). Se encontraron activaciones adicionales en otras áreas relacionadas con el lenguaje como la supramarginal derecha y en la circunvolución angular en ambos hemisferios, así como en la corteza temporal lateral izquierda (CTS y corteza temporal medial).

Tabla IV.5: Resumen de los resultados obtenidos comparando ELTI vs CTRL (FWE $p < 0,05$).

<i>Región</i>	<i>Hemisferio</i>	<i>AB</i>	<i>k</i>	<i>Z</i>	<i>Coordenadas INM</i>		
					<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Precentral	I	8	18994	4.27	-8	40	50
Precentral	D	8	614	3.19	36	4	-32
CTS	I	22	413	2.68	-54	-28	-2
CTM	I	21	1607	3.15	-56	-6	-16
Supramarg.	D	40	82	2.92	64	-44	28
Angular	D	39	82	1.76	56	-52	32
Angular	I	39	73	2.82	-32	-80	36
Inferior Occipital	D	19	86	2.37	40	-80	24

Referencias: AB: área de Brodmann, R, derecha; L, izquierda; CTS, circunvolución temporal superior; CTM, circunvolución temporal media; Supramarg, circunvolución supramarginal; Z, nivel máximo; k, tamaño del grupo en el número de vóxeles; INM, Instituto Neurológico de Montreal.

3.2.4. Pacientes con ELTD comparados con CTRL

En comparación con el CTRL, el ELTD activó áreas frontotemporales adicionales en el LH: CTS y CTM, PMA/SMA, prefrontal, precentral y GFM, y en la circunvolución supramarginal. En el LH, se encontraron activaciones más débiles en el GFM anterior, la circunvolución occipital inferior y la *pars opercularis* (Tabla IV.6 y Figura IV.3).

Tabla IV.6: Resumen de los resultados obtenidos comparando ELTD vs CTRL (FWE $p < 0,05$).

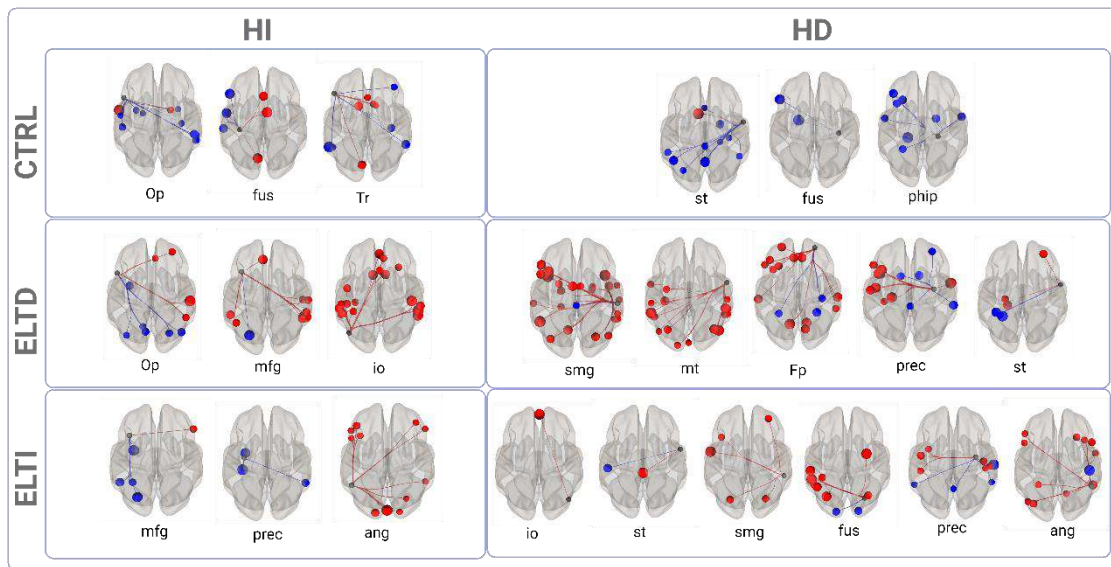
<i>Región</i>	<i>Hemisferio</i>	<i>AB</i>	<i>kE</i>	<i>Z</i>	<i>Coordenadas INM</i>		
					<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
CTS	D	22	164	2,89	64	-38	20
CTM	D	21	164	1,99	66	-44	6
PMA-SMA	D	6	136	2,63	60	6	18
Prefrontal	D	8	99	2,18	26	28	44
Supramarginal	D	40	108	2,16	58	-32	44
Precentral	D	4	24	2,14	62	-8	36
CFM	D	9	101	2,10	24	38	30
Anterior CFM	I	46	57	2,06	-40	38	20
Inferior occipital	I	19	64	1,95	-16	-94	0
CFI opercular	I	44	19	1,95	-40	6	6

Referencias: AB: área de Brodmann, D, derecha; I, izquierda; CTS; circunvolución temporal superior; CTM, circunvolución temporal media; CFM: circunvolución frontal media; CFI: circunvolución frontal inferior; Supramarg, circunvolución supramarginal; PMA-SMA, área premotora-área motora suplementaria; Z, nivel máximo; k, tamaño del grupo en el número de vóxeles; INM, Instituto Neurológico de Montreal.

3.3 Resultados de la conectividad funcional

Nuestros hallazgos mostraron diferentes patrones de conectividad anormal en los pacientes con epilepsia (Figura IV.4): Los pacientes con ELT obtuvieron más conexiones positivas (puntos rojos) que los CTRLs. Los controles mostraron más conexiones negativas (puntos azules) que los pacientes con ELTD y los ELTI. Los ELTD tenía una red inter e intrahemisférica más extendida, con reclutamiento adicional y conectividad de áreas no activadas o, además, desactivadas por el CTRL. Las anomalías de conectividad en el ELTI fueron menos pronunciadas y predominantemente intrahemisféricas. Para visualizar los resultados específicos de conectividad para cada ROI, por favor refiérase al material suplementario de CONN (<https://osf.io/smwkv/>).

Figura IV.4: Conectividad funcional de CTRL, ELTD y ELTI.



Conectividad de las ROI para cada grupo durante la tarea de lenguaje en fMRI. Los puntos rojos representan conectividad positiva, lo que indica una mayor probabilidad de activación en una ROI cuando se activa otra ROI. Los puntos azules representan conectividad negativa, lo que significa una menor probabilidad de activación en otras ROI cuando se activa una ROI. FP, polo frontal; FUS, circunvolución fusiforme; IO, circunvolución occipital inferior; MFG, circunvolución frontal medio; OP, pars opercularis; PHIP, parahipocampal; PREC, Precúneo; SMG: circunvolución supramarginal; ST, circunvolución temporal superior; TR, pars triangularis.

4. Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo investigar el circuito neural subyacente a la comprensión pragmática del lenguaje en pacientes con epilepsia crónica de los lóbulos temporales derecho e izquierdo, en comparación con controles sanos, utilizando una tarea conductual en fMRI. Posteriormente, se exploraron las diferencias en la conectividad funcional dentro de cada muestra específica. A partir de los datos conductuales, se observó que los tres grupos realizaron la EI de forma similar, pero surgieron diferencias en la activación en fMRI, que se hicieron más pronunciadas en el análisis de la conectividad funcional. Encontramos patrones de conectividad distintos entre los grupos CTRL y ELT. Nuestros resultados muestran que los pacientes con ELT resistente a fármacos presentan alteraciones de la conectividad funcional bilateral, temporal y extratemporal. Estas alteraciones pueden ser indicativas de la plasticidad cerebral presente en la epilepsia.

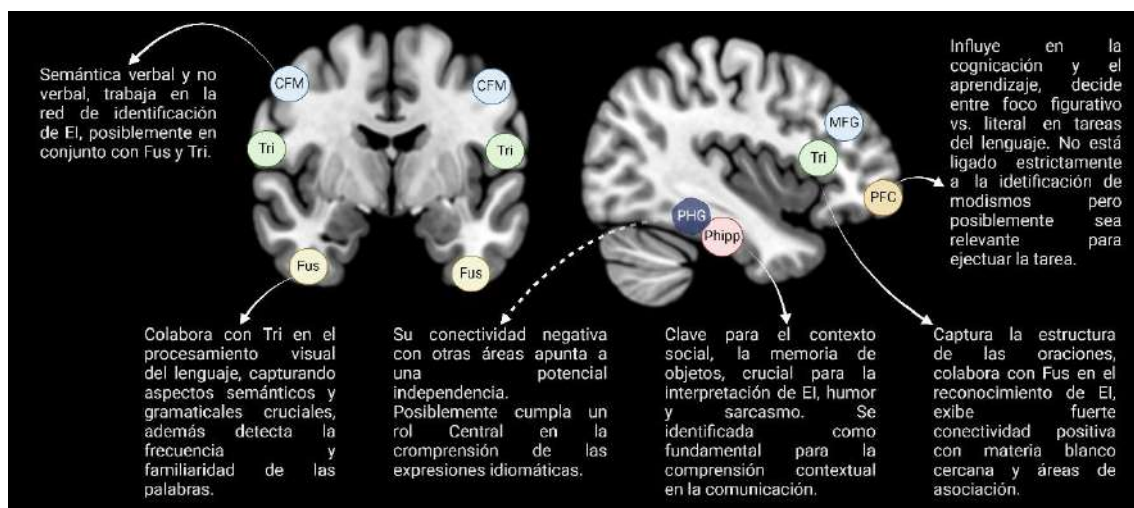
4.1 Representación de las expresiones idiomáticas y su red de trabajo.

Dada la importancia de las EI durante la comunicación social, es necesario develar la red de trabajo que organiza la subfunción del lenguaje pragmático. Aunque la conectividad funcional en esta interacción psicofisiológica no informa directamente sobre la direccionalidad de la conexión, y la red está compuesta por varios nodos, la literatura nos ofrece algunas pistas para integrar nuestros hallazgos en un modelo mecanicista del procesamiento neural del EI. Para una mejor comprensión de la red de trabajo, se omitirán algunos nodos que muestran activación, pero pertenecen a otra función cognitiva (por ejemplo, la corteza visual primaria) (véase la figura IV.5).

El procesamiento de EI parece comenzar en (1) la circunvolución fusiforme, implicada en el procesamiento visual del lenguaje, que se acopla con la *pars triangularis* para captar los aspectos semánticos y gramaticales cruciales para la identificación de EI, detectando la frecuencia y familiaridad de las palabras (Schaffler et al., 1994). La semántica coloquial desempeña un papel importante en la identificación de EI. Si se utiliza un sinónimo culturalmente desconocido, la frase puede carecer del sentido pragmático pretendido (por ejemplo, decir "romper el hielo" no es lo mismo que "quebrar el hielo"). A continuación, (2) la *pars triangularis* capta la estructura gramatical de la frase. Ambas áreas (1 y 2) muestran una alta conectividad positiva -se activan simultáneamente- con la sustancia blanca adyacente y las áreas de asociación. La (3) circunvolución frontal media, asociada a la semántica verbal y no verbal (Castellucci et al., 2022), se acopla con la *pars triangularis* y la circunvolución fusiforme para identificar el EI. Por otro lado, el córtex prefrontal desempeña un amplio papel en la cognición y el aprendizaje (Geranmayeh et al., 2014), asociado a la identificación de EI y específicamente relacionado con la ejecución de tareas. De hecho, la corteza prefrontal puede controlar y decidir si ignorar el significado literal y centrarse en el figurado, o no. Por último, (4) la circunvolución parahipocampal derecha está directamente relacionada con la adición de contexto social -implicado en la memoria de objetos- a una situación y podría ser una clave crucial no sólo para interpretar EI, sino también para comprender el humor o el sarcasmo en la comunicación (Rankin et al., 2009). Un estudio reciente ha detectado desactivación en la circunvolución parahipocampal en personas con autismo (Mouga et al., 2022), identificando la zona como un área clave para dar sentido al contexto social. En el análisis CONN, la región parahippocampal posterior mostró sólo conectividad negativa (baja probabilidad de presentar actividad con otras áreas en el

mismo momento), sugiriendo que puede funcionar con mayor independencia. Aunque es posible ordenar jerárquicamente algunas de estas zonas mencionadas -por ejemplo, la circunvolución fusiforme implicada en el procesamiento visual se activaría antes que la circunvolución parahipocampal derecha-, en algún momento se puede inferir que todas estas zonas trabajan juntas como nodos, pero procesando información diferente. Se cree que ciertas áreas, como la circunvolución fusiforme, están relacionadas con el procesamiento primario, por lo que es posible que procese los estímulos antes que los nodos encargados de operaciones cognitivas de alto nivel. Nuestros resultados demuestran que estas ROIs funcionan interconectadas, contribuyendo a la comprensión holística de las EI. El análisis plantea retos asociados a la determinación de la temporalidad en el análisis de la conectividad funcional, haciendo necesaria la formulación de una hipótesis sobre el orden secuencial de las activaciones en la comprensión del curso temporal de activación de las diferentes regiones cerebrales. Por lo tanto, un modelo de red interdependiente nos permite comprender la reorganización de los circuitos neuronales en el ELTI. Cabe destacar que, en comparación con los pacientes con ELT, el grupo CTRL presentó un conjunto menor de áreas activadas, pero con valores Z más altos en comparación con los pacientes.

Figura IV.5: red de procesamiento de lenguaje pragmático



Fus, circunvolución fusiforme; MFG, circunvolución frontal medio; PFC, Corteza Prefrontal; PHG, Región Parahipocámpica Posterior; Phipp, circunvolución parahipocámpica; Tri, Pars Triangularis. Las figuras fueron creadas con Biorender (<https://www.biorender.com/>).

4.2 Lenguaje pragmático en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT)

El lenguaje se apoya en una red cerebral amplia y flexible distribuida dentro y a través de los hemisferios, que, debido a la larga duración de la epilepsia refractaria, puede reorganizarse para mantener la funcionalidad. Se ha descrito una alta incidencia de representación atípica del lenguaje en ELT (Bonelli et al., 2012; Goldmann & Golby, 2005). Los pacientes con ELT mostraron patrones de activación similares a los individuos CTRL, aunque más extendidos y con conectividad positiva en lugar de negativa. Los pacientes fueron capaces de compensar el daño causado por la epilepsia crónica (con más de 15 años de duración) o la medicación a largo plazo, pero necesitaban conectar un mayor número de nodos para lograr un rendimiento adecuado. Los grupos ELT exhibieron un conjunto más extenso de activaciones, con una tendencia hacia regiones en el hemisferio derecho, especialmente en pacientes con ELTI. Por otro lado, el ELTD presentó activaciones similares al ELTI, pero con una conectividad inter e intrahemisférica más positiva. El grupo con ELTD también reclutó áreas implicadas en el procesamiento pragmático del lenguaje. Mientras que el CTS está típicamente asociado con tareas fonológicas en individuos CTRL, su daño en epilepsia conduce a problemas de denominación de palabras (Sone et al., 2022). También se activó la CTM, implicada en tareas de asociación de palabras (Barnett et al., 2014). Otra zona que mostró activación fue la circunvolución angular, un área clave para el procesamiento semántico y la comprensión de palabras, así como para el razonamiento y la cognición social (Seghier, 2013). Se encontraron activaciones adicionales en otras regiones, como el precúneo, que conecta zonas del lenguaje a través del fascículo longitudinal superior, también el polo frontal conectado por el fascículo uncinado, o el surco occipital inferior conectado por el fascículo ventrolateral fronto-occipital inferior (Binding et al., 2022). Por último, en nuestros pacientes epilépticos se encontraron activaciones en algunas áreas putativas relacionadas con el lenguaje o la memoria de trabajo, como el córtex prefrontal, la SMA o la PMA, zonas que presentan una alta conectividad con áreas hipocampales y parahipocampales (Laufs et al., 2014).

Los pacientes con ELTI reclutaron áreas temporales laterales adicionales en el hemisferio izquierdo, lo que sugiere una reorganización intrahemisférica; mientras que los pacientes con ELTD también activaron áreas reflejas relacionadas con el lenguaje en el hemisferio derecho, como las circunvoluciones supramarginal y angular, y la circunvolución fusiforme. El reclutamiento cruzado de estas áreas refleja múltiples

sistemas de apoyo al lenguaje pragmático, que entran en acción una vez que se interrumpe la red principal. Se ha descrito una reorganización similar en pacientes con accidente cerebrovascular (Saur, 2006). Este fenómeno se ha reportado en pacientes con epilepsia en relación con la denominación o la fluidez verbal, localizadas en las áreas principales del lenguaje (Berl et al., 2014; Hamberger & Cole, 2011; Tzourio-Mazoyer et al., 2017). Un trabajo previo de nuestro grupo reportó plasticidad en áreas relacionadas con la prosodia en pacientes con epilepsia (Elizalde Acevedo et al., 2022). Nuestros resultados actuales mostraron que las áreas pragmáticas del lenguaje también se remodelan.

4.3. Comparación de CTRL y ELT

Es posible que los modelos modulares explican con éxito los correlatos cerebrales de las funciones cognitivas en condiciones normales, pero una vez que los mecanismos de plasticidad son desencadenados por una lesión (estructural o funcional), los modelos conexionistas parecen más precisos para describir redes neuronales dispersas reclutadas para realizar una tarea. Los participantes con ELTD mostraron una correlación positiva significativamente mayor en comparación con los CTRL, y que parecen estar delimitados a nodos específicos para realizar la tarea con precisión (como la circunvolución supramarginal, CTS, CTM, o la circunvolución angular). A pesar del impacto de la enfermedad, los pacientes con ELTD consiguieron reorganizar la actividad cerebral.

En cuanto al fenómeno de la reorganización, vale la pena considerar que los estudios de Hamberger (2007, 2015, 2011) plantean la hipótesis de que los pacientes con ELT tienen una reorganización intrahemisférica de las funciones del lenguaje si la patología inició antes de la ventana crítica de plasticidad, antes de los 5 años. En cambio, nuestro estudio incluye pacientes con una media de unos 10 años desde el inicio de la epilepsia. Esto podría estar relacionado con los signos de reorganización interhemisférica observados en los resultados de conectividad, particularmente en cómo los pacientes con ELT muestran conectividad positiva – más actividad correlacionada con otras zonas vinculadas con el lenguaje, pero en el hemisferio opuesto – en comparación con los individuos con CTRL.

A diferencia de los síndromes afásicos, la organización del lenguaje pragmático en el cerebro ha sido poco estudiada, incluso en poblaciones sanas. En la epilepsia y trastornos relacionados, pueden producirse déficits tras un daño cerebral izquierdo o

derecho (estructural o funcional) debido a la implicación de diversas áreas intra e interhemisféricas en la descodificación del lenguaje pragmático. El lenguaje pragmático consiste en palabras que pueden significar algo diferente a la suma literal de sus componentes (semánticos y sintácticos) (Rapp et al., 2012; Reyes-Aguilar et al., 2018). Esta idea nos permite entender el procesamiento de la EI como una yuxtaposición de diferentes habilidades cognitivas que involucran el lenguaje, la percepción, la memoria, las emociones y las funciones ejecutivas. Por lo tanto, debido a su dependencia y conexión con la organización de la semántica general (como función suprasegmental), es de esperar que el lenguaje pragmático se reorganice en otras áreas que también pueden llevar a cabo una tarea de EI. Esto refuerza la idea de que la lateralización de las funciones del lenguaje sería más relativa que absoluta en la epilepsia (Friederici & Alter, 2004).

Gran parte de la literatura en fMRI y epilepsia considera el lenguaje como una entidad sólida e indivisible que puede, en su conjunto, desplazarse hacia el hemisferio derecho o permanecer lateralizado a la izquierda. Pero el lenguaje está formado por diferentes componentes y subdominios discretos que pueden reorganizarse juntos o independientemente. Algunos aspectos del mismo pueden reorganizarse mientras que otros no, por lo que es importante evaluar diferentes componentes del lenguaje, como la pragmática además de evaluar la especialización hemisférica para la nominación o la fluidez verbal. Además, dada la complejidad de la red del lenguaje, y la variabilidad interindividual, deberían evaluarse patrones personalizados de reorganización en aquellos pacientes sometidos a cirugía cerebral.

Nuestros resultados muestran que existe una amplia reorganización de la red pragmática del lenguaje en pacientes con epilepsia crónica del lóbulo temporal, no sólo en ELTI, sino también en ELTD. Esto no es sorprendente, ya que la red pragmática en sujetos sanos incluye áreas frontotemporales en ambos hemisferios. Sin embargo, la reorganización de la función del lenguaje difirió entre pacientes con ELTD y ELTI. Investigaciones recientes sobre la conectividad en pacientes con ZE unilateral mostraron que las lesiones en el lado izquierdo o derecho pueden conducir a efectos distintos y específicos en la conectividad cerebral (Neudorf et al., 2020). En los pacientes que van a ser tratados quirúrgicamente, es de gran interés comprender la función del lenguaje prequirúrgica y estimar el riesgo de deterioro del lenguaje posquirúrgico. En un sentido más amplio, la cartografía cerebral del lenguaje antes de la cirugía tiene dos objetivos principales: (a) dilucidar las redes del lenguaje y establecer la especialización

hemisférica, y (b) señalar las áreas susceptibles de intervención quirúrgica, cuya extirpación podría provocar afasia u otros déficits relacionados con el lenguaje. Las medidas de redes funcionales globales bilaterales ampliamente distribuidas tienen poder predictivo para el resultado posquirúrgico (Audrain et al., 2018). Además, en pacientes epilépticos, el estudio de las redes del lenguaje con fMRI durante diversas tareas ofrece una oportunidad única para explorar la variabilidad en la organización o reorganización de las áreas del lenguaje.

5. Conclusión

El presente estudio utilizó fMRI para investigar la comprensión de EI, una subfunción del lenguaje pragmático en pacientes con ELT resistente a fármacos en comparación con un grupo control. Los resultados revelaron diferencias significativas en los patrones de activación neural y la conectividad entre los dos grupos durante una tarea de comprensión de EI. Para el grupo CTRL, la comprensión del EI implicó principalmente una red frontotemporal bilateral, lateralizada al hemisferio derecho. Estos individuos mostraron mayor conectividad inhibitoria y más activaciones modulares, sugiriendo un proceso eficiente y económico para la comprensión pragmática del lenguaje. En contraste, los pacientes con ELT demostraron una activación neural más extendida, involucrando áreas frontales, temporales e insulares en ambos hemisferios. Esta activación adicional sugiere un reclutamiento neural compensatorio debido a la epilepsia. Además, estos pacientes mostraron una mayor conectividad excitatoria y más conexiones entre regiones cerebrales, posiblemente indicando la necesidad de utilizar áreas cerebrales alternativas para la comprensión pragmática del lenguaje. Sin embargo, esta compensación puede implicar mayores costes neuronales y una menor eficiencia global, reflejada potencialmente en los TR, durante el procesamiento del EI.

Este estudio proporciona información valiosa sobre los mecanismos neuronales que subyacen a la comprensión del EI en pacientes con ELT resistente a fármacos y en individuos sanos. Estos hallazgos pueden tener importantes implicaciones para el diseño de intervenciones y terapias dirigidas a mejorar el procesamiento del lenguaje en pacientes con esta condición neurológica.

Capítulo V – Discusión General

Resumen

En este último apartado, se integraron los resultados de los tres capítulos experimentales a fin de formular un nuevo modelo neurocognitivo de lenguaje. Este modelo también se compone de postulados e ideas provenientes de los modelos de Hickok (2022), Kotz (2007) y Catani y Bambini (2014). Se debatieron las ventajas y limitaciones del nuevo modelo, y su aplicación al mapeo cerebral prequirúrgico. El objetivo fue demostrar la importancia de una evaluación integral del lenguaje, no solo desde la neuropsicología clínica, sino también desde la neuroimagen, para predecir la conservación o el daño de dominios cognitivos como resultado de intervenciones quirúrgicas. Además, se discutieron los fenómenos de reorganización y plasticidad cerebral en la ELT refractaria en base a los indicios observados en las neuroimágenes.

Evaluación de tres funciones del lenguaje en epilepsia

El conjunto de los experimentos presentados permitió evaluar a pacientes con ELT resistente a la medicación, y diseñar pruebas que complementen la evaluación clínica de lenguaje. El foco de las nuevas pruebas es su adecuación al *setting* de fMRI para elucidar los correlatos neurales del lenguaje (De Witte et al., 2015; Rofes & Miceli, 2014).

En el primer experimento se abordó la prosodia emocional, una subfunción del lenguaje elemental, compartida incluso con algunos mamíferos para una correcta comunicación oral. Su alteración impacta negativamente en las interacciones sociales (Ross, 1981). Su localización representó un gran conflicto a lo largo de los años a causa de su característica suprasegmental ya que las operacionalizaciones disimiles del constructo, llevaron a resultados dispares. En los resultados de la presente tesis, se corroboraron patrones de activación cerebral similares a los reportados en otros estudios, como la activación de la CTSD (Mitchell & Ross, 2008; Schirmer & Kotz, 2006), que fueron comunes entre los CTRL y los ELTI. En consecuencia, se infiere que la CTSD del hemisferio derecho desempeña un rol central en el procesamiento de la prosodia. Por su parte, las activaciones que presentaban los pacientes con ELTD, se caracterizaban por ser contralaterales y ubicarse en áreas no homotópicas. Dado que los pacientes con ELTD podían realizar la tarea con un desempeño similar a los otros grupos, fue posible inferir reorganización de prosodia en áreas de la CTSD. Se estima que las funciones se reorganizan en áreas homotópicas del hemisferio opuesto debido a las conexiones callosas (Sammler et al., 2010).

Detectar un fenómeno de reorganización cerebral mediante técnicas conductuales es central para el mapeo prequirúrgico. Por ese motivo, en el segundo experimento se presentaron los resultados de una tarea conductual realizada previamente al mapeo en fMRI prequirúrgico con la finalidad de inferir la lateralización del lenguaje. La evaluación de la dominancia hemisférica para procesar el lenguaje semántico/lexical es rutinariamente incluida en las evaluaciones neurológicas (Ocklenburg & Güntürkün, 2024). La particularidad del segundo experimento radica en la implementación de un método independiente a la barrera del idioma, rápido de aplicar y objetivo. La TDLT, además de registrar la precisión, también permite registrar los tiempos de reacción para obtener información relevante y poco utilizada en la clínica. Los CTRL y los pacientes con ELTD presentaron la lateralización típica del procesamiento lexical (“HVD-

hemisferio izquierdo”), que a su vez se correlacionaba con su dominancia manual y uso de pies. A diferencia de los CTRL y los ELTD, no hubo diferencias significativas entre HVD y HVI en los ELTI, lo que da cuenta de un procesamiento del lenguaje atípico (más bilateral). Los resultados dan indicio de una reorganización cerebral en pacientes con ELTI, dado que fueron el único grupo que no presentaron la clásica relación “HVD-hemisferio izquierdo” lateralizado.

Finalmente, el tercer experimento evaluó la representación cerebral de la interpretación de EI. Es común que las evaluaciones de mapeo se enfoquen en el conocimiento formal del lenguaje (gramática, sintaxis, o semántica), como lo puede hacer una prueba de lectura, pero pocas veces se enfocan en el funcionamiento del lenguaje en un contexto social y cultural, a pesar de la relevancia de los elementos paralingüísticos en la comunicación cotidiana. Por ejemplo, quien dice “tardé un millón de años en la fila del banco”, informa mucho más que quien dice “tardé una hora con treinta minutos en la fila del banco”. A pesar de que la última frase sea literalmente lo que el emisor vivió, el receptor del mensaje captará mejor al emisor (su estado emocional, la vivencia de lo narrado, etc.) con su expresión idiomática. El lenguaje pragmático es central para la comunicación, es un claro ejemplo de la relación entre lenguaje y cognición social, y se encuentra totalmente entrelazado con la conciencia de sí y de otros. En el experimento los tres grupos pudieron hacer la tarea exitosamente. No se hallaron diferencias en la precisión entre los grupos, aunque los pacientes con ELT presentaron activaciones más esparcidas, comparado con los CTRL. El análisis de CONN en fMRI reflejó mayor conectividad positiva en ELT – es decir, mayor probabilidad que al activarse un área, otras también lo hicieran – comparado con los CTRL, reflejando un fenómeno compensatorio. Es probable que el reclutamiento de zonas aledañas se haya reflejado en los TR, dado que demoraron más que los casos CTRL en responder ante los estímulos. Nuevamente, la función – más allá de su complejidad cognitiva – se preserva aun cuando hay daño en su correlato neural. Bajo ciertas circunstancias, otras estructuras pueden ser reclutadas para ejercer funciones no putativas. A partir de los resultados tomados de la literatura científica y de los presentes experimentos de esta tesis, se seleccionó un circuito limitado de áreas asociadas al lenguaje, con funciones estandarizadas bajo condiciones normales y alterada bajo la epilepsia.

Nuevo modelo cognitivo del procesamiento del lenguaje

La tesis central de Karl Wernicke resaltó la improbabilidad de la restricción del lenguaje en una única área, como en aquel entonces se preponderaba en el área de Broca (Wernicke, 1969). Actualmente, los modelos modulares de lenguaje fueron abandonados en la teoría (Tremblay & Dick, 2016), e incluso la clínica contemporánea utiliza modelos diferentes – por ejemplo, la enumeración de redes y zonas del lenguaje involucradas en la epilepsia que presentan Binding y colegas (2022). De todas formas, el conexionismo no logra explicar por completo la relación función-estructura, como se desarrolló en la introducción de los modelos contemporáneos que se focalizan en trectos (Catani & Bambini, 2014). Es esperable que una integración de estas dos perspectivas (modular y conexionista) sea una solución, al menos práctica, para poder arribar a consensos generales en un modelo de lenguaje.

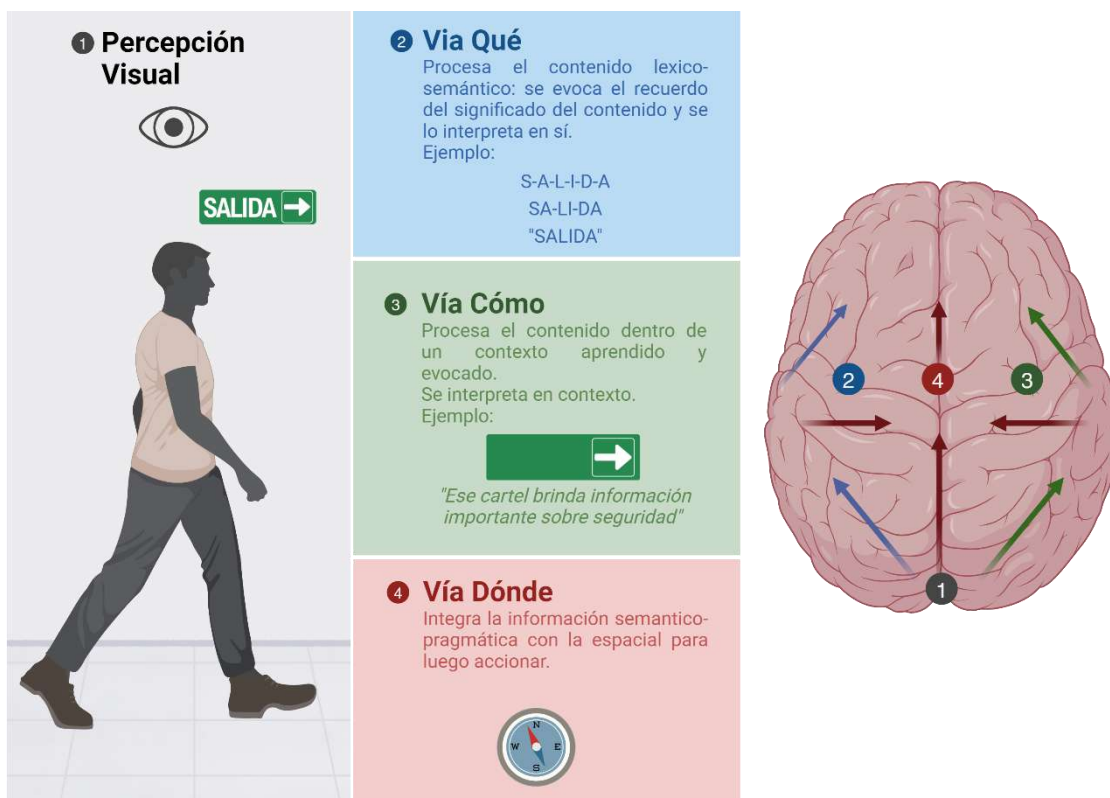
Este apartado toma los tres modelos presentados previamente (Catani & Bambini, 2014; Hickok, 2022; Kotz et al., 2006) para generar un nuevo modelo superador al de “Wernicke-Geschwind”, actualmente usado en la clínica neuropsicológica (Geschwind, 1970). El fin es brindar un modelo predictivo y de utilidad clínica para realizar un mapeo cerebral del lenguaje, y a fin de lograr ese modelo es necesario tener en cuenta las áreas de actividad cerebral, así como la conectividad funcional.

Vías del procesamiento “Qué”, “Dónde” y “Cómo”

Es posible ordenar la función del lenguaje en tres vías de divergencia de información (la vía del “Qué”, la del “Dónde” y la del “Cómo”) que, con el correr del procesamiento, comienzan a converger a partir de distintos tipos de interpretaciones. La vía “Qué” procesa el contenido semántico luego de la percepción visual o auditiva, y finaliza en la preparación para la ejecución del habla. Tras la percepción básica, la vía del “Dónde” ubica en un espacio físico lo percibido (ya sea visual o/y auditivo) y capta sensorialmente los objetos en un lugar determinado. Este modelo se basa en los estudios de Hickok y Poeppel (2007, 2015) ya descritos en la introducción, donde se disocia el procesamiento semántico-lexical del motor-fonológico. Además, la vía del “Donde” ha sido estudiada ampliamente por Ungerleider y Mishkin (1982) en un modelo de reconocimiento visual que aún está vigente, actualizado y complejizado (Rizzolatti &

Luppino, 2001). Por último, los estudios del lenguaje han permitido ir más allá del conocimiento de reglas y patrones lingüísticos para entender aquello que modela la comunicación (E. M. Aminoff et al., 2013; Bambini & Domaneschi, 2023; Catani & Bambini, 2014; Kotz & Paulmann, 2007; Mouga et al., 2022; Ravignani et al., 2018; Ross & Mesulam, 1979; Schirmer & Kotz, 2006). Los capítulos experimentales presentados en esta tesis (capítulo II y IV), ponen a prueba la vía del “Cómo”, ruta que permite comprender y utilizar el lenguaje en un contexto, asociando la información del mundo circundante con el contenido semántico (lenguaje formal) y generando una interpretación pragmática. Esta vía procesa la información desde la percepción hasta lograr la adecuada respuesta que el hablante debe dar en su contexto (ver figura V.1).

Figura V.1. Un ejemplo del modelo Qué, Dónde y Cómo en acción.



En el ejemplo (1) se percibe una escena visualmente. (2) La corteza temporal izquierda procesa el contenido lexical semántico, evocando el significado de la palabra “salida”. (3) Simultáneamente se procesa el contexto pragmático de la palabra. El contenido semántico se encuentra dentro de un marco contextual que siempre es interpretado; en el ejemplo el sujeto piensa “esa palabra está escrita como información de seguridad” y se reinterpreta el significado. (4) Se integra la representación interna para tomar una decisión sobre la acción, en este ejemplo sería la acción motora de irse. Las figuras fueron creadas con Biorender (<https://www.biorender.com/>).

Es posible fundamentar en detalle la vía del “Qué”, donde las áreas del lenguaje formal (fonológico, morfológico, semántico y sintáctico) captan la información diversificada, carente de integración y parcial, a través de canales de percepción visual y auditiva. La CTSI posterior recibe información sensorial relacionada con el lenguaje proveniente de A1/A2 izquierdo (con ventaja al escuchar voces) y derecho (Hugdahl, 1995). Luego de procesar lo percibido como información semántica, lo envía a la CTMI para procesar jerárquicamente la información sintáctica (Hickok, 2022).

Un proceso similar sucede en las vías visuales, donde las palabras son captadas primariamente en V1 y enviadas hacia V2 y V3. El procesamiento de la información también se desarrolla desde un nivel perceptivo más primario hacia las áreas de asociación más complejas (Messinger et al., 2005), con una ventaja del HVD (tal como se describió en el capítulo III). Las zonas más anteriores secuencialmente del procesamiento visual se conectan con la circunvolución angular izquierda, la cual coordina la información visual recibida para producir representaciones visuales de letras y palabras (Geschwind, 1970; Seghier, 2013). Además, la circunvolución angular se conecta con A1 y A2, convirtiendo los estímulos visuales en formas auditivas ajustadas a lo percibido visualmente e integrando la información lingüística (Bemis & Pylkkanen, 2013) para enviarla a través del fascículo arqueado a la *pars triangularis* y *pars opercularis* para una posterior respuesta. Además, la circunvolución fusiforme izquierda está implicada en la vía de procesamiento visual del lenguaje en el reconocimiento de palabras, como lo describieron Bendersky y colaboradores (2021), y tiene conexiones directas con la *pars triangularis*. Los resultados del capítulo IV replicaron este tramo de conectividad de la red cuando los participantes procesaban estímulos visuales literales. El conjunto de estos nodos forma parte de la vía de procesamiento basal, descrita por otros trabajos (Middlebrooks et al., 2017), y cuya lateralidad puede ser medianamente definida a través de una prueba de *screening* – tal como se realizó con la TDLT en el capítulo III.

Se puede comparar a este tipo de procesamiento lingüístico en el cerebro con modelos de lenguaje computacionales, entendiendo que el lenguaje es equivalente al pensamiento. Este posicionamiento histórico en la neurociencia (Turing, 1950) se mantienen en la actualidad (Y. Chang et al., 2024). A pesar de que el procesamiento lingüístico puede parecer un sistema que funciona con cierta independencia de otros dominios, requiere de otro conjunto de estructuras (pertenecientes a la vía del “Cómo”) para alcanzar el razonamiento lógico, comprender del mundo circundante, y plantearse objetivos (en el sentido de realizar acciones con el lenguaje).

Aquí entra en acción la vía del “Cómo”, permitiendo integrar los conocimientos del contexto para interpretar las situaciones sociales y alcanzar un correcto razonamiento sobre lo que el individuo percibe. Una de las primeras regiones que se activan en esta vía es la circunvolución angular derecha, la cual recibe información de V1 y V2/V3. La circunvolución angular derecha está implicada en la capacidad de hacer inferencias sobre sí mismo y sobre terceros como agentes, un tipo de procesamiento crítico en la Teoría de la Mente (Ho et al., 2022; Metternich et al., 2022; Seghier, 2013). La información que se procesa en la circunvolución angular se conecta con la CTSD, la cual se activa ante diversas tareas relacionadas al procesamiento social. Las regiones anteriores de la CTSD están relacionadas con el procesamiento de rostros y movimiento en la interacción (Deen et al., 2015), y las áreas más mediales a el procesamiento del tono de las voces y la prosodia emocional, como se delimitó en el estudio de fMRI del capítulo II. La circunvolución parahipocampal derecha procesa el contexto del contenido semántico, refiriendo a conceptos, personas, sonidos, tiempos, y emociones en situaciones de contexto específicas (E. M. Aminoff et al., 2013); en el capítulo IV la circunvolución parahipocampal derecha presentó un alto nivel de respuesta BOLD, tomando un rol central para procesar las metáforas. Además, en los CTRL, la región presentó una conectividad negativa: es decir, cuando el nodo se activaba, otros tendían a desactivarse. Finalmente, la *pars triangularis* y *pars opercularis* derechas se activan para la toma de decisiones relacionadas al contexto, y participan de la vía del “Cómo” a causa de la exigencia cognitiva implicada en las situaciones sociales. Por ejemplo, estas situaciones podrían requerir de una respuesta sarcástica (Uchiyama et al., 2006), o el uso de una EI, tal como se describió en el capítulo IV. La misma vía de procesamiento del “Cómo” accede a la información auditiva por A1/A2 con la particularidad de tener mayor sensibilidad ante los ritmos y la percepción de las emociones (como se desarrolló en el capítulo II de la prosodia emocional), la distinción de ritmos, música y tempo del discurso (Ravignani et al., 2018).

En el capítulo IV, durante la interpretación de EI y frases literales, se detectaron activaciones parietales (por ejemplo, de la circunvolución prefrontal) en los tres grupos ante los estímulos percibidos visualmente; estos resultados pueden vincularse con la vía de procesamiento del “Dónde”. La vía se basa en los trabajos de Mishkin y Ungerleider (1983, 1982), considerados un clásico en el estudio del procesamiento visual y la planificación motora. Los autores fueron pioneros en pensar la división de dos vías de procesamiento visuomotora: vía Dorsal y vía Ventral. La vía Dorsal se ocupa de la

percepción espacial del canal visual. De hecho, el sistema fue ampliado por Rizzolatti y Luppino (2001), quienes dividen la vía Dorsal en dos partes: una superior que controla los movimientos, y otra inferior, que se ocupa de la transformación visomotora. La vía Dorsal inferior (transformación visomotora) es clave en la ubicación del lenguaje en un contexto. Luego de que la información es procesada por la vía del “Qué”, la nueva información converge con la espacial de la vía “Dónde” (posiblemente por la circunvolución supramarginal), generando una inferencia respecto a cuán *affordance* (asequible) es la información captada (Osiurak et al., 2017). Según Gibson (2014), el entendimiento de cuán asequible sea un concepto no se relaciona con características visuales del objeto – cuestiones de forma, color, o sombra – sino con la oportunidad pragmática que dicho objeto puede brindar. Para ejemplificarlo, cuando un individuo percibe visualmente una taza, el *affordance* sería la inferencia sobre la posibilidad de tomar esa taza con algún fin concreto, como acercar las partes de su cuerpo hacia el objeto. Frecuentemente se piensa al *affordance* de la vía del “Dónde” únicamente relacionado con el vínculo entre sujeto-objeto, pero también se lo ha vinculado con la interacción social y el sentido de agencia que tiene un sujeto frente a otro sujeto (Le Besnerais et al., 2023), interaccionando con la vía del “Cómo”. Probablemente, los objetos percibidos se carguen de significado, recuperando información almacenada (ver ejemplo de figura V.1), y permitiendo realizar una interpretación ajustada al contexto.

Varios autores sostienen que existe un correlato auditivo similar al de las dos vías (dorsal y ventral) desarrollado por Mishkin (1983), quien hipotetiza que los estímulos auditivos también se procesan con una diferencia temporal distinguible, pero dicho modelo no ha sido demostrado por completo en humanos todavía (Arnal et al., 2015; Kuśmierk & Rauschecker, 2009). Finalmente, vale aclarar que no solo existen áreas corticales en la red neural de procesamiento de lenguaje; estructuras como el tálamo, los ganglios de la base, o el putamen procesan la información lingüística y funcionan como canales de retransmisión y asociación con información previa de la memoria y recuerdos emocionales (Kafkas et al., 2020). Un ejemplo de la participación de dichas áreas subcorticales se reflejó en los resultados del capítulo II, donde se detectó activación del putamen al percibir la prosodia emocional en las distintas muestras.

Muchas de las zonas del modelo se conectan por la corteza dada su proximidad (por ejemplo, V1 con V2 y V3, o CTS con A1), y otras a través de tractos subcorticales. Uno de los haces de fibras intrahemisféricos clásicos implicado en la integración del lenguaje es el fascículo arqueado (Catani, 2022; Catani & Thiebaut de Schotten, 2008;

Geschwind, 1970). Catani y Bambini (2014) subdividieron el tracto en segmentos para entender mejor sus funciones con el lenguaje (un segmento anterior, uno largo y uno posterior). Además, existen otros diez tractos que Catani (2022) clasifica de asociativos, los cuales son intrahemisféricos y dentro del modelo de las tres vías se consideran como canales de integración de la información procesada. Los tractos centrales en la conectividad interhemisférica son la comisura anterior, la comisura posterior y el cuerpo calloso; dichas redes han sido mencionadas en los capítulos II, III y IV como los posibles motivos de la reorganización en epilepsia. Dentro del modelo de las tres vías, la actividad de las redes interhemisféricas depende de la dificultad de la tarea – a mayor dificultad, mayor conectividad interhemisférica– y de la especificidad de la zona – áreas relacionadas exclusivamente con el lenguaje y no con la asociación tienden a segregarse– (Davis & Cabeza, 2015; Mbwana et al., 2021). Un tracto cuyo rol es central en el lenguaje y su conexión entre las tres vías es el fascículo frontal oblicuo, el cual conecta principalmente la circunvolución frontal inferior posterior con el área motora suplementaria. El tracto ha sido relacionado con la producción y fluidez verbal del lenguaje (Dick et al., 2014), y también se lo implica a elementos pragmáticos de la comunicación (Catani & Bambini, 2014; Catena Baudo et al., 2023). En la figura V.2 se ejemplifica la integración de las regiones mencionadas con los fascículos y las funciones relacionadas a estas estructuras.

Desde el ámbito de la neuropsicología, se plantea la posibilidad de implementar el modelo del lenguaje en un mapeo cerebral mediante fMRI, utilizando los paradigmas aplicados en los capítulos experimentales (Bendersky et al., 2021; Elizalde Acevedo et al., 2022; Hausmann et al., 2019). Esto implicaría desarrollar una batería neuropsicológica para el lenguaje en neuroimagen y complementar los resultados de conducta. Es crucial incluir en este proceso un mapa estructural adecuado a la población clínica evaluada, tal como lo hizo Vallejo-Azar y colaboradores (2024) en su estudio sobre asimetrías hemisféricas en una población sudamericana. Además, sería recomendable aplicar, validar y complementar las técnicas utilizadas en un grupo de pacientes con otra patología, como por ejemplo el accidente cerebrovascular, o evaluar al mismo grupo de pacientes después de una intervención quirúrgica.

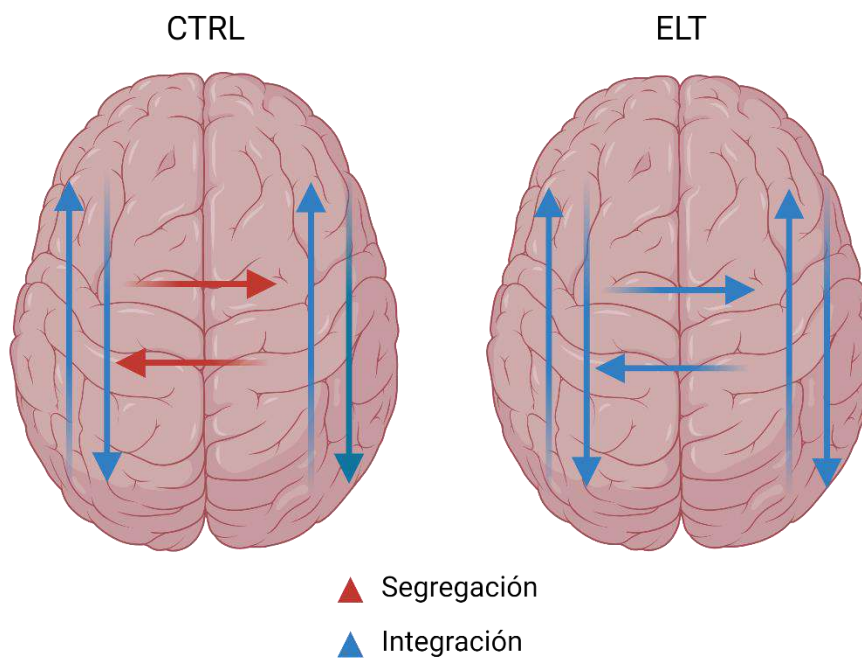
Reorganización en epilepsia

Los tres capítulos experimentales ilustran cómo la epilepsia focal en pacientes puede influir en la arquitectura de la red global del cerebro. Este fenómeno de plasticidad no es frecuente en otras patologías neurodegenerativas, como en trastornos neurocognitivos (Samson & Denos, 2022). Específicamente, el capítulo II demuestra que los pacientes con ELTD reclutaron áreas en el hemisferio izquierdo, contralaterales a las putativas para procesar la prosodia. En el capítulo III, los pacientes con ELTI utilizaron su HCV no dominante, el HVI, en una tarea lexical. Finalmente, el capítulo IV señaló cómo dos grupos con ELT, con foco tanto derecho como izquierdo, podrían llevar a cabo una tarea de lenguaje con elevada carga cognitiva, aun presentando alteración de zonas relacionadas con la vía del “Qué” y del “Cómo”. Las redes y los epicentros epileptógenos pueden superponerse con las redes y los nodos que subyacen a las funciones del lenguaje, alterándose de forma dinámica durante las crisis y también de manera permanente, lo que se conoce como fenómeno de plasticidad. Por dicho motivo, tanto la conectividad positiva exacerbada detectable en fMRI como los resultados observados en pruebas conductuales evidencian reorganización cerebral. Posiblemente, al estudiar casos refractarios, con una continua descarga sobre una misma red, el fenómeno de plasticidad haya sido aún más detectable.

La red asociativa e interhemisférica del lenguaje no solo facilita la preservación del dominio cognitivo, sino que podría predecir su reorganización cerebral. En los capítulos II y III se demostró que la reorganización de las subfunciones del lenguaje causada por la ELT es contralateral a la zona putativa de la función: de la CTSD a la CTSI en la prosodia y del HVD al HVI en el léxico. Esta característica posiblemente evidencia la naturaleza de los fenómenos plásticos de funciones del lenguaje, los cuales suelen ser interhemisféricos. Los tractos como el cuerpo caloso o la comisura anterior parecen ser clave para que las funciones cognitivas se preserven, ya que sus conexiones generan que los nodos transmitan interhemisféricamente el procesamiento de la información (Davis & Cabeza, 2015; Mbwana et al., 2021). Davis y Cabezas (2015) han descrito la conectividad funcional al evaluar controles en el procesamiento de tareas de lenguaje con distintos niveles de dificultad cognitiva. Los autores concluyen que la información interhemisférica suele procesarse de manera más segregada, mientras que la colaboración entre nodos se limita a ser una característica más intrahemisférica, que aumenta cuando las tareas cognitivas se vuelven más demandantes (Davis & Cabeza, 2015). Tal como se

explicó en el apartado del modelo, los tractos intrahemisféricos se caracterizan por ser más asociativos con la información que transmiten (sus conexiones refuerzan la activación de zonas dentro del mismo hemisferio), mientras que los interhemisféricos tienden a segregar más la información (sus conexiones envían información distinta a cada hemisferio) en condiciones de salud (Mbwana et al., 2008, 2021) (ver figura V.3).

Figura V.3. Comportamiento de las redes interhemisféricas entre pacientes con ELT y CTRL.



Los tractos dentro de un mismo hemisferio tienden a asociar la información que transportan, fortaleciendo la activación de áreas dentro del mismo hemisferio. Por otro lado, los tractos que conectan ambos hemisferios tienden a separar más la información, enviando datos distintos a cada hemisferio, al menos en condiciones de salud. En la ELT se observa una prevalencia de integración y colaboración entre los nodos cerebrales. Las figuras fueron creadas con Biorender (<https://www.biorender.com/>).

Otras patologías, además de la epilepsia, presentan el fenómeno de reorganización, donde las zonas homólogas del hemisferio contralateral se reclutan para suplir la función (Li et al., 2022; Martin et al., 2022). Por lo tanto, es posible inferir que la reorganización no se deba solo a las crisis epileptógenas, sino a los tractos que conectan los hemisferios temporales. El mismo patrón de reorganización del lenguaje formal fue detectado en casos de accidente cerebrovascular (Li et al., 2022).

Existe otro factor para tener en cuenta para que se genere un fenómeno de reorganización, la edad del paciente. La plasticidad está relacionada con el aprendizaje y con la etapa del desarrollo evolutivo de la función reorganizada. Incluso fuera de la patología, una mayor estimulación o un inicio temprano en la estimulación del lenguaje, aumenta la probabilidad de fenómenos de bilateralidad. Hausmann y colaboradores (2019) detectaron un mayor grado de bilateralidad en el procesamiento lexical en personas bilingües que adquirieron su segunda lengua en edades muy tempranas. Teniendo en cuenta los hallazgos de Hausmann y colaboradores (2019) y los resultados del capítulo III con el grupo de ELTI, podría considerarse que la adquisición temprana de una segunda lengua es un factor protector y propulsor de la reorganización de funciones del lenguaje. Berl y colaboradores (2014) recomiendan considerar la aparición temprana de las convulsiones, la destreza manual, e indagar la existencia de alguna malformación arteriovenosa para llevar a cabo un correcto mapeo cerebral. Según Martin (2022), la ventana de inicio de la patología suele ser más valorada que la patología neurológica a tratar sea un caso de epilepsia o un accidente cerebrovascular. Mientras que niños con accidentes cerebrovasculares perinatales desarrollan una red lingüística en el hemisferio derecho completamente bien formada, los adultos con afasia que se recuperan, normalmente reclutan débilmente regiones del hemisferio derecho y, conductualmente, su uso de lenguaje no regresa al estado previo de la función, es decir, mantienen sintomatología afásica (Martin et al., 2022).

En síntesis, existen diferentes factores (edad, funcionamiento premórbido, etiología de la lesión, entre otros) que conducen a una reorganización luego de una lesión cerebral. La hipótesis de esta tesis, en línea con otros trabajos (Binding et al., 2022; Li et al., 2022), sostiene que cuando la función depende de áreas de asociación, la reorganización es posible.

Conclusiones

La presente tesis destacó la importancia de una evaluación integral del lenguaje en pacientes con ELT, mediante de la combinación de técnicas conductuales y de fMRI. Los resultados obtenidos de tres experimentos revelaron patrones de activación cerebral distintos en pacientes con epilepsia en comparación con CTRL, señalando posibles alteraciones en la organización cerebral de la prosodia emocional, el procesamiento de EI y en la lateralización del lexicón. Estos hallazgos sugieren una reorganización y plasticidad cerebral en la epilepsia, proporcionando una comprensión más completa de la función neurocognitiva del lenguaje. A partir de estos resultados, se propuso un nuevo modelo neurocognitivo del lenguaje que integra elementos de modelos previos y reconoce la interacción entre diferentes áreas cerebrales en el procesamiento del lenguaje. Este modelo tiene implicaciones importantes para el tratamiento y la cirugía en pacientes con epilepsia.

Referencias

- Alba-Ferrara, L., & de Erausquin, G. A. (2013). What does anisotropy measure? Insights from increased and decreased anisotropy in selective fiber tracts in schizophrenia. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7(March), 1-5. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00009>
- Alba-Ferrara, L., Ellison, A., & Mitchell, R. L. C. (2012). Decoding emotional prosody: Resolving differences in functional neuroanatomy from fMRI and lesion studies using TMS. *Brain Stimulation*, 5(3), 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.004>
- Alba-Ferrara, L., Hausmann, M., Mitchell, R. L., & Weis, S. (2011). The Neural Correlates of Emotional Prosody Comprehension: Disentangling Simple from Complex Emotion. *PLoS ONE*, 6(12), e28701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028701>
- Alba-Ferrara, L., Kochen, S., & Hausmann, M. (2018). Emotional Prosody Processing in Epilepsy: Some Insights on Brain Reorganization. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12(March), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00092>
- Alba-Ferrara, L., Müller-Oehring, E. M., Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., & Schulte, T. (2016). Brain responses to emotional salience and reward in alcohol use disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 10(1), 136-146. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9374-8>
- Allegri, R. F., Mangone, C. A., Villavicencio, A. F., Rymberg, S., Taragano, F. E., & Baumann, D. (1997). Spanish Boston Naming Test norms. *Clinical Neuropsychologist*, 11(4), 416-420. <https://doi.org/10.1080/13854049708400471>
- Allone, C., Lo Buono, V., Corallo, F., Pisani, L. R., Pollicino, P., Bramanti, P., & Marino, S. (2017). Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. En *Journal of the Neurological Sciences* (Vol. 381, pp. 7-15). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.007>
- American Psychiatric Association. (2014). DSM-5. En *Manual Diagnostico y estadistico de los trastornos mentales(DSM 5)* (pp. 50-59).
- Aminoff, E. M., Kveraga, K., & Bar, M. (2013). The role of the parahippocampal cortex in cognition. En *Trends in Cognitive Sciences* (Vol. 17, Número 8, pp. 379-390). <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.06.009>
- Aminoff, M. J. (2022). *Victor Horsley*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781009071734>
- Amoretti, M. C., Lalumera, E., & Serpico, D. (2021). The DSM-5 introduction of the Social (Pragmatic) Communication Disorder as a new mental disorder: a philosophical review. En *History and Philosophy of the Life Sciences* (Vol. 43, Número 4). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s40656-021-00460-0>

- 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., & Schmahmann, J. D. (2020). The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome: a Task Force Paper. *The Cerebellum*, *19*(1), 102-125. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01068-8>
- Arnal, L. H., Flinker, A., Kleinschmidt, A., Giraud, A. L., & Poeppel, D. (2015). Human Screams Occupy a Privileged Niche in the Communication Soundscape. *Current Biology*, *25*(15), 2051-2056. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.06.043>
- Audrain, S., Barnett, A. J., & McAndrews, M. P. (2018). Language network measures at rest indicate individual differences in naming decline after anterior temporal lobe resection. *Human Brain Mapping*, *39*(11), 4404-4419. <https://doi.org/10.1002/hbm.24281>
- Baciu, M., & Perrone-Bertolotti, M. (2015). What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies. *Reviews in the Neurosciences*, *26*(3). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0074>
- Baciu, M. V., Watson, J. M., McDermott, K. B., Wetzel, R. D., Attarian, H., Moran, C. J., & Ojemann, J. G. (2003). Functional MRI reveals an interhemispheric dissociation of frontal and temporal language regions in a patient with focal epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *4*(6), 776-780. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.08.002>
- Balter, S., Lin, G., Leyden, K. M., Paul, B. M., & McDonald, C. R. (2019). Neuroimaging correlates of language network impairment and reorganization in temporal lobe epilepsy. En *Brain and Language* (Vol. 193, pp. 31-44). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.06.002>
- Bambini, V., Bertini, C., Schaeken, W., Stella, A., & Di Russo, F. (2016). Disentangling metaphor from context: An ERP study. *Frontiers in Psychology*, *7*(MAY). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00559>
- Bambini, V., & Domaneschi, F. (2023). Twenty years of experimental pragmatics. New advances in scalar implicature and metaphor processing. *Cognition*, 105708. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2023.105708>
- Bambini, V., Gentili, C., Ricciardi, E., Bertinetto, P. M., & Pietrini, P. (2011). Decomposing metaphor processing at the cognitive and neural level through functional magnetic resonance imaging. *Brain Research Bulletin*, *86*(3-4), 203-216. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.07.015>
- Bambini, V., Tonini, E., Ceccato, I., Lecce, S., Marocchini, E., & Cavallini, E. (2020). How to improve social communication in aging: Pragmatic and cognitive interventions. *Brain and Language*, *211*(November 2019), 104864. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2020.104864>
- Banse, R., & Scherer, K. R. (1996). Acoustic profiles in vocal emotion expression. *Journal of Personality and Social Psychology*, *70*(3), 614-636. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.70.3.614>

- Bauer, P. R., Reitsma, J. B., Houweling, B. M., Ferrier, C. H., & Ramsey, N. F. (2014). Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(5), 581-588. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305659>
- Baxter, R., Hastings, N., Law, A., & Glass, E. J. . (2008). Language lateralization across linguistic and national boundaries: the translingual lateralized lexical decision study. *Animal Genetics*, 39(5), 561-563.
- Beaumont, J. G. (1982). Studies with verbal stimuli. En J. G. Beaumont (Ed.), *Divided visualfield studies of cerebral organisation* (pp. 58-86). Academic Press.
- Beaumont, J. G. (1983). METHODS FOR STUDYING CEREBRAL HEMISPHERIC FUNCTION. En *Functions of the Right Cerebral Hemisphere* (pp. 113-146). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-773250-3.50009-7>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2006). *BDI II, second ed. Inventario de depresión de Beck*. Paidós.
- Bell, B. D., Hermann, B. P., Woodard, A. R., Jones, J. E., Rutecki, P. A., Sheth, R., Dow, C. C., & Seidenberg, M. (2001). Object naming and semantic knowledge in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology*, 15(4), 434-443. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.15.4.434>
- Bell, B., Hermann, B., Seidenberg, M., Davies, K., Cariski, D., Rosenbek, J., Woodard, A., Rutecki, P., & Bishop, M. (2002). Ipsilateral reorganization of language in early-onset left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 3(2), 158-164. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2002.0322>
- Bell, B., Lin, J. J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2011). The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. En *Nature Reviews Neurology* (Vol. 7, Número 3, pp. 154-164). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.3>
- Bemis, D. K., & Pylkkanen, L. (2013). Basic Linguistic Composition Recruits the Left Anterior Temporal Lobe and Left Angular Gyrus During Both Listening and Reading. *Cerebral Cortex*, 23(8), 1859-1873. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs170>
- Bendersky, M., Lomlomdjian, C., Abusamra, V., Elizalde Acevedo, B., Kochen, S., & Alba-Ferrara, L. (2021). Functional anatomy of idiomatic expressions. *Brain Topography*, 34(4), 489-503. <https://doi.org/10.1007/s10548-021-00843-3>
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P., & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676-685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
- Berl, M. M., Balsamo, L. M., Xu, B., Moore, E. N., Weinstein, S. L., Conry, J. A., Pearl, P. L., Sachs, B. C., Grandin, C. B., Frattali, C., Ritter, F. J., Sato, S., Theodore, W.

- H., & Gaillard, W. D. (2005). Seizure focus affects regional language networks assessed by fMRI. *Neurology*, *65*(10), 1604-1611. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000184502.06647.28>
- Berl, M. M., Zimmaro, L. A., Khan, O. I., Dustin, I., Ritzl, E., Duke, E. S., Sepeta, L. N., Sato, S., Theodore, W. H., & Gaillard, W. D. (2014). Characterization of atypical language activation patterns in focal epilepsy. *Annals of Neurology*, *75*(1), 33-42. <https://doi.org/10.1002/ana.24015>
- Besag, F. M. C., & Vasey, M. J. (2021). Neurocognitive Effects of Antiseizure Medications in Children and Adolescents with Epilepsy. En *Pediatric Drugs* (Vol. 23, Número 3, pp. 253-286). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00448-0>
- Binder, J. R., Gross, W. L., Allendorfer, J. B., Bonilha, L., Chapin, J., Edwards, J. C., Grabowski, T. J., Langfitt, J. T., Loring, D. W., Lowe, M. J., Koenig, K., Morgan, P. S., Ojemann, J. G., Rorden, C., Szaflarski, J. P., Tivarus, M. E., & Weaver, K. E. (2011). Mapping anterior temporal lobe language areas with fMRI: A multicenter normative study. *NeuroImage*, *54*(2), 1465-1475. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.048>
- Binding, L. P., Dasgupta, D., Giampiccolo, D., Duncan, J. S., & Vos, S. B. (2022). Structure and function of language networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *63*(5), 1025-1040. <https://doi.org/10.1111/epi.17204>
- Bishop, D. V. M., & Baird, G. (2001). Parent and teacher report of pragmatic aspects of communication: Use of the Children's Communication Checklist in a clinical setting. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *43*(12), 809-818. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2001.tb00168.x>
- Bobrow, S. A., & Bell, S. M. (1973). On catching on to idiomatic expressions. *Memory & Cognition*, *1*(3), 343-346. <https://doi.org/10.3758/BF03198118>
- Bonelli, S. B., Thompson, P. J., Yogarajah, M., Powell, R. H. W., Samson, R. S., McEvoy, A. W., Symms, M. R., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2013). Memory reorganization following anterior temporal lobe resection: a longitudinal functional MRI study. *Brain*, *136*(6), 1889-1900. <https://doi.org/10.1093/brain/awt105>
- Bonelli, S. B., Thompson, P. J., Yogarajah, M., Vollmar, C., Powell, R. H. W., Symms, M. R., McEvoy, A. W., Micallef, C., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2012). Imaging language networks before and after anterior temporal lobe resection: Results of a longitudinal fMRI study. *Epilepsia*, *53*(4), 639-650. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03433.x>
- Bonilha, L., Nesland, T., Martz, G. U., Joseph, J. E., Spampinato, M. V, Edwards, J. C., & Tabesh, A. (2012). Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *83*(9), 903-909. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302476>

- Bradshaw, A. R., Bishop, D. V. M., & Woodhead, Z. V. J. (2017). Methodological considerations in assessment of language lateralisation with fMRI: A systematic review. *PeerJ*, 2017(7). <https://doi.org/10.7717/peerj.3557>
- Brannen, J. H., Badie, B., Moritz, C. H., Quigley, M., Meyerand, M. E., & Haughton, V. M. (2001). Reliability of Functional MR Imaging with Word-Generation Tasks for Mapping Broca's Area. En *AJNR Am J Neuroradiol* (Vol. 22).
- Brázdil, M., Zákopčan, J., Kuba, R., Fanfrdlová, Z., & Rektor, I. (2003). Atypical hemispheric language dominance in left temporal lobe epilepsy as a result of the reorganization of language functions. *Epilepsy & Behavior*, 4(4), 414-419. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(03\)00119-7](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(03)00119-7)
- Brenlla, M. E., & Rodriguez, C. M. (2006). *Adaptación Argentina del Inventario de Depresión de Beck (BDI-II)*. *Inventario de depresión de Beck*. 11–37.
- Broca, P. (1865). Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, 6(1), 377-393. <https://doi.org/10.3406/bmsap.1865.9495>
- Brodie, M. J. (2010). Antiepileptic drug therapy the story so far. En *Seizure* (Vol. 19, Número 10, pp. 650-655). <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.027>
- Burin, D. I., Jorge, R. E., Arizaga, R. A., & Paulsen, J. S. (2000). Estimation of Premorbid Intelligence: The Word Accentuation Test - Buenos Aires Version. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(5), 677-685. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200010\)22:5;1-9;FT677](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200010)22:5;1-9;FT677)
- Busch, R. M., Frazier, T. W., Haggerty, K. A., & Kubu, C. S. (2005). Utility of the Boston Naming Test in Predicting Ultimate Side of Surgery in Patients with Medically Intractable Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 46(11), 1773-1779. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00300.x>
- Cacciari, C., & Glucksberg, S. (1994). Understanding figurative language. En M. A. Gernsbacher (Ed.), *Handbook of psycholinguistics* (pp. 447-477). Academic Press.
- Cacciari, C., & Tabossi, P. (2014). *Idioms* (C. Cacciari, P. Tabossi, & C. Cacciari, Eds.). Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9781315807133>
- Caplan, R. (2019). Epilepsy, language, and social skills. *Brain and Language*, 193(October 2015), 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.08.007>
- Castellucci, G. A., Kovach, C. K., Howard, M. A., Greenlee, J. D. W., & Long, M. A. (2022). A speech planning network for interactive language use. *Nature*, 602(7895), 117-122. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04270-z>
- Catani, M. (2022). The connectional anatomy of the temporal lobe. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 187, pp. 3-16). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823493-8.00001-8>
- Catani, M., & Bambini, V. (2014). A model for Social Communication And Language Evolution and Development (SCALED). *Current Opinion in Neurobiology*, 28, 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.07.018>

- Catani, M., & Budisavljević, S. (2014). Contribution of Diffusion Tractography to the Anatomy of Language. En *Diffusion MRI* (pp. 511-529). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396460-1.00022-6>
- Catani, M., & Dawson, M. S. (2017). Language Processing, Development and Evolution. En *Conn's Translational Neuroscience* (pp. 679-692). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802381-5.00049-X>
- Catani, M., Jones, D. K., & ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, 57(1), 8-16. <https://doi.org/10.1002/ana.20319>
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44(8), 1105-1132. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>
- Catena Baudo, M., Villamil, F., Paolinelli, P. S., Domenech, N. C., Cervio, A., Ferrara, L. A., & Bendersky, M. (2023). Frontal Aslant Tract and Its Role in Language: A Journey Through Tractographies and Dissections. *World Neurosurgery*, 173, e738-e747. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.02.145>
- Caverzasi, E., Papinutto, N., Amirbekian, B., Berger, M. S., & Henry, R. G. (2014). Q-ball of inferior fronto-occipital fasciculus and beyond. *PLoS ONE*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100274>
- Chahboun, S., Vulchanov, V., Saldaña, D., Eshuis, H., & Vulchanova, M. (2016). Can you play with fire and not hurt yourself? A comparative study in figurative language comprehension between individuals with and without autism spectrum disorder. *PLoS ONE*, 11(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168571>
- Chakrabarti, B., & Baron-Cohen, S. (2006). Empathizing: neurocognitive developmental mechanisms and individual differences. En *Progress in Brain Research* (Vol. 156, pp. 403-417). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)56022-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)56022-4)
- Chang, Y. H. A., Kemmotsu, N., Leyden, K. M., Kucukboyaci, N. E., Iragui, V. J., Tecoma, E. S., Kansal, L., Norman, M. A., Compton, R., Ehrlich, T. J., Uttarwar, V. S., Reyes, A., Paul, B. M., & McDonald, C. R. (2017). Multimodal imaging of language reorganization in patients with left temporal lobe epilepsy. *Brain and Language*, 170, 82-92. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.03.012>
- Chang, Y., Wang, X., Wang, J., Wu, Y., Yang, L., Zhu, K., Chen, H., Yi, X., Wang, C., Wang, Y., Ye, W., Zhang, Y., Chang, Y., Yu, P. S., Yang, Q., & Xie, X. (2024). A Survey on Evaluation of Large Language Models. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, 15(3), 1-45. <https://doi.org/10.1145/3641289>
- Cheang, H. S., & Pell, M. D. (2006). A study of humour and communicative intention following right hemisphere stroke. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 20(6), 447-462. <https://doi.org/10.1080/02699200500135684>
- Corina, D. P., Gibson, E. K., Martin, R., Poliakov, A., Brinkley, J., & Ojemann, G. A. (2005). Dissociation of action and object naming: Evidence from cortical stimulation mapping. *Human Brain Mapping*, 24(1), 1-10. <https://doi.org/10.1002/hbm.20063>

- Coulson, S. (2007). A special role for the right hemisphere in metaphor comprehension?. ERP evidence from hemifield presentation. *Brain Research*, 1146(1), 128-145. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.008>
- Dabbs, K., Jones, J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2009). Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 15(4), 445-451. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.05.012>
- Damasio, H., Grabowski, T. J., Tranel, D., Hichwa, R. D., & Damasio, A. R. (1996). *A neural basis for lexical retrieval Lexical retrieval in subjects with lesions.*
- Davies, K. G., Bell, B. D., Bush, A. J., Hermann, B. P., Curtis Dohan, F., & Jaap, A. S. (1998). Naming Decline After Left Anterior Temporal Lobectomy Correlates with Pathological Status of Resected Hippocampus. *Epilepsia*, 39(4), 407-419. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01393.x>
- Davis, S. W., & Cabeza, R. (2015). Cross-hemispheric collaboration and segregation associated with task difficulty as revealed by structural and functional connectivity. *Journal of Neuroscience*, 35(21), 8191-8200. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0464-15.2015>
- De Witte, E., & Mariën, P. (2013). The neurolinguistic approach to awake surgery reviewed. En *Clinical Neurology and Neurosurgery* (Vol. 115, Número 2, pp. 127-145). <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.09.015>
- De Witte, E., Satoer, D., Robert, E., Colle, H., Verheyen, S., Visch-Brink, E., & Mariën, P. (2015). The Dutch Linguistic Intraoperative Protocol: A valid linguistic approach to awake brain surgery. *Brain and Language*, 140, 35-48. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.10.011>
- Deen, B., Koldewyn, K., Kanwisher, N., & Saxe, R. (2015). Functional organization of social perception and cognition in the superior temporal sulcus. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4596-4609. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv111>
- Del Ser, T., González-Montalvo, J. I., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villapalos, C., & 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>
- Dick, A. S., Bernal, B., & Tremblay, P. (2014). The language connectome: New pathways, new concepts. *Neuroscientist*, 20(5), 453-467. <https://doi.org/10.1177/1073858413513502>
- Dick, A. S., & Small, S. L. (2015). Structural and Functional Components of Brain Networks for Language. En *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 2, pp. 653-659). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00061-0>
- Duchowny, M., Jayakar, P., Harvey, A. S., Resnick, T., Alvarez, L., Dean, P., & Levin, B. (1996). Language cortex representation: Effects of developmental versus acquired pathology. *Annals of Neurology*, 40(1), 31-38. <https://doi.org/10.1002/ana.410400108>

- Elias, L. J., Bryden, M. P., & Bulman-Fleming, M. B. (1998). Footedness is a better predictor than is handedness of emotional lateralization. *Neuropsychologia*, *36*(1), 37-43. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(97\)00107-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00107-3)
- Elizalde Acevedo, B., Olano, M. A., Bendersky, M., Kochen, S., Agüero Vera, V., Chambeaud, N., Gargiulo, M., Sabatte, J., Gargiulo, Á., & Alba-Ferrara, L. (2022). Brain mapping of emotional prosody in patients with drug-resistant temporal epilepsy: An indicator of plasticity. *Cortex*, *153*, 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.04.014>
- Enatsu, R., Kanno, A., Ookawa, S., Ochi, S., Ishiai, S., Nagamine, T., & Mikuni, N. (2017). Distribution and Network of Basal Temporal Language Areas: A Study of the Combination of Electric Cortical Stimulation and Diffusion Tensor Imaging. *World Neurosurgery*, *106*, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.116>
- Engel, J. (1996). Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *26*(1), 141-150. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(96\)00043-5](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(96)00043-5)
- Engel, J. (1998). Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: A case for early surgical intervention. *Neurology*, *51*(5), 1243-1244. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.5.1243>
- Ethofer, T., Anders, S., Erb, M., Herbert, C., Wiethoff, S., Kissler, J., Grodd, W., & Wildgruber, D. (2006). Cerebral pathways in processing of affective prosody: A dynamic causal modeling study. *NeuroImage*, *30*(2), 580-587. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.059>
- Feldman, D. E. (2009). Developmental Synaptic Plasticity: LTP, LTD, and Synapse Formation and Elimination. En *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 495-501). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00348-X>
- Ferré, P., Fonseca, R. P., Ska, B., & Joannette, Y. (2012). Communicative Clusters after a Right-Hemisphere Stroke: Are There Universal Clinical Profiles? *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, *64*(4), 199-207. <https://doi.org/10.1159/000340017>
- First, M., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1999). *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV: SCID-I*. Masson.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Flinker, A., Korzeniewska, A., Shestyuk, A. Y., Franszczuk, P. J., Dronkers, N. F., Knight, R. T., & Crone, N. E. (2015). Redefining the role of Broca's area in speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(9), 2871-2875. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414491112>
- Fodor, J. A. (1983). *The Modularity of Mind*. The MIT Press.

- Fodor, J. A., & Pylyshyn, Z. W. (1988). Connectionism and cognitive architecture: A critical analysis. *Cognition*, 28(1-2), 3-71. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(88\)90031-5](https://doi.org/10.1016/0010-0277(88)90031-5)
- Fowler, H. L., Baker, G. A., Tipples, J., Hare, D. J., Keller, S., Chadwick, D. W., & Young, A. W. (2006). Recognition of emotion with temporal lobe epilepsy and asymmetrical amygdala damage. *Epilepsy & Behavior*, 9(1), 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.04.013>
- Friederici, A. D., & Alter, K. (2004). Lateralization of auditory language functions: A dynamic dual pathway model. *Brain and Language*, 89(2), 267-276. [https://doi.org/10.1016/S0093-934X\(03\)00351-1](https://doi.org/10.1016/S0093-934X(03)00351-1)
- Friston, K. J., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., & Penny William. (2007). *Statistical Parametric Mapping*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-372560-8.X5000-1>
- Friston, K. J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M. D., & Turner, R. (1998). Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses. *NeuroImage*, 7(1), 30-40. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0306>
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *NeuroImage*, 2(1), 45-53. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1007>
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. -P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4), 189-210. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020402>
- Frühholz, S., Ceravolo, L., & Grandjean, D. (2012). Specific Brain Networks during Explicit and Implicit Decoding of Emotional Prosody. *Cerebral Cortex*, 22(5), 1107-1117. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr184>
- Frühholz, S., Gschwind, M., & Grandjean, D. (2015). Bilateral dorsal and ventral fiber pathways for the processing of affective prosody identified by probabilistic fiber tracking. *NeuroImage*, 109, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.016>
- Gaillard, W. D., Balsamo, L., Xu, B., McKinney, C., Papero, P. H., Weinstein, S., Conry, J., Pearl, P. L., Sachs, B., Sato, S., Vezina, L. G., Frattali, C., & Theodore, W. H. (2004). fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology*, 63(8), 1403-1408. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000141852.65175.A7>
- Gaillard, W. D., & Berl, M. M. (2012). Functional magnetic resonance imaging: Functional mapping. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 107, pp. 387-398). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00024-0>
- Gastaut, H. (1973). *Dictionary of Epilepsy*. Word Health Organization.

- Gazzaniga, M. S. (2000). Cerebral specialization and interhemispheric communication: Does the corpus callosum enable the human condition? *Brain*, *123*(7), 1293-1326. <https://doi.org/10.1093/brain/123.7.1293>
- Geranmayeh, F., Wise, R. J. S., Mehta, A., & Leech, R. (2014). Overlapping networks engaged during spoken language production and its cognitive control. *Journal of Neuroscience*, *34*(26), 8728-8740. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0428-14.2014>
- Geschwind, N. (1970). The Organization of Language and the Brain. *Science*, *170*(3961), 940-944. <https://doi.org/10.1126/science.170.3961.940>
- Gibson, J. J. (2014). *The Ecological Approach to Visual Perception*. Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9781315740218>
- Goddard, G. V. (1967). Development of Epileptic Seizures through Brain Stimulation at Low Intensity. *Nature*, *214*(5092), 1020-1021. <https://doi.org/10.1038/2141020a0>
- Goldmann, R. E., & Golby, A. J. (2005). Atypical language representation in epilepsy: Implications for injury-induced reorganization of brain function. En *Epilepsy and Behavior* (Vol. 6, Número 4, pp. 473-487). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.03.012>
- Guillén-Riquelmeé, A., & Buela-Casal, G. (2011). Actualización psicométrica y funcionamiento diferencial de los items en el State Trait Anxiety Inventory (STAI). *Psicothema*, *23*(3), 510-515. <http://0-search.ebscohost.com/library.ucc.ie/login.aspx?direct=true&db=psych&AN=2011-15648-025&site=ehost-live%5Cnagr@ugr.es>
- Hamberger, M. J. (2007). Cortical language mapping in epilepsy: A critical review. *Neuropsychology Review*, *17*(4), 477-489. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9046-6>
- Hamberger, M. J. (2015). Object naming in epilepsy and epilepsy surgery. *Epilepsy and Behavior*, *46*, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.019>
- Hamberger, M. J., & Cole, J. (2011). Language Organization and Reorganization in Epilepsy. *Neuropsychology Review*, *21*(3), 240-251. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9180-z>
- Hausmann, M., Brysbaert, M., van der Haegen, L., Lewald, J., Specht, K., Hirnstein, M., Willemin, J., Barton, J., Buchilly, D., Chmetz, F., Roch, M., Brederoo, S., Dael, N., & Mohr, C. (2019). Language lateralisation measured across linguistic and national boundaries. *Cortex*, *111*, 134-147. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.10.020>
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior* (McGill University).
- Helmstaedter, C., Grunwald, Th., Lehnertz, K., Gleißner, U., & Elger, C. E. (1997). Differential Involvement of Left Temporolateral and Temporomesial Structures in Verbal Declarative Learning and Memory: Evidence from Temporal Lobe

- Epilepsy. *Brain and Cognition*, 35(1), 110-131.
<https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0930>
- Herbet, G., Zemmoura, I., & Duffau, H. (2018). Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses. *Frontiers in Neuroanatomy*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00077>
- Hermann, B. P., Bell, B., Seidenberg, M., & Woodard, A. (2001a). Learning Disabilities and Language Function in Epilepsy. *Epilepsia*, 42, 21-23.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.00507.x>
- Hermann, B. P., Bell, B., Seidenberg, M., & Woodard, A. (2001b). Learning disabilities and language function in epilepsy. *Epilepsia*, 42(SUPPL. 1), 21-23.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.00507.x>
- Hickok, G. (2022). The dual stream model of speech and language processing. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 185, pp. 57-69). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823384-9.00003-7>
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 393-402. <https://doi.org/10.1038/nrn2113>
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2015). *Neural basis of speech perception* (pp. 149-160).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62630-1.00008-1>
- Hipócrates. (2000). *Tratados Hipocráticos*. Editorial Gredos, S. A.
- Ho, M. K., Saxe, R., & Cushman, F. (2022). Planning with Theory of Mind. *Trends in Cognitive Sciences*, 26(11), 959-971. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.08.003>
- Hugdahl, K. (1995). Dichotic listening: Probing temporal lobe functional integrity. En R. J. Davidson & K. Hugdahl (Eds.), *Brain asymmetry* (pp. 123—156). The MIT Press.
- Hunter, Z. R., & Brysbaert, M. (2008). Visual half-field experiments are a good measure of cerebral language dominance if used properly: Evidence from fMRI. *Neuropsychologia*, 46(1), 316-325.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.007>
- Husebye, E. S. N., Gilhus, N. E., Spigset, O., Daltveit, A. K., & Bjørk, M. H. (2020). Language impairment in children aged 5 and 8 years after antiepileptic drug exposure *in utero* – the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *European Journal of Neurology*, 27(4), 667-675. <https://doi.org/10.1111/ene.14140>
- Huttenlocher, P. R. (2009). *Neural Plasticity*. Harvard University Press.
<https://doi.org/10.2307/j.ctv1khdr07>
- Issa, N. P., Nunn, K. C., Wu, S., Haider, H. A., & Tao, J. X. (2023). Putative roles for homeostatic plasticity in epileptogenesis. *Epilepsia*, 64(3), 539-552.
<https://doi.org/10.1111/epi.17500>
- Ius, T., Angelini, E., Thiebaut de Schotten, M., Mandonnet, E., & Duffau, H. (2011). Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of

- functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a «minimal common brain». *NeuroImage*, 56(3), 992-1000.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.022>
- Jackson, J. H. (1880). On Right Or Left-Sided Spasm At The Onset Of Epileptic Paraxysms, And On Crude Sensation Warnings, And Elaborate Mental States. *Brain*, 3(2), 192-206. <https://doi.org/10.1093/brain/3.2.192>
- Jackson, J. H. (1888). On a particular variety of epilepsy («intellectual aura»), one case with symptoms of organic brain disease. *Brain*, 11(2), 179-207.
<https://doi.org/10.1093/brain/11.2.179>
- Jackson, J. H., & Coleman, W. S. (1898). Case Of Epilepsy With Tasting Movements And “Dreamy State”—Very Small Patch Of Softening In The Left Uncinate Gyrus. *Brain*, 21, 580–590. <https://doi.org/10.1093/brain/21.4.580>
- Janecek, J. K., Swanson, S. J., Sabsevitz, D. S., Hammeke, T. A., Raghavan, M., E. Rozman, M., & Binder, J. R. (2013). Language lateralization by fMRI and Wada testing in 229 patients with epilepsy: Rates and predictors of discordance. *Epilepsia*, 54(2), 314-322. <https://doi.org/10.1111/epi.12068>
- Janszky, J. (2003). Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain*, 126(9), 2043-2051.
<https://doi.org/10.1093/brain/awg193>
- Janszky, J., Mertens, M., Janszky, I., Ebner, A., & Woermann, F. G. (2006). Left-sided Interictal Epileptic Activity Induces Shift of Language Lateralization in Temporal Lobe Epilepsy: An fMRI Study. *Epilepsia*, 47(5), 921-927.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00514.x>
- Johns, C. L., Tooley, K. M., & Traxler, M. J. (2008). Discourse impairments following right hemisphere brain damage: A critical review. En *Linguistics and Language Compass* (Vol. 2, Número 6, pp. 1038-1062). Blackwell Publishing Inc.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-818X.2008.00094.x>
- Kaestner, E., Balachandra, A. R., Bahrami, N., Reyes, A., Lalani, S. J., Macari, A. C., Voets, N. L., Drane, D. L., Paul, B. M., Bonilha, L., & McDonald, C. R. (2020). The white matter connectome as an individualized biomarker of language impairment in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 25.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102125>
- Kafkas, A., Mayes, A. R., & Montaldi, D. (2020). Thalamic-Medial Temporal Lobe Connectivity Underpins Familiarity Memory. *Cerebral Cortex*, 30(6), 3827-3837.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhz345>
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). *Boston Naming Test* (2.^a ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Katz, A., Awad, I. A., Kongy, A. K., Chelune, G. J., Naugle, R. I., Wyllie, E., Beauchamp, G., & Lüders, H. (1989). Extent of Resection in Temporal Lobectomy for Epilepsy. II. Memory Changes and Neurologic Complications. *Epilepsia*, 30(6), 763-771. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05336.x>

- Keary, T. A., Frazier, T. W., Busch, R. M., Kubu, C. S., & Iampietro, M. (2007). Multivariate Neuropsychological Prediction of Seizure Lateralization in Temporal Epilepsy Surgical Cases. *Epilepsia*, *48*(8), 1438-1446. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01098.x>
- Kempler, D., Van Lancker, D., & Read, S. (1988). PROVERB AND IDIOM COMPREHENSION IN ALZHEIMER DISEASE. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *2*(1), 38-49. <https://doi.org/10.1097/00002093-198802010-00005>
- Kho, K. H., Indefrey, P., Hagoort, P., van Veelen, C. W. M., van Rijen, P. C., & Ramsey, N. F. (2008). Unimpaired sentence comprehension after anterior temporal cortex resection. *Neuropsychologia*, *46*(4), 1170-1178. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.014>
- Knecht, S., Flöel, A., Dräger, B., Breitenstein, C., Sommer, J., Henningsen, H., Ringelstein, E. B., & Pascual-Leone, A. (2002). Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nature Neuroscience*, *5*(7), 695-699. <https://doi.org/10.1038/nm868>
- Koch, K., Stegmaier, S., Schwarz, L., Erb, M., Reinl, M., Scheffler, K., Wildgruber, D., & Ethofer, T. (2018). Neural correlates of processing emotional prosody in unipolar depression. *Human Brain Mapping*, *39*(8), 3419-3427. <https://doi.org/10.1002/hbm.24185>
- Kotz, S. A., Meyer, M., Alter, K., Besson, M., von Cramon, D. Y., & Friederici, A. D. (2003). On the lateralization of emotional prosody: An event-related functional MR investigation. *Brain and Language*, *86*(3), 366-376. [https://doi.org/10.1016/S0093-934X\(02\)00532-1](https://doi.org/10.1016/S0093-934X(02)00532-1)
- Kotz, S. A., Meyer, M., & Paulmann, S. (2006). Lateralization of emotional prosody in the brain: an overview and synopsis on the impact of study design. En *Progress in Brain Research* (Vol. 156, Número 1992, pp. 285-294). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)56015-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)56015-7)
- Kotz, S. A., & Paulmann, S. (2007). When emotional prosody and semantics dance cheek to cheek: ERP evidence. *Brain Research*, *1151*(1), 107-118. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.03.015>
- Kuśmierk, P., & Rauschecker, J. P. (2009). Functional specialization of medial auditory belt cortex in the alert rhesus monkey. *Journal of Neurophysiology*, *102*(3), 1606-1622. <https://doi.org/10.1152/jn.00167.2009>
- Labos, E., Trojanowski, S., Del Rio, M., Zabala, K., & Renato, A. (2013). Perfiles de fluencia verbal en Argentina. Caracterización y normas en tiempo extendido. *Neurología Argentina*, *5*(2), 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.04.005>
- Langfitt, J. T., & Rausch, R. (1996). Word-Finding Deficits Persist After Left Anterotemporal Lobectomy. *Archives of Neurology*, *53*(1), 72-76. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550010090021>

- Laufs, H., Rodionov, R., Thornton, R., Duncan, J. S., Lemieux, L., & Tagliazucchi, E. (2014). Altered fMRI connectivity dynamics in temporal lobe epilepsy might explain seizure semiology. *Frontiers in Neurology*, *5*(SEP). <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00175>
- Laurent, A., Arzimanoglou, A., Panagiotakaki, E., Sfaello, I., Kahane, P., Ryvlin, P., Hirsch, E., & de Schonon, S. (2014). Visual and auditory socio-cognitive perception in unilateral temporal lobe epilepsy in children and adolescents: a prospective controlled study. *Epileptic Disorders*, *16*(4), 456-470. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0716>
- Le Besnerais, A., Prigent, E., & Grynszpan, O. (2023). Agency and social affordance shape visual perception. *Cognition*, *233*. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2022.105361>
- Lee, G. P. (2010). *Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery*. Oxford University Press, Inc. www.oup.com
- Lee, M. C., Zambreanu, L., Menon, D. K., & Tracey, I. (2008). Identifying brain activity specifically related to the maintenance and perceptual consequence of central sensitization in humans. *Journal of Neuroscience*, *28*(45), 11642-11649. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2638-08.2008>
- Leitman. (2010). "It's not what you say, but how you say it": a reciprocal temporo-frontal network for affective prosody. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*(February), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00019>
- Leyden, K. M., Kucukboyaci, N. E., Puckett, O. K., Lee, D., Loi, R. Q., Paul, B., & McDonald, C. R. (2015). What does diffusion tensor imaging (DTI) tell us about cognitive networks in temporal lobe epilepsy? *Quantitative imaging in medicine and surgery*, *5*(2), 247-263. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.02.01>
- Li, R., Mukadam, N., & Kiran, S. (2022). Functional MRI evidence for reorganization of language networks after stroke. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 185, pp. 131-150). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823384-9.00007-4>
- Lomlomdjan, C., Múnera, C. P., Low, D. M., Terpiluk, V., Solís, P., Abusamra, V., & Kochen, S. (2017). The right hemisphere's contribution to discourse processing: A study in temporal lobe epilepsy. *Brain and Language*, *171*, 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.04.001>
- Lüders, H., Lesser, R. P., Hahn, J., Dinner, D. S., Morris, H. H., Wyllie, E., & Godoy, J. (1991). Basal temporal language area. *Brain*, *114*(2), 743-754. <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.743>
- Lund, T. E., Nørgaard, M. D., Rostrup, E., Rowe, J. B., & Paulson, O. B. (2005). Motion or activity: Their role in intra- and inter-subject variation in fMRI. *NeuroImage*, *26*(3), 960-964. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.021>
- Martin, K. C., Ketchabaw, W. T., & Turkeltaub, P. E. (2022). Plasticity of the language system in children and adults. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 184, pp. 397-414). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819410-2.00021-7>

- Martín-Monzón, I., Rivero Ballagas, Y., & Arias-Sánchez, S. (2022). Language mapping: A systematic review of protocols that evaluate linguistic functions in awake surgery. *Applied Neuropsychology: Adult*, 29(4), 845-854. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1776287>
- Mbwana, J. S., Berl, M. M., Ritzl, E. K., Rosenberger, L., Mayo, J., Weinstein, S., Conry, J. A., Pearl, P. L., Shamim, S., Moore, E. N., Sato, S., Vezina, L. G., Theodore, W. H., & Gaillard, W. D. (2008). Limitations to plasticity of language network reorganization in localization related epilepsy. *Brain*, 132(2), 347-356. <https://doi.org/10.1093/brain/awn329>
- Mbwana, J. S., You, X., Ailion, A., Fanto, E. J., Krishnamurthy, M., Sepeta, L. N., Newport, E. L., Vaidya, C. J., Berl, M. M., & Gaillard, W. D. (2021). Functional connectivity hemispheric contrast (FC-HC): A new metric for language mapping. *NeuroImage: Clinical*, 30. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102598>
- Mcclelland, J. L., Rumelhart, D. E., & Hinton, G. E. (1986). The Appeal of Parallel Distributed Processing. En *Parallel Distributed Processing*. The MIT Press. <https://doi.org/10.7551/mitpress/5236.003.0004>
- Messinger, A., Squire, L. R., Zola, S. M., & Albright, T. D. (2005). Neural correlates of knowledge: Stable representation of stimulus associations across variations in behavioral performance. *Neuron*, 48(2), 359-371. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.08.035>
- Mesulam, M. M., Thompson, C. K., Weintraub, S., & Rogalski, E. J. (2015). The Wernicke conundrum and the anatomy of language comprehension in primary progressive aphasia. *Brain*, 138(8), 2423-2437. <https://doi.org/10.1093/brain/awv154>
- Metternich, B., Wagner, K., Geiger, M. J., Schulze-Bonhage, A., Hirsch, M., & Schönenberg, M. (2022). Affective Empathy, Theory of Mind and Social Functioning in Patients With Focal Epilepsy. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.887411>
- Middlebrooks, E. H., Yagmurlu, K., Szaflarski, J. P., Rahman, M., & Bozkurt, B. (2017). A contemporary framework of language processing in the human brain in the context of preoperative and intraoperative language mapping. *Neuroradiology*, 59(1), 69-87. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1772-0>
- Milesi, V., Cekic, S., Péron, J., Frühholz, S., Cristinzio, C., Seeck, M., & Grandjean, D. (2014). Multimodal emotion perception after anterior temporal lobectomy (ATL). *Frontiers in human neuroscience*, 8(May), 275. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00275>
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6(C), 414-417. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90190-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90190-X)
- Mitchell, R. L. C., & Ross, E. D. (2008). fMRI evidence for the effect of verbal complexity on lateralisation of the neural response associated with decoding

- prosodic emotion. *Neuropsychologia*, 46(12), 2880-2887.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.05.024>
- Möddel, G., Lineweaver, T., Schuele, S. U., Reinholz, J., & Loddenkemper, T. (2009). Atypical language lateralization in epilepsy patients. *Epilepsia*, 50(6), 1505-1516.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.02000.x>
- Moshé, S. L., Perucca, E., Ryvlin, P., & Tomson, T. (2015). Epilepsy: new advances. *The Lancet*, 385(9971), 884-898. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60456-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60456-6)
- Mouga, S., Duarte, I. C., Café, C., Sousa, D., Duque, F., Oliveira, G., & Castelo-Branco, M. (2022). Parahippocampal deactivation and hyperactivation of central executive, saliency and social cognition networks in autism spectrum disorder. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 14(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09417-1>
- Muhlhofer, W., Tan, Y. L., Mueller, S. G., & Knowlton, R. (2017). MRI-negative temporal lobe epilepsy—What do we know? En *Epilepsia* (Vol. 58, Número 5, pp. 727-742). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/epi.13699>
- Neudorf, J., Kress, S., Gould, L., Gibb, K., Mickleborough, M., & Borowsky, R. (2020). Language lateralization differences between left and right temporal lobe epilepsy as measured by overt word reading fMRI activation and DTI structural connectivity. *Epilepsy and Behavior*, 112.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107467>
- Nieto-Castanon, A. (2020). Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN. En *Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN*. Hilbert Press.
<https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2207.6598>
- Nozaradan, S., Schwartze, M., Obermeier, C., & Kotz, S. A. (2017). Specific contributions of basal ganglia and cerebellum to the neural tracking of rhythm. *Cortex*, 95, 156-168. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.08.015>
- Ocklenburg, S., & Güntürkün, O. (2024). Handedness and other behavioral asymmetries. En *The Lateralized Brain* (pp. 167-210). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99737-9.00012-4>
- Ojemann, G. A. (1983). Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. *Behavioral and Brain Sciences*, 6(2), 189-206.
<https://doi.org/10.1017/S0140525X00015491>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Osiurak, F., Rossetti, Y., & Badets, A. (2017). What is an affordance? 40 years later. En *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 77, pp. 403-417). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.014>

- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2004). *The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy*.
- Papagno, C., & Caporali, A. (2007). Testing idiom comprehension in aphasic patients: The effects of task and idiom type. *Brain and Language, 100*(2), 208-220. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2006.01.002>
- Papagno, C., Oliveri, M., & Romero, L. (2002). Neural Correlates of Idiom Comprehension. *Cortex, 38*(5), 895-898. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70065-0](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70065-0)
- Parsons, M. W., & Hammeke, T. A. (2014). *Clinical Neuropsychology*. American Psychological Association.
- Pasquini, L., Di Napoli, A., Rossi-Espagnet, M. C., Visconti, E., Napolitano, A., Romano, A., Bozzao, A., Peck, K. K., & Holodny, A. I. (2022). Understanding Language Reorganization With Neuroimaging: How Language Adapts to Different Focal Lesions and Insights Into Clinical Applications. *Frontiers in Human Neuroscience, 16*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.747215>
- Patarraia, E., Simos, P. G., Castillo, E. M., Billingsley-Marshall, R. L., McGregor, A. L., Breier, J. I., Sarkari, S., & Papanicolaou, A. C. (2004). Reorganization of language-specific cortex in patients with lesions or mesial temporal epilepsy. *Neurology, 63*(10), 1825-1832. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000144180.85779.9A>
- Paul, L. K., Van Lancker-Sidtis, D., Schieffer, B., Dietrich, R., & Brown, W. S. (2003). Communicative deficits in agenesis of the corpus callosum: Nonliteral language and affective prosody. *Brain and Language, 85*(2), 313-324. [https://doi.org/10.1016/S0093-934X\(03\)00062-2](https://doi.org/10.1016/S0093-934X(03)00062-2)
- Paulmann, S., Pell, M. D., & Kotz, S. A. (2008). Functional contributions of the basal ganglia to emotional prosody: Evidence from ERPs. *Brain Research, 1217*, 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.04.032>
- Pell, M. D., & Leonard, C. L. (2003). Processing emotional tone from speech in Parkinson's disease: A role for the basal ganglia. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 3*(4), 275-288. <https://doi.org/10.3758/CABN.3.4.275>
- Penfield, W. (1957). Thoughts on the Function of the Temporal Cortex. *Neurosurgery, 4*(Supplement 1), 21-33. https://doi.org/10.1093/neurosurgery/4.CN_suppl_1.21
- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). SOMATIC MOTOR AND SENSORY REPRESENTATION IN THE CEREBRAL CORTEX OF MAN AS STUDIED BY ELECTRICAL STIMULATION. *Brain, 60*(4), 389-443. <https://doi.org/10.1093/brain/60.4.389>
- Péron, J., Frühholz, S., Ceravolo, L., & Grandjean, D. (2016). Structural and functional connectivity of the subthalamic nucleus during vocal emotion decoding. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 11*(2), 349-356. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv118>

- Pinker, S., & Jackendoff, R. (2005). The faculty of language: what's special about it? *Cognition*, *95*(2), 201-236. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2004.08.004>
- Poepfel, D., Emmorey, K., Hickok, G., & Pylkkänen, L. (2012). Towards a New Neurobiology of Language. *The Journal of Neuroscience*, *32*(41), 14125-14131. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3244-12.2012>
- Prete, G., Marzoli, D., Brancucci, A., Fabri, M., Foschi, N., & Tommasi, L. (2014). The processing of chimeric and dichotic emotional stimuli by connected and disconnected cerebral hemispheres. *Behavioural Brain Research*, *271*, 354-364. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.06.034>
- Price, C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, *197*(3), 335-359. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x>
- Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, *62*(2), 816-847. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062>
- Proverbio, A. M., Crotti, N., Zani, A., & Adorni, R. (2009). The role of left and right hemispheres in the comprehension of idiomatic language: An electrical neuroimaging study. *BMC Neuroscience*, *10*, 116. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-116>
- Purcell, J. J., Shea, J., & Rapp, B. (2014). Beyond the visual word form area: The orthography–semantics interface in spelling and reading. *Cognitive Neuropsychology*, *31*(5-6), 482-510. <https://doi.org/10.1080/02643294.2014.909399>
- Querol Pascual, M. R. (2007). Temporal Lobe Epilepsy: Clinical Semiology and Neurophysiological Studies. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, *28*(6), 416-423. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2007.09.004>
- Raichle, M. E. (2009). A brief history of human brain mapping. *Trends in Neurosciences*, *32*(2), 118-126. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.11.001>
- Rankin, K. P., Salazar, A., Gorno-Tempini, M. L., Sollberger, M., Wilson, S. M., Pavlic, D., Stanley, C. M., Glenn, S., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2009). Detecting sarcasm from paralinguistic cues: Anatomic and cognitive correlates in neurodegenerative disease. *NeuroImage*, *47*(4), 2005-2015. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.077>
- Rapp, A. M., Felsenheimer, A. K., Langohr, K., & Klupp, M. (2018). The comprehension of familiar and novel metaphoric meanings in schizophrenia: A pilot study. *Frontiers in Psychology*, *8*(JAN). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02251>
- Rapp, A. M., Mutschler, D. E., & Erb, M. (2012). Where in the brain is nonliteral language? A coordinate-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *NeuroImage*, *63*(1), 600-610. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.022>

- Raspall, T., Doñate, M., Boget, T., Carreño, M., Donaire, A., Agudo, R., Bargalló, N., Rumià, J., Setoain, X., Pintor, L., & Salamero, M. (2005). Neuropsychological tests with lateralizing value in patients with temporal lobe epilepsy: Reconsidering material-specific theory. *Seizure, 14*(8), 569-576.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.09.007>
- Ravignani, A., Honing, H., & Kotz, S. A. (2018). *The Evolution of Rhythm Cognition: Timing in Music and Speech*. <https://doi.org/10.3389/978-2-88945-500-3>
- Reyes, A., Kaestner, E., Bahrami, N., Balachandra, A., Hegde, M., Paul, B. M., Hermann, B., & McDonald, C. R. (2019). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy are associated with distinct patterns of white matter network abnormalities. *Neurology, 92*(17), e1957-e1968.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007370>
- Reyes-Aguilar, A., Valles-Capetillo, E., & Giordano, M. (2018). A Quantitative Meta-analysis of Neuroimaging Studies of Pragmatic Language Comprehension: In Search of a Universal Neural Substrate. *Neuroscience, 395*, 60-88.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.10.043>
- Rice, G. E., Caswell, H., Moore, P., Lambon Ralph, M. A., & Hoffman, P. (2018). Revealing the Dynamic Modulations That Underpin a Resilient Neural Network for Semantic Cognition: An fMRI Investigation in Patients With Anterior Temporal Lobe Resection. *Cerebral Cortex, 28*(8), 3004-3016.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhy116>
- Rizzolatti, G., & Luppino, G. (2001). Review The Cortical Motor System will discuss, as an example of sensory-motor trans. En *Neuron* (Vol. 31).
- Rodríguez-Cruces, R., Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Leyva, I., Velasco, A. L., Trejo-Martínez, D., Barragán-Campos, H. M., Camacho-Téllez, V., & Concha, L. (2018). Association of white matter diffusion characteristics and cognitive deficits in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 79*, 138-145.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.040>
- Rofes, A., & Miceli, G. (2014). Language Mapping with Verbs and Sentences in Awake Surgery: A Review. *Neuropsychology Review, 24*(2), 185-199.
<https://doi.org/10.1007/s11065-014-9258-5>
- Roger, E., Pichat, C., Torlay, L., David, O., Renard, F., Banjac, S., Attyé, A., Minotti, L., Lamalle, L., Kahane, P., & Baciú, M. (2020). Hubs disruption in mesial temporal lobe epilepsy. A resting-state fMRI study on a language-and-memory network. *Human Brain Mapping, 41*(3), 779-796. <https://doi.org/10.1002/hbm.24839>
- Ross, E. D. (1981). The Aprosodias. *Archives of Neurology, 38*(9), 561.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1981.00510090055006>
- Ross, E. D. (2000). Affective prosody and the aprosodias. En M. M. Mesulam (Ed.), *Principles of behavioral and cognitive Neurology* (pp. 316–331). Oxford University Press.

- Ross, E. D., Edmondson, J. A., Seibert, G. B., & Homan, R. W. (1988). Acoustic analysis of affective prosody during right-sided Wada Test: A within-subjects verification of the right Hemisphere's role in language. *Brain and Language*, *33*(1), 128-145. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(88\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0093-934X(88)90058-2)
- Ross, E. D., & Mesulam, M.-M. (1979). Dominant Language Functions of the Right Hemisphere? *Archives of Neurology*, *36*(3), 144. <https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500390062006>
- Ross, E. D., & Monnot, M. (2008). Neurology of affective prosody and its functional-anatomic organization in right hemisphere. *Brain and Language*, *104*(1), 51-74. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2007.04.007>
- Rossell, S. L., Price, C. J., & Nobre, A. C. (2003). The anatomy and time course of semantic priming investigated by fMRI and ERPs. *Neuropsychologia*, *41*(5), 550-564. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00181-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00181-1)
- Rossell, S. L., Van Rheenen, T. E., Joshua, N. R., O'Regan, A., & Gogos, A. (2014). Investigating facial affect processing in psychosis: A study using the Comprehensive Affective Testing System. *Schizophrenia Research*, *157*(1-3), 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.026>
- Rossetti, I., Brambilla, P., & Papagno, C. (2018). Metaphor Comprehension in Schizophrenic Patients. *Frontiers in Psychology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00670>
- Saban-Bezalel, R., & Mashal, N. (2017). Comprehension and hemispheric processing of irony in schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, *8*(JUN). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00943>
- Sabsevitz, D. S., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Spanaki, M. V., Possing, E. T., Morris, G. L., Mueller, W. M., & Binder, J. R. (2003). Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology*, *60*(11), 1788-1792. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000068022.05644.01>
- Sammler, D., Kotz, S. A., Eckstein, K., Ott, D. V. M., & Friederici, A. D. (2010). Prosody meets syntax: The role of the corpus callosum. *Brain*, *133*(9), 2643-2655. <https://doi.org/10.1093/brain/awq231>
- Samson, S., & Denos, M. (2022). Neuropsychology of temporal lobe epilepsies. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 187, pp. 519-529). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823493-8.00012-2>
- Sandrone, S., Bacigaluppi, M., Galloni, M. R., Cappa, S. F., Moro, A., Catani, M., Filippi, M., Monti, M. M., Perani, D., & Martino, G. (2014). Weighing brain activity with the balance: Angelo Mosso's original manuscripts come to light. *Brain*, *137*(2), 621-633. <https://doi.org/10.1093/brain/awt091>
- Sass, K. J., Sass, A., Westerveld, M., Lencz, T., Novelly, R. A., Kim, J. H., & Spencer, D. D. (1992). Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: Dissociation of memory, language, and verbal intellectual ability.

Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 14(5), 662-672.
<https://doi.org/10.1080/01688639208402854>

Saur, D. (2006). Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*, 129(6), 1371-1384. <https://doi.org/10.1093/brain/awl090>

Schaffler, L., Luders, H. O, Morris, H. H., & Wyllie, E. (1994). Anatomic Distribution of Cortical Language Sites in the Basal Temporal Language Area in Patients with Left Temporal Lobe Epilepsy. En *Epilepsia* (Vol. 35, Número 3).

Scharfman, H. E. (2002). Review: Epilepsy as an Example of Neural Plasticity. *The Neuroscientist*, 8(2), 154-173. <https://doi.org/10.1177/107385840200800211>

Scheffer, I. E., French, J., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H., & Zuberi, S. M. (2016). Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*, 1(1-2), 37-44. <https://doi.org/10.1002/epi4.5>

Schirmer, A., & Kotz, S. A. (2006). Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(1), 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.11.009>

Seghier, M. L. (2013). The Angular Gyrus. *The Neuroscientist*, 19(1), 43-61. <https://doi.org/10.1177/1073858412440596>

Selai, C., Bannister, D., & Trimble, M. (2005). Antiepileptic Drugs and the Regulation of Mood and Quality of Life (QOL): The Evidence from Epilepsy. *Epilepsia*, 46(SUPPL. 4), 50-57. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.463010.x>

Shinnar, S., & Berg, A. T. (1996). Does Antiepileptic Drug Therapy Prevent the Development of «Chronic» Epilepsy? *Epilepsia*, 37(8), 701-708. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00639.x>

Slotnick, S. D., Moo, L. R., Segal, J. B., & Hart, J. (2003). Distinct prefrontal cortex activity associated with item memory and source memory for visual shapes. *Cognitive Brain Research*, 17(1), 75-82. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(03\)00082-X](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(03)00082-X)

Slotnick, S. D., & Schacter, D. L. (2004). A sensory signature that distinguishes true from false memories. *Nature Neuroscience*, 7(6), 664-672. <https://doi.org/10.1038/nn1252>

Small, S. L. (2008). The neuroscience of language. En *Brain and Language* (Vol. 106, Número 1, pp. 1-3). <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.05.004>

Sone, D., Ahmad, M., Thompson, P. J., Baxendale, S., Vos, S. B., Xiao, F., Tisi, J., McEvoy, A. W., Misericchi, A., Duncan, J. S., Koepp, M. J., & Galovic, M. (2022). Optimal Surgical Extent for Memory and Seizure Outcome in Temporal Lobe Epilepsy. *Annals of Neurology*, 91(1), 131-144. <https://doi.org/10.1002/ana.26266>

- Spengler, S., von Cramon, D. Y., & Brass, M. (2009). Was it me or was it you? How the sense of agency originates from ideomotor learning revealed by fMRI. *NeuroImage*, 46(1), 290-298. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.047>
- Spielberger, C. D., Gonzalez-Reigosa, F., & Martinez-Urrutia, A. (1971). Development of the Spanish edition of the state-trait anxiety inventory. *Interam. J. Psychol*, 5(3-4), 145-158.
- Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S. F., Brewer, C. C., Perry, H. M., Morris, G. L., & Mueller, W. M. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects. *Brain*, 122(11), 2033-2046. <https://doi.org/10.1093/brain/122.11.2033>
- Starkstein, S. E., Federoff, J. P., Price, T. R., Leiguarda, R. C., & Robinson, R. G. (1994). Neuropsychological and neuroradiologic correlates of emotional prosody comprehension. *Neurology*, 44(3 Part 1), 515-515. https://doi.org/10.1212/WNL.44.3_Part_1.515
- Stewart, C. C., Swanson, S. J., Sabsevitz, D. S., Rozman, M. E., Janecek, J. K., & Binder, J. R. (2014). Predictors of language lateralization in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 60(1), 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.021>
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (3.^a ed.). Oxford University Press.
- Szaflarski, J., Binder, J., Possing, E., McKiernan, K., Ward, B., Hammeke, T., & Possing, E. (2001). *Language lateralization in left-handed and ambidextrous people fMRI data*. <http://afni.nimh>.
- Teuber, H. L. (1955). Physiological Psychology. *Annual Review of Psychology*, 6(1), 267-296. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.06.020155.001411>
- Thivard, L., Hombrouck, J., Tézenas du Montcel, S., Delmaire, C., Cohen, L., Samson, S., Dupont, S., Chiras, J., Baulac, M., & Lehericy, S. (2005). Productive and perceptive language reorganization in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 24(3), 841-851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.001>
- Thoma, P., & Daum, I. (2006). Neurocognitive mechanisms of figurative language processing-Evidence from clinical dysfunctions. En *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 30, Número 8, pp. 1182-1205). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.09.001>
- Titone, D. A., & Connine, C. M. (1999). On the compositional and noncompositional nature of idiomatic expressions. *Journal of Pragmatics*, 31(12), 1655-1674. [https://doi.org/10.1016/S0378-2166\(99\)00008-9](https://doi.org/10.1016/S0378-2166(99)00008-9)
- Tompkins, C. A., & Flowers, C. R. (1985). Perception of Emotional Intonation by Brain-Damaged Adults. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 28(4), 527-538. <https://doi.org/10.1044/jshr.2804.527>

- Tremblay, P., & Dick, A. S. (2016). Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain and Language*, *162*, 60-71. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.08.004>
- Turing, A. M. (1950). I.—COMPUTING MACHINERY AND INTELLIGENCE. *Mind*, *LIX*(236), 433-460. <https://doi.org/10.1093/mind/LIX.236.433>
- Tzourio-Mazoyer, N., Perrone-Bertolotti, M., Jobard, G., Mazoyer, B., & Baciú, M. (2017). Multi-factorial modulation of hemispheric specialization and plasticity for language in healthy and pathological conditions: A review. En *Cortex* (Vol. 86, pp. 314-339). Masson SpA. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.013>
- Uchiyama, H., Seki, A., Kageyama, H., Saito, D. N., Koeda, T., Ohno, K., & Sadato, N. (2006). Neural substrates of sarcasm: A functional magnetic-resonance imaging study. *Brain Research*, *1124*(1), 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.09.088>
- Ungerleider, L., & Mishkin, M. (1982). Two Cortical Visual Systems. En D. J. Ingle, M. A. Goodale, & R. J. W. Mansfield (Eds.), *Analysis of visual behavior* (pp. 549-586). MIT Press.
- Upadhyay, J., Silver, A., Knaus, T. A., Lindgren, K. A., Ducros, M., Kim, D. S., & Tager-Flusberg, H. (2008). Effective and structural connectivity in the human auditory cortex. *Journal of Neuroscience*, *28*(13), 3341-3349. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4434-07.2008>
- Vallejo-Azar, M. N., Arenaza, B., Elizalde Acevedo, B., Alba-Ferrara, L., Samengo, I., Bendersky, M., & Gonzalez, P. N. (2024). Hemispheric asymmetries in cortical grey matter of gyri and sulci in modern human populations from South America. *Journal of Anatomy*. <https://doi.org/10.1111/joa.14001>
- Van der Haegen, L., & Brysbaert, M. (2018). The relationship between behavioral language laterality, face laterality and language performance in left-handers. *PLoS ONE*, *13*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208696>
- Van der Haegen, L., Cai, Q., Seurinck, R., & Brysbaert, M. (2011). Further fMRI validation of the visual half field technique as an indicator of language laterality: A large-group analysis. *Neuropsychologia*, *49*(10), 2879-2888. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.014>
- Van der Haegen, L., Westerhausen, R., Hugdahl, K., & Brysbaert, M. (2013). Speech dominance is a better predictor of functional brain asymmetry than handedness: A combined fMRI word generation and behavioral dichotic listening study. *Neuropsychologia*, *51*(1), 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.002>
- Van Orden, G. C., Pennington, B. F., & Stone, G. O. (2001). What do double dissociations prove? *Cognitive Science*, *25*(1), 111-172. https://doi.org/10.1207/s15516709cog2501_5
- Van Overwalle, F. (2009a). Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *30*(3), 829-858. <https://doi.org/10.1002/hbm.20547>

- Van Overwalle, F. (2009b). Social cognition and the brain: A meta-analysis. En *Human Brain Mapping* (Vol. 30, Número 3, pp. 829-858).
<https://doi.org/10.1002/hbm.20547>
- Vingerhoets, G., Verhelst, H., Gerrits, R., Badcock, N., Bishop, D. V. M., Carey, D., Flindall, J., Grimshaw, G., Harris, L. J., Hausmann, M., Hirnstein, M., Jäncke, L., Joliot, M., Specht, K., & Westerhausen, R. (2023). Laterality indices consensus initiative (LICI): A Delphi expert survey report on recommendations to record, assess, and report asymmetry in human behavioural and brain research. *Laterality*, 28(2-3), 122-191. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2023.2199963>
- Vulchanova, M., Saldaña, D., Chahboun, S., & Vulchanov, V. (2015). Figurative language processing in atypical populations: The ASD perspective. En *Frontiers in Human Neuroscience* (Vol. 9, Número FEB). Frontiers Media S. A.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00024>
- Wang, A. T., Lee, S. S., Sigman, M., & Dapretto, M. (2006). Neural basis of irony comprehension in children with autism: the role of prosody and context. *Brain*, 129(4), 932-943. <https://doi.org/10.1093/brain/awl032>
- Wang, A. T., Lee, S. S., Sigman, M., & Dapretto, M. (2007). Reading Affect in the Face and Voice. *Archives of General Psychiatry*, 64(6), 698.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.698>
- Warren, J. E., Sauter, D. A., Eisner, F., Wiland, J., Dresner, M. A., Wise, R. J. S., Rosen, S., & Scott, S. K. (2006). Positive Emotions Preferentially Engage an Auditory-Motor «Mirror» System. *Journal of Neuroscience*, 26(50), 13067-13075.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3907-06.2006>
- Wechsler, D. (2002). *Test de inteligencia para adultos, III. WAIS*. Paidós.
- Wernicke, C. (1969). *The Symptom Complex of Aphasia* (pp. 34-97).
https://doi.org/10.1007/978-94-010-3378-7_2
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125-141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., & Eliasziw, M. (2001). A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 311-318. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450501>
- Wildgruber, D., Ackermann, H., Kreifelts, B., & Ethofer, T. (2006). Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies. En *Progress in Brain Research* (Vol. 156, pp. 249-268). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)56013-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)56013-3)
- Wilke, M., & Lidzba, K. (2007). LI-tool: A new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *Journal of Neuroscience Methods*, 163(1), 128-136.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.01.026>

- Wilke, M., & Schmithorst, V. J. (2006). A combined bootstrap/histogram analysis approach for computing a lateralization index from neuroimaging data. *NeuroImage*, 33(2), 522-530. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.010>
- Willemin, J., Hausmann, M., Brysbaert, M., Dael, N., Chmetz, F., Fioravera, A., Gieruc, K., & Mohr, C. (2016). Stability of right visual field advantage in an international lateralized lexical decision task irrespective of participants' sex, handedness or bilingualism. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 21(4-6), 502-524. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2015.1130716>
- Winner, E., & Gardner, H. (1993). Metaphor and irony: Two levels of understanding. In *Metaphor and Thought* (pp. 425-444). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139173865.021>
- Wolf, R. C., Grön, G., Sambataro, F., Vasic, N., Wolf, N. D., Thomann, P. A., Saft, C., Landwehrmeyer, G. B., & Orth, M. (2012). Brain activation and functional connectivity in premanifest Huntington's disease during states of intrinsic and phasic alertness. *Human Brain Mapping*, 33(9), 2161-2173. <https://doi.org/10.1002/hbm.21348>
- World Health Organization. (2024). *Epilepsy*. https://www.who.int/health-topics/epilepsy#tab=tab_1
- Zanin, E., Riva, M., Bambini, V., Cappa, S. F., Magrassi, L., & Moro, A. (2017). The contribution of surgical brain mapping to the understanding of the anatomo-functional basis of syntax: A critical review. *Neurological Sciences*, 38(9), 1579-1589. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3016-4>