



UNIVERSIDAD AUSTRAL
FACULTAD DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
CARRERA DE PSICOLOGÍA

Trabajo de Integración Final

**“Mapeo cerebral de la prosodia emocional
en pacientes con epilepsia temporal
resistente a fármacos”**

28/11/2018

Directora: Lucía Alba-Ferrara

Coordinadora: Lucía Alba-Ferrara

Alumno: Bautista Elizalde Acevedo

Índice

Resumen	1
“Mapeo cerebral de la prosodia emocional en pacientes con epilepsia temporal resistente a fármacos”	2
1. Introducción.....	2
1.1. Epilepsia.....	3
1.2. Lenguaje y Prosodia.....	7
1.3. Objetivos.....	13
2. Metodología.....	14
2.1. Participantes.....	14
2.2. Estímulos y Tarea	19
2.3. Datos en Neuroimagen.....	20
3. Resultados.....	22
3.1. Resultados Conductuales	22
3.2. Resultados de Neuroimagen	22
4. Discusión	26
4.1. Objetivos.....	26
4.2. Reconocimiento de la Prosodia Emocional.....	26
4.3. Reorganización de la prosodia emocional en pacientes con ELTD.....	32
4.4. Consideraciones finales y futuras líneas	35
5. Conclusión.....	36
Referencia.....	38

Resumen

Introducción: La prosodia emocional, componente suprasegmental del lenguaje, es procesada por áreas temporo-frontales de la corteza cerebral predominantemente derechas. En la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) frecuentemente ocurren perturbaciones cerebrales que afectan el procesamiento de la prosodia. Esta investigación estudia los mecanismos cerebrales compensatorios del procesamiento prosódico en epilepsia temporal refractaria utilizando resonancia magnética funcional (fMRI).

Métodos: Se evaluaron, pacientes con epilepsia unilateral, ELT derecho (N=14), ELT izquierdo (N=8), y controles sanos (CTRL) (N=24) mediante fMRI. Los estímulos consistieron en vocalizaciones de actores pronunciando números en diferentes tonos de voz (alegría, miedo, ira, neutral y silencio) y se instruyó a los participantes para etiquetar con una botonera las emociones transmitidas.

Resultados: Los grupos ELTI y ELTD no se diferenciaron significativamente entre sí ni con los CTRL en su desempeño. En el análisis de la muestra total se observa activación de extensos clusters en el giro temporal superior (GTS) y Giro precentral bilaterales, y en el opérculo frontal, pallidum y cerebelo derechos. Al analizar los datos de imágenes, se observó que ELTI y CTRL no se diferenciaron en sus activaciones, con lo cual ambos grupos se colapsaron para un análisis posterior. Al comparar ELTI y CTRL contra ELTD, se observa que este último activa en mayor grado el GTS izquierdo extendiéndose hacia la ínsula, y adicionalmente el pallidum y el GTS derechos. Los grupos ELTI y CTRL comparado con los ELTD, activan el GTS derecho, y adicionalmente el giro precentral izquierdo.

Discusión: Los resultados indican reorganización cerebral de la prosodia en pacientes con ELTD. Este grupo reclutó el GTS y la ínsula izquierdos, contralateral, homotópico a las áreas putativas de la prosodia. Los ELTI reclutaron regiones derechas putativas prosódicas. La precisión en la tarea no difirió entre grupos, aunque reclutaron diferentes nodos cerebrales que asumieron la función exitosamente demostrando plasticidad.

Palabras clave: Epilepsia, Prosodia, Lateralización, Plasticidad, fMRI.

“Mapeo cerebral de la prosodia emocional en pacientes con epilepsia temporal resistente a fármacos”

1. Introducción

Algunas veces, cuando nos comunicamos verbalmente, no es importante solo lo que decimos, sino cómo lo decimos. En cualquier comunicación oral, la intencionalidad, la connotación emocional y el sentido de lo dicho se inferido no solo por las palabras (semántico) de una oración sino también por el modo en el cual se dicen las cosas, esta forma o modo es el tono de voz. Este lleva el nombre de prosodia, capacidad cognitiva procesada por áreas temporo-frontales de la corteza cerebral derecha. La representación cerebral de la prosodia refleja el procesamiento de aspectos sintácticos y semánticos del habla en zonas contralaterales. Cuando se perturban dichas áreas, como puede ocurrir en la epilepsia temporal refractaria, esta capacidad de reconocer el tono de voz puede estar afectada. La función prosódica permite estudiar la relación mente-cuerpo, dado que da información de la anatomía y la representación de la funcional en el cuerpo (Alba-Ferrara, Kochen, & Hausmann, 2018). A su vez, una enfermedad focal, como la ELT unilateral, permite estudiar diferentes funciones tanto del hemisferio izquierdo y derecho. Aunque la epilepsia es un síndrome complejo que afecta a varias redes cerebrales más allá de la zona epileptogénica (ZE), afecta predominantemente a un hemisferio específico. En el diagnóstico de la patología la función prosódica puede ser un signo ictal útil dado que se encuentra lateralizada, ofreciendo pistas sobre la ubicación de la ZE. En los casos en donde la ZE compromete áreas de la prosodia emocional se ve afectada, lo que puede producir disfunciones en la interacción social y la calidad de vida de las personas. En el presente trabajo se buscó estudiar mecanismos compensatorios a nivel cerebral del procesamiento de la prosodia en pacientes con ELT resistente a medicación, mediante el uso de técnicas de neuroimagen. Para ello se seleccionó como unidad de análisis a un grupo de pacientes que padecen epilepsia del lóbulo temporal derecho (ELTD) y un grupo con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo (ELTI), ambos grupos de epilepsia unilateral fueron de tipo refractaria. Sumado a esos grupos se recolectaron datos de una muestra de casos control (CTRL). Cuando los nodos afectados con crisis en la patología son centrales para áreas del lenguaje hay una comorbilidad con trastornos del lenguaje (por ejemplo, distintos tipos de afasias). Si las áreas afectadas se encuentran en el hemisferio izquierdo (HI) los

aspectos relacionados a la semántica y sintáctica del lenguaje se verán afectados, mientras que, si las áreas comprometidas se encuentran en zonas del hemisferio derecho (HD) serían aspectos prosódicos los comprometidos. A continuación, se describirá a la patología específica que se estudió para luego adentrar en la prosodia.

1.1. Epilepsia. La epilepsia es considerada una enfermedad multigenética (Steinlein, 2004), neurodegenerativa (Palop, Chin, & Mucke, 2006) y que afecta al 1.5% de la población (Banerjee, Filippi, & Allen Hauser, 2009). Las personas con epilepsia se caracterizan por el síntoma espontáneo y convulsivo de crisis, definido como una perturbación de la conciencia, la sensación, la actividad motora, el comportamiento o la emoción; que resulta de la descarga neuronal cortical (Gaitatzis, Johnson, Chadwick, Shorvon, & Sander, 2004; Jacoby, Baker, Steen, Potts, & Chadwick, 1996). Puede ser causada por una variedad de afecciones diferentes, cada una generando síntomas, de gravedad y curso especiales. La patología ha sido definida por la *International League Against Epilepsy* (ILAE) como una afección caracterizada por convulsiones epilépticas recurrentes (dos o más) que no están provocadas por una causa identificada inmediatamente antes del evento (Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy, 1993).

Crisis. La semiología clásica de la patología (Falco-Walter, Scheffer, & Fisher, 2018; Fisher et al., 2005; Gastaut, 1973; Hughlings-jackson, 1880, 1888) realiza una distinción entre los síntomas preictales, ictales y postictales. Quienes tienen una crisis comienzan como síntomas preictal descriptos por los mismos pacientes como una “sensación poco común” (llamada en la semiología epiléptica como “aura”), la cual actúa como una advertencia; generalmente precediendo a un fenómeno ictal (Gastaut, 1973). El aura es una convulsión parcial, que no afecta la conciencia. Las mismas pueden ser: una sensación repentina de temor; una sensación ascendente desde el abdomen, olores o sabores repentinos o extraños; una experiencia de que lo que está sucediendo ya ha ocurrido con anterioridad, conocido como *déjà vu* (Gastaut, 1973; Hughlings-jackson & Coleman, 1898) (característico de la epilepsia con localización típicamente temporal) (Bancaud, Brunet-bourgin, Chauvel, & Halgren, 1994). En los fenómenos ictales (convulsiones) aparecen una variedad de síntomas como la pérdida de la conciencia del entorno, ausencias, chasquido de labios, reflejos fisiológicos como tragar y masticar repetidas veces, y movimientos poco comunes con los dedos como movimientos de recolección (Gastaut, 1973). Estos fenómenos son conocidos como

convulsiones parciales (o focales) de descargas epileptiformes neuronales anormales localizadas en la corteza cerebral (Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy, 1981). En caso de que la convulsión progrese, la misma puede convertirse en una crisis generalizada (Gastaut, 1973). Estos ataques o crisis generalizadas pueden ser tónicos, clónicos, tónico-clónicos o mioclónicos; y son una descarga paroxística anormal de neuronas cerebrales que involucra grandes porciones de la corteza bilateralmente (Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy, 1981). Los fenómenos ictales suelen durar de 30 segundos a 2 minutos (Falco-Walter et al., 2018). En caso de continuar más tiempo, se convierte en lo que se conoce como crisis prolongadas o repetitivas (estado epiléptico); la cual puede ser una única convulsión, continua y prolongada, o una seguidilla de convulsiones breves con intervalos de corta duración entre ellas. Finalmente aparecen los fenómenos postictal, en los cuales el paciente puede presentar: un período de confusión amnésico y de dificultades del habla, desconocimiento de la crisis pasada, y somnolencia extrema a causa del desgaste físico provocado por la misma (Lee, 2010). Si estos fenómenos ictales se repiten en una zona específica (focalmente), el área estará perturbada constantemente y esto pueden traer problemas en las funciones cognitivas como puede ser la memoria, las funciones ejecutivas, la motricidad, o en el lenguaje (McCagh, Fisk, & Baker, 2009).

Síndromes Epilépticos. La ILAE (1989) define un síndrome de epilepsia como un conjunto de signos y síntomas que suelen ocurrir juntos, por ejemplo, el tipo de convulsión, etiología, anatomía, factores precipitantes, edad de inicio, gravedad, cronicidad, ciclismo diurno o circadiano y pronóstico. La epilepsia es multisintomática, por la variedad de fenómenos (preictales, ictales y/o postictales) y tiene presenta una variedad de síndromes. Como la enfermedad puede presentar múltiples focos cerebrales de descarga eléctrica, aparecen las diversas variedades de síndromes epilépticos (Lee, 2010). Es decir, muchas convulsiones se pueden clasificar en uno de los síndromes de epilepsia según el lugar del cerebro en el que se originan. Los síndromes más comunes incluyen a la epilepsia del lóbulo frontal, la epilepsia del lóbulo parietal, la epilepsia del lóbulo occipital y la ELT, la cual abarca la ELT mesial y ELT lateral. En la ELT mesial se encuentran comprometidas las estructuras mesiales del lóbulo temporal como la amígdala, el hipocampo y la corteza entorrinal. Las mismas son muy sensibles a cualquier estímulo nocivo que pueda causar esclerosis del lóbulo temporal mesial, que

es la patología más común que subyace a la epilepsia mesial del lóbulo temporal (Lee, 2010). La ELT lateral es menos común que el ELT mesial, dado que hay una sintomatología variada de la misma (Lee, 2010). Este trabajo investiga a la ELT a fin de testear empíricamente un modelo neuropsicológico de la función prosódica.

Clasificación. La ILAE presenta dos etapas para organizar el diagnóstico y clasificación de las convulsiones y síndromes de la epilepsia, a través de dos sistemas estandarizados (Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy, 1981, 1989). La primera, se basa en la semiología de los signos clínicos durante la crisis convulsiva, sumado a un estudio de electroencefalograma (EEG). Permitiendo llevar a cabo el diagnóstico diferencial entre un paciente con crisis o pseudocrisis epilépticas (Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy, 1981). La segunda etapa mejora el diagnóstico mediante la implementación de un esquema de clasificación de síndromes epilépticos. El mismo incluye más variables en el conocimiento de las crisis como la etiología, edad de aparición, gravedad de la enfermedad, curso y genética (Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy, 1989). En la clasificación de los síndromes epilépticos se debe tener en cuenta si el caso (a) se caracteriza por convulsiones generalizadas (epilepsias y síndromes generalizados) o convulsiones parciales (relacionadas con la localización, parciales); o si (b) se caracteriza por tener una etiología conocida (sintomática o "epilepsia secundaria"), una etiología desconocida (idiopática) o una etiología oculta, presumiblemente sintomática, (criptogénica) (Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy, 1989).

Tratamiento. Otro rasgo a tener en cuenta de la unidad de análisis investigada en el presente trabajo (personas con ELT) es el tipo de tratamiento que se les indica, factor que dependerá de la comorbilidad con otras patologías, el pronóstico, y principalmente el diagnóstico. La epilepsia tiene distintos tratamientos, pero actualmente la primera opción es la medicación. Los medicamentos llamados "antiepilépticos" trabajan sobre los mecanismos de control de convulsiones específicas (Picot, Baldy-Moulinier, Daures, Dujols, & Crespel, 2008). Datos epidemiológicos estiman que al rededor del 70% de los casos la medicación es efectiva. Pero hasta el 22,5% de los pacientes con epilepsia tienen epilepsia refractaria (Picot et al., 2008), diagnóstico al cual se llega una vez que se prueban por lo menos tres drogas distintas y

no se produce el efecto esperado. La epilepsia refractaria conlleva para quien lo padece un mayor riesgo de muerte prematura (Mohanraj et al., 2006), una mayor disfunción psicosocial (McCagh et al., 2009) y una calidad de vida más reducida (Lawn, Bamlet, Radhakrishnan, O'Brien, & So, 2004) que la epilepsia que responde a un tratamiento farmacológico. Un estudio epidemiológico reportan que Cincuenta millones de personas en el mundo tienen epilepsia, y entre 16% y 51% casos de epilepsia es refractaria por cada 100,000 personas cada año (Kwan, Schachter, & Brodie, 2011), para estos casos la lobectomía es el tratamiento más recomendable. Procedimiento quirúrgico que consiste en una extirpación parcial o total de un lóbulo. Es indicado únicamente en casos de epilepsia focal donde se pueda localizar la ZE responsable de las crisis para finalmente operarla (para no dañar ningún área vital o sana). De todas formas, el procedimiento quirúrgico conlleva riesgos, ya que si la resección impacta en una red neuronal vital, como puede ser la del lenguaje (ya sea por ablación de un nodo o por interrupción de las conexiones que unen dichos nodos de la red) podrían surgir déficits (Dlugos et al., 1999). Para evitar secuelas, se debe realizar un mapeo cerebral prequirúrgico exhaustivo de las áreas cerebrales sobre el cual se elabore un planeamiento quirúrgico que evite interrumpir redes cerebrales (Bookheimer, 2007). Para localizar la ZE se localizan las áreas críticas de las funciones elocuentes, como la del lenguaje (una de las funciones principales y con mayor tendencia a verse afectada en una ELT), delimitando la zona a resear y reduciendo al mínimo una posible pérdida de la función y el advenimiento de secuelas (Bookheimer, 2007). Actualmente, existen procedimientos invasivos para localizar áreas de lenguaje, como el test de Wada y la estimulación cortical mapeo y no invasivo como el fMRI, que permite realizar con seguridad mapeo cerebral. Aunque las áreas del lenguaje a menudo se encuentran dentro de los límites anatómicos en la población sana, hay una mayor variabilidad en la epilepsia (Springer et al., 1999). Si bien existen diferencias individuales, los sujetos sanos normalmente desarrollados cuentan con dos áreas principales para el procesamiento del lenguaje. Las mismas son el área de Broca, localizada en la tercera circunvolución frontal del hemisferio izquierdo (HI), área de Brodmann (BA) 44, y cuya función principal es la producción del lenguaje, y el área de Wernicke en el tercio posterior de la circunvolución temporal superior del HI (BA 22), cuya función principal es la comprensión lenguaje. Sin embargo, en la ELT, la representación cortical atípica del lenguaje puede ocurrir con frecuencia (Dlugos et al., 1999; Springer et al., 1999). Esta epilepsia focal tiene la ventaja de poder ser mapeada por las disociaciones producidas en sus funciones (Alba-

Ferrara et al., 2018), utilizadas para la teorización de la Modularidad de la mente y, finalmente para su aplicación teórica en pacientes con el padecimiento de la patología, como una investigación traslacional.

1.2. Lenguaje y Prosodia. Estas funciones del lenguaje (la producción y comprensión) han sido un tema estudiado extensamente en neurociencias. Desde las investigaciones históricas de Broca (1865) y Wernicke (1874), primeras evidencias del papel superior del HI en el procesamiento del lenguaje que provino de estudios de pacientes con lesiones cerebrales unilaterales, hasta la actualidad donde muchos investigadores continúan explorando la compleja función con técnicas modernas (como EEG, fMRI, MEG, PET) para localizar funciones específicas del lenguaje y su vínculo con alguna patología como, por ejemplo, la epilepsia. Un ejemplo son los estudios de Hamberger (2007; 2001; 2003; 1999) con los pacientes con ELT izquierdo (en el dominante en el lenguaje) con los que investigó las dificultades de estos para encontrar palabras ante estímulos auditivos y visuales. Estudiando la distribución topográfica de los sitios del HI, e indicando se afecta la comprensión auditiva o la recuperación de palabras (Hamberger et al., 2001, 2003). Esta línea de investigación permitió la creación de un test de nomenclatura auditiva (Hamberger & Tamny, 1999).

Desde el estudio del vocabulario y gramática, la lingüística entiende al lenguaje conformado por componentes segmentados (fonéticos), que conjuntamente componen las palabras (léxico) en los distintos idiomas. Las palabras se concatenan sintácticamente para convertirse en frases, oraciones y discursos de estos idiomas. En algunos casos, si se dan lesiones cerebrales izquierdas, se generan síndromes afásicos, generando una interrupción de los aspectos semánticos, lexicales y sintácticos manifestados en una comunicación. Durante un tiempo, la lingüística y neurociencia han ignorado los aspectos afectivos y musicales de la comunicación por ser considerados como rasgos suprasegmentales del habla, y las investigaciones sobre los sustratos neuronales del lenguaje estudiaron la dominancia del HI, es decir, las zonas especializadas para funciones sintácticas, la semánticas y la fonéticas (Alba-Ferrara et al., 2018). Pero, por otro lado, el HD desempeña un papel importante en la desambiguación de estructuras de oraciones supuestamente ambiguas. Existen varios investigadores que llegaron a la conclusión de que el HD tiene un papel central en funciones no lingüísticas del habla y de interacción, tomando un papel crucial para una comunicación social efectiva.

Prosodia. Los seres humanos podemos entender expresiones de emoción y afecto en señales vocales, esto nos permite tener un mayor grado de interacción interpersonal. En otras palabras, información sobre el estado emocional de un hablante se transmite predominantemente mediante la modulación del tono de voz (prosodia emocional). En la ciencia siempre se le ha dado relevancia a este hecho. Darwin (1872) le dedica un libro al significado de la voz como portadora de señales afectivas, observando por ejemplo que las expresiones de enojo suenan duras y desagradables porque están destinadas a atemorizar a un enemigo. Hughlings-Jackson (1878) observó que los pacientes afásicos podían comunicar su intención a través de la modulación emocional del habla empobrecida. La deficiencia de la función prosódica fue llamada aprosodia y fue diagnosticada por primera vez recién en 1947 (Monrad-Krohn, 1947), sin asignarle un papel especial al HD (Monrad-Krohn, 1957).

Introducción a la Prosodia. El concepto de prosodia más aceptado, por su teorización e investigación empírica es el de Ross, quien define a la prosodia como la representación de un componente complejo de la señal acústica el cual comunica información lingüística, actitudinal, emocional, pragmática e idiosincrásica mediante el uso la duración del tono, la amplitud, el segmento, la pausa, la entonación, la melodía, la cadencia, la sonoridad, el timbre, el tempo y el acento (Ross, 2000; Ross, Edmondson, Seibert, & Homan, 1988). Estos últimos se consideran componentes suprasegmentales, en lugar de componentes segmentados del lenguaje que imparte actitudes y emociones (en distintos grados de afectos) a las expresiones (Ross, 2000). La prosodia emocional es entonces una característica suprasegmentada del lenguaje porque trasmite información más allá de la palabra (léxico) elegida o el orden de las mismas (sintaxis) (Ross, 2000; Ross & Mesulam, 1979). Por esto, el tono de voz es un fenómeno psicoacústico complejo siendo el resultado de la vibración de las cuerdas vocales durante las partes sonoras de una expresión, junto a la intencionalidad de la misma en la comunicación. Y, a pesar de distintivas cardinales según los idiomas (Ross, 2000), todos los sonidos del habla son producidos por estos dos procesos. Dentro de la prosodia se puede distinguir la prosodia lingüística y la prosodia emocional (Monrad-Krohn, 1957), a su vez se distingue el procesamiento y reconocimiento de cada tipo. La prosodia emocional permite la codificación y decodificación de las emociones en el habla (Ross, 1981), siendo una habilidad necesaria para una comunicación social efectiva. Este trabajo se centra en reconocimiento de la función prosódica emocional.

Disociación. Como se mencionó previamente, la investigación traslacional en neurociencias suele buscar disociaciones como una manera de entender la Modularidad de la mente. Estas ocurren cuando dos dominios cognitivos, que se conciben asociados o enlazados el uno al otro, presentan distinto grado de deterioro, pudiendo presentarse uno intacto y otro no (Alba-Ferrara et al., 2018). En los casos clínicos la disociación es hallada cuando un paciente muestra un rendimiento afectado en una tarea (“A”) pero su rendimiento en otra (tarea “B”) es normal. Además, se encuentran las dobles disociaciones, las cuales ocurren cuando el daño a un área del cerebro causa un deterioro en un cierto dominio en particular, pero no en otro dominio, mientras que el daño a otra área del cerebro causa un deterioro en el dominio segundo, pero no en el primero. Ejemplificándolo, se podría decir que las dobles disociaciones ocurren cuando el daño a un área del cerebro causa un deterioro en un dominio “X” particular pero no en otro dominio “Y”, mientras que el daño a otra área del cerebro causa deterioro en el dominio “Y” pero no en el dominio “X” (Alba-Ferrara et al., 2018). Los estudios de pacientes con daño cerebral pueden demostrar doble disociación, por ejemplo, en el lenguaje. Un daño focalizado en las zonas cerebrales que se ocupan de la prosodia emocional podría generar una patología del lenguaje afectivo involucrando la comprensión y/o producción del mismo, esta disfunción es conocida como la aprosodia.

Estudios en Prosodia. Ya se ha estudiado que la prosodia tiene un procesamiento independiente del procesamiento semántico, y puede desligarse de este (Heilman, Scholes, & Watson, 1975; Ross & Mesulam, 1979). Dado que se ha reportado doble disociación entre la prosodia emocional y el procesamiento semántico del lenguaje en pacientes con lesiones unilaterales, tanto considerando la expresión de la prosodia emocional (Ross & Mesulam, 1979), como la comprensión de la prosodia emocional (Heilman et al., 1975) que sufren los pacientes en el HD y se propuso que la prosodia emocional depende de la integridad del HD (Ross, 1981).

Ross y el descubrimiento de la Disociación. Uno de los primeros en exponer esto fue Ross (1988) en una investigación histórica, evaluando a pacientes a través del Test de Wada, manipulando el habla y la producción de la prosodia al anestesiarse alternativamente el HI y derecho en un grupo de pacientes con epilepsia con una inyección intracarótida de amobobital sódico como evaluación prequirúrgica del funcionamiento hemisférico para la resección temporal. El test de Wada es un procedimiento invasivo en el cual se le inyecta a los pacientes *sodium amytal*

(Amobarbital) intracarótidea para investigar el mecanismo de propagación de la descarga epiléptica entre los hemisferios cerebrales, la inyección intracarótidea induce una pérdida temporal de la función en el hemisferio cerebral ipsilateral en unos 3 o 5 minutos, incluida la afasia al inyectar en el hemisferio dominante (Wada & Rasmussen, 1958), es decir que consiste en una inyección de amobarbital en la arteria carótida internada. Como se mencionó, es una técnica útil para determinar la lateralización del lenguaje. En la investigación el habla y la prosodia se evaluaron de manera previa y en anestesia de cada hemisferio por separado (Ross et al., 1988). Todos los pacientes manifestaron afasia izquierda no fluida cuando se les anestesió el HI. En la anestesia del HD, los pacientes presentaban aplanamiento afectivo severo en el habla espontánea. El trabajo marcó el descubrimiento de la doble disociación entre el habla y la prosodia emocional en los distintos hemisferios (Ross et al., 1988).

Investigaciones actuales. En investigaciones contemporáneas los déficits en el procesamiento de prosodia han sido estudiados en patologías como el autismo, donde las personas presentan un déficit en los dominios de la inteligencia social y la prosodia emocional juega el rol de brindar información paralingüística que no se logra captar, (Paul, Van Lancker-Sidtis, Schieffer, Dietrich, & Brown, 2003); o donde se ha demostrado que las personas con trastornos del espectro autista muestran una actividad reducida en las regiones del cerebro, respondiendo selectivamente la voz (Wang, Lee, Sigman, & Dapretto, 2007). Otro ejemplo es la esquizofrenia donde se ha demostrado que la prosodia afectiva está sustancialmente deteriorada no solo en la enfermedad, sino también en trastorno como el esquizoafectivo (Rossell et al., 2014); o donde se ha estudiado cómo la atención involuntaria en las alucinaciones verbales auditivas es impulsada por la prosodia emocional (Alba-Ferrara, de Erausquin, Hirnstein, Weis, & Hausmann, 2013). También existe un interés por la ELT como otro trastorno donde la prosodia parece estar afectada. A continuación se mencionarán algunos estudios (Fowler et al., 2006; Kho et al., 2008; Laurent et al., 2014) que llevan a cabo la evaluación del reconocimiento de la prosodia emocional en pacientes con ELT. Pero que además de mostrar disociaciones presentan resultados pueden ser interpretados como una reorganización de la función.

En una investigación (Fowler et al., 2006) sobre el reconocimiento prosódico en adultos con ELT y daño unilateral en la amígdala se reporta que algunos pacientes tenían un rendimiento afectado. Aunque en su muestra ninguno de los grupos difiere

significativamente del control en la comprensión de la prosodia. Partiendo de la premisa de que las deficiencias en reconocer las emociones ocurren cuando hay daño en la amígdala se decidió investigar la capacidad para reconocer las expresiones auditivas y visuales de la emoción en personas con daño en la amígdala asimétrica y personas con ELT (Fowler et al., 2006). Para eso se evaluó el reconocimiento de emociones en tareas que consistían en reconocer la emoción facial y oraciones cargadas de contenido emocional, además de sonidos no verbales, y prosodia. En sus resultados se encontró una deficiencia que iba de moderada a severa en la prosodia triste y alegre en pacientes con daños en la amígdala derecha. También encontró una respuesta alterada en la prosodia de la ira en pacientes con daño izquierdo (Fowler et al., 2006).

Otra investigación (Kho et al., 2008) tomó a pacientes con esclerosis mesio temporales, que tenían ELT y llevó a cabo una tarea prosódica donde evaluó la emoción en oraciones habladas con una valencia afectiva. La investigación plantea que los estudios en fMRI no han demostrado si la corteza temporal anterior es vital para la comprensión de una oración, para esto, toman a pacientes con predominio del lenguaje normal (izquierdo) evaluando la comprensión sintáctica y prosódica antes y después de una lobectomía de la ZE (Kho et al., 2008). En el estudio no encontraron cambios en el rendimiento emocional del reconocimiento de prosodia, ni diferencias grupales antes o después de la cirugía (Kho et al., 2008), a diferencia de un estudio de afasia de broca (Keurs, Brown, Hagoort, & Stegeman, 1999). Aunque los dos grupos de pacientes tuvieron un peor desempeño en prosodia emocional que controles sanos, tanto antes como después de cirugía (Kho et al., 2008). La investigación (Kho et al., 2008) sostiene que el problema con la prosodia puede deberse a un daño asociado a la ELT en las estructuras LTM. Los investigadores interpreta que los nodos resecaos no son esenciales para realizar la tarea (Kho et al., 2008), pero otra hipótesis (Alba-Ferrara et al., 2018) es que los pacientes con zona epiléptica coincidente con los nodos putativos para el procesamiento de la prosodia podrían haber reclutado una red no putativa pero saludable para la tarea, de manera prequirúrgica. Esto puede sugerir que la epilepsia en si misma da como resultado plasticidad cerebral.

Un estudio se propuso indagar la naturaleza evolutiva o lateralizada de la prosodia emocional (Laurent et al., 2014). Para esto evaluó a una población pediátrica con anomalías mesiales, los cuales tenían epilepsia focal no idiopática temprana (mitad con ZE izquierda), en una tarea de prosodia emocional en oraciones habladas,

además de tareas socio-visuales, socio-auditivas y tareas control. El estudio (Laurent et al., 2014) toma como referencia una línea de investigación sobre la prosodia que sugiere que tanto en niños como adultos la función es de dominancia derecha (Cohen, Prather, Town, & Hynd, 1990). En los respetados, los niños con ELT se desempeñaron a un nivel significativamente menor que los CTRL en las tareas socio-visuales. Pero en las tareas socio-auditivas (entre ellas la reconocimiento de la prosodia emocional) se encontraron independientes de las deficiencias (Laurent et al., 2014). En conclusión, los resultados no arrojaron diferencias significativas entre grupos en la función prosódica. Aquí aparece la posibilidad de una reorganización cerebral, según los investigadores que sostienen se debe a la edad de inicio de la patología en los pacientes (Laurent et al., 2014). Es decir, la epilepsia se produjo durante la infancia, y esto podría haber dado lugar a una reorganización del cerebro. Esto es importante porque la edad de inicio es una variable que influye en la lateralidad de la comprensión de la prosodia emocional por la plasticidad.

En contraposición a la hipótesis de estudios (Buchanan et al., 2000; Zatorre, Evans, Meyer, & Gjedde, 1992) que plantean activaciones perisilviana bilaterales en la prosodia, se ha realizado una investigación (Alba-Ferrara, Ellison, & Mitchell, 2012) que aclaró los correlatos neurales interhemisféricos de la decodificación de la prosodia emocional. Se valuó la participación del GTS izquierdo (GTSI) y derecho (GTSD) en el procesamiento prosódico y semántico mediante estimulación magnética transcraneal (EMT) en sujetos normales. Esto resultó en encontrar la participación crítica del GTSD para la función prosódica a diferencia del contralateral. En la investigación se sostiene la hipótesis de que el área perisilviana se activa ante el exceso de tareas demandantes (Kotz et al., 2003), reclutando áreas homotópicas (Alba-Ferrara et al., 2012). El GTSD parece tener una contribución causal en la tarea prosódica, por el efecto perturbador que el EMT mostró en la región (a diferencia de la zona homológica), además se interpreta que la participación del GTSI puede deberse a tres cosas, o a un fenómeno de plasticidad cerebral, específicamente en redicciones homotópicas, o al etiquetado explícito de la valencia emocional durante la tarea de la prosodia, o a el procesamiento lingüístico en la función de la carga semántica de los estímulos (Alba-Ferrara et al., 2012). Se rescata de este estudio el aporte de la discusión sobre como la incongruencia puede aumentar la demanda semántica y como esto resulta en una activación bilateral (Alba-Ferrara et al., 2012). Por esto, es importante la observación metodológica hacia

algunos estudios que no han separado el procesamiento semántico de manera correcta. Como el habla transmite ambos tipos de información es importante llevar a cabo investigaciones que permitan mostrar correctamente la doble disociación entre los correlatos neurales.

Continuando con esta línea de investigación, se buscó estudiar la participación de la corteza prefrontal medial (CPFM) dado que no está claro si la misma está vinculada a una mayor demanda de componentes socio-cognitivos de los estímulos prosódico, como la atribución del estado mental, o si se puede realizar un proceso básico perceptivo prosódico sin la contribución de dicha región (Alba-Ferrara, Hausmann, Mitchell, & Weis, 2011). Para esto, se estudió en fMRI a las emociones simples y complejas en CTRL con tareas de emociones y los resultados mostraron una activación general de redes temporales y fronto-laterales del cerebro, mientras que en las emociones complejas se sumaba la participación adicional de la CPFM, corteza premotora, opérculo frontal e ínsula izquierda (Alba-Ferrara et al., 2011). La investigación concluye en que las áreas de la CPFM y premotoras puede ser asociadas, pero no vitales (*per se*) para la prosodia emocional. Dado que la CPFM aporta habilidades básicas socio-cognitivas, utilizadas para interpretar emociones complejas, como la inferencia de estados mentales. Además, la participación de la corteza motora puede indicar participación de neuronas espejo para procesar emociones complejas. Como un comentario de las emociones, se puede decir que existen diferencias cualitativas entre estados emocionales simples y más complejos, Alba-Ferrara (2012) plantea que la comprensión de la prosodia emocional es un precursor de la teoría de la mente dado que requieren interpretación normas sociales y el reconocimiento de la responsabilidad personal por las consecuencias de la situación o acción, siendo culturalmente dependientes reflejos cognitivos del pensamiento.

1.3. Objetivos. El objetivo general de esta investigación es evaluar, a través de la conducta y de un mapeo cerebral, la prosodia, en una población de participantes con epilepsia en el lóbulo temporal resistente candidatos a lobectomía como tratamiento. Esta investigación estudia los mecanismos cerebrales compensatorios del procesamiento prosódico en epilepsia temporal refractaria utilizando resonancia magnética funcional (fMRI).

Objetivos específicos. Los objetivos específicos fueron:

1. Evaluar el desempeño en una tarea de prosodia, para investigar su grado de afectación en pacientes con ZE derecha, izquierda y controles.
2. Estudiar, mediante fMRI patrones de activación cerebral cortical durante la tarea de prosodia en pacientes con epilepsia resistentes a fármacos, candidatos a cirugía con zona epileptógena (ZE) en los hemisferios temporales, y en controles sanos.
3. Observar si las alteraciones cerebrales causadas por epilepsia refractarias resultan en una reorganización cerebral del procesamiento de prosodia, y cómo dicha reorganización impacta en el rendimiento.

2. Metodología

2.1. Participantes

2.1.1. Pacientes con diagnóstico de epilepsia resistente a la medicación. La selección de los pacientes para esta investigación se realizó en el Centro de Epilepsia (CE) del Hospital Ramos Mejía (HRM) y del Hospital el Cruce. Este centro constituye el principal centro de derivación de pacientes epilépticos mayores de 18 años en el área pública, al que concurren principalmente pacientes de la Ciudad de Buenos Aires y de la Provincia de Buenos Aires, pero también del resto del país, por tratarse de un centro de referencia. El Video EEG se indica en todos los pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria (ER) para determinar la zona epileptógena, la posibilidad quirúrgica y para diferenciar las crisis epilépticas de las crisis no epilépticas de origen psicógeno. Se estudió a los pacientes que ingresan al CE a las unidades de video EEG del Hospital del Cruce y/o del HRM. Se seleccionaron dos grupos de un total de 22 pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria, 7 de ellos con epilepsia en el lóbulo temporal medial derecho, 6 con epilepsia del lóbulo temporal derecho y 1 con epilepsia de la corteza prefrontal dorsolateral derecha, formando un primer grupo con 14 pacientes con ZE en el lóbulo temporal derecho (Ver “Tabla 1: Datos demográficos”). El segundo grupo estuvo formado por 5 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial izquierdo y 3 con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo, formando un segundo grupo con 8 pacientes con ZE en el lóbulo temporal izquierdo (Ver “Tabla 1: Datos demográficos”).

2.1.1.1. Evaluación de los pacientes con ELT. Se llevó a cabo una evaluación neuropsicológica llamada “Protocolo del CE”, en donde todos los pacientes que se incluyeron en este estudio ingresaron al protocolo del paciente con epilepsia resistente del CE que funciona en los Hospitales Ramos Mejía y Hospital el Cruce. Dicho protocolo implica la valoración de la epilepsia a través de un algoritmo diagnóstico que tiene como objetivo confirmar la Zona Epileptógena (ZE) y determinar si el paciente es candidato a la cirugía de la epilepsia, el mismo es llevado a cabo por neurólogos y neuropsicólogos del CE-IBCN. La evaluación incluye: (i) Historia clínica, evaluación neurológica realizada por el equipo del CE: En todos los pacientes se realizaron una evaluación clínica y neurológica completa y se confeccionó, y se realizó un estudio de la semiología de las crisis, y del tipo de epilepsia, de acuerdo a la Clasificación Internacional ILAE 1981/1989. Historia farmacológica: Se determinaron los fármacos utilizados a lo largo de la enfermedad y se consignaron las respuestas clínicas y eléctricas (frecuencia de crisis, EEG etc.). (ii) Estudios complementarios electrofisiológicos: Electroencefalograma (EEG) interictal: Se efectuaron registros intercríticos basal y con activación (hiperventilación y fotoestimulación) a través de la colocación de electrodos de acuerdo al sistema 10-20 de la Federación Internacional de Electroencefalograma; Video-EEG (Video Electroencefalograma): este método permitió confirmar la semiología de las crisis y definir la zona epileptógena y el diagnóstico clínico (localización y lateralización). Todos los pacientes derivados por el Hospital Ramos Mejías pasaron en el hospital por una evaluación neuropsicológica y psiquiátrica donde se les aplicó los siguientes tests: lista de RAVLT (memoria verbal), figura de Rey (memoria visual), Boston y fluencia semántica (lenguaje), Stroop test, dígitos inversos, fluencia fonológica, IMT y TMT B (funciones del lóbulo frontal), dígitos directos (atención), WASI (coeficiente intelectual), Inventario de Edimburgo (dominancia manual), Entrevista CID (trastornos del eje I).

2.1.1.2. Criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron pacientes que ingresan al centro de epilepsia para estudio por presentar epilepsia resistente con ZE en el lóbulo temporal de manera unilateral y que sean candidatos a cirugía. Se consideró como criterios de epilepsia la existencia de al menos un evento clínico característico documentado por anomalías ictales simultáneas, evidenciadas en el EEG, confirmadas por VEEG y diagnosticada de acuerdo a la nomenclatura de ILAE. Se excluyeron a los pacientes que no hayan cumplido con todos los pasos diagnósticos, o

que no hayan firmado el consentimiento informado y/o presenten un retraso mental (conurrencia a una escuela especial y/o CI igual o menor a 70 en el Test de Wechsler).

2.1.2. Casos Control. Participaron 24 hablantes de español nativos sin epilepsia ni historia de trastorno neurológico o psiquiátrico, y con similares características socio-demográficas que los pacientes. Los participantes informaron tener una audición normal (Ver “Tabla 1: Datos demográficos”).

Tabla 1: Datos Demográficos de ELTD, ELTI y CTRL

	ELTD (N=14) 7 hombres Media(DE)	ELTI (N=8) 4 hombres Media(DE)	CTRL (N=24) 11 Hombres Media(DE)	Sig.
Edad	35 (10)	41 (9)	31 (10)	ns
Dominancia manual (D./Total)	7/14	7/8	18/24	na
Años Ed.	13 (2)	13 (1)	17 (3)	=.009

2.1.3. Consideraciones éticas. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar voluntariamente en este estudio. El proyecto cuenta con la aprobación de la Comisión de Bioética del Hospital el Cruce, del Hospital Roffo y del Hospital Universitario Austral, basándose en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2013) y sus enmiendas (Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996, Edimburgo 2000, Washington 2002, Tokio 2004, Seúl 2008 y Fortaleza 2013), y pudieron abandonar el experimento en cualquier momento. La selección de sujetos cumplió con las directrices actuales para la investigación de fMRI.

2.1.4. Evaluación neuropsicológica. Se llevó a cabo una evaluación neuropsicológica de los tres grupos el día que se hizo el estudio en fMRI con el objetivo de evaluar CTRL determinando la posibilidad de inclusión o exclusión y para corroborar las funciones cognitivas y trastornos psiquiátricos de los pacientes ELT al momento de realizar el paradigma experimental (Ver “Tabla 2: Resultados de test Neuropsicológicos y Psiquiátricos”). Los test que se llevaron a cabo fueron:

2.1.4.1. Inventario de Edimburgo. La dominancia manual fue evaluada a través del Inventario de Edimburgo (Oldfield, 1971), instrumento autoadministrable cuyos resultados varía en un rango entre -100 para zurdos fuertes y +100 para diestros fuertes.

El sujeto evaluado debe responder con qué mano escribe, dibuja, lanza un objeto, agarra tijeras, se cepillarse los dientes, utiliza un cuchillo, usa la cuchara, toma la parte superior de una escoba, toma un fosforó para prenderlo y con qué mano abre la tapa de una caja. Las respuestas a cada pregunta pueden variar entre, siempre con una mano (sea derecha o izquierda), con una tendencia a utilizar una mano en particular, pero puede usar ambas; o que le es indiferente la mano utilizada para la actividad. El test tiene buena fiabilidad y confiabilidad (Ransil & Schachter, 1994) y se ha utilizado en varios estudios (Knecht, Scatoni, Saturnino, & Bentancourt, 2000). La importancia de este test reside en el hecho de ser otra forma para corroborar la lateralidad y los esquemas cerebrales.

2.1.4.2. NART. El *National Adult Reading Test* (Nelson, 1982) es una lista de 30 palabras fonéticamente irregulares, cuya correcta pronunciación implica un conocimiento previo de ellas (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Es utilizado para deducir la evaluación del coeficiente intelectual verbal premórbida (Lezak et al., 2012), en esta investigación también se lo utiliza como otra forma de correlacionar el vocabulario general del participante a nivel de habilidad general.

2.1.4.3. Digit Span. La retención de dígitos (Blankenship, 1938) es un instrumento que es utilizado para medir la capacidad atencional. Consiste en dos sub-test, el *Digit Forward* y el *Digit Backward*. En ambos el evaluador lee en voz alta pares aleatorios de números de longitud de secuencia creciente y el sujeto los debe repetir, utilizando la atención auditiva y la capacidad de retención a corto plazo. En el *Digit Forward* (Dígitos hacia adelante), la persona repetir las secuencias exactamente igual a como la dijo el evaluador. En el *Digit Backward* (Dígitos hacia atrás) el persona debe repetir la secuencia de números en un orden inverso al que se lo dijo el evaluador, requiriendo mayor esfuerzo atencional y de memoria de trabajo (Lezak et al., 2012). El motivo por el cual se tomó esta prueba fue para descartar problemas o trastornos atencional durante la investigación.

2.1.4.4. BDI II (versión española). La Escala autoaplicada para la evaluación de la depresión de Beck (A.T. Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) es un inventario de autoadministrable de opción múltiple con un total de 21 preguntas. Es un de las pruebas psicométricas más utilizadas para medir la gravedad de la depresión. La escala busca obtener respuesta del grado de depresión del sujeto realizando preguntas en base a cómo observa y entiende su vida, su entorno y su futuro, marcando una

proporción de cuatro que se le presentan al evaluado (Aaron T. Beck & Alford, 2009). Las puntuaciones se realizan de 0 a 3. Los resultados varían de no deprimidos, ligeramente, moderadamente y gravemente deprimidos. Se interpretan de los resultados como la persona que utiliza el cuestionario puede valorar los resultados y comprobar el grado de depresión que tiene (Aaron T. Beck & Alford, 2009). Los pacientes con ELTI presenta una media de 19.80 de depresión, pero estos resultados no influyeron en la investigación dado que no se correlaciono con el SCID.

2.1.4.5. STAI. El Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo es una escala Likert de 4 puntos utilizada para medir la ansiedad rasgo y la actual, y su objetivo es poder aportar información para el diagnóstico de síntomas ansiosos, también sirve para distinguirlos de los síntomas depresivos (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983). Consta de 40 preguntas sobre una base de autoinforme. El *STAI* se divide en dos sub-test de tipos de ansiedad: ansiedad de estado o ansiedad por un evento, y ansiedad de rasgo, o nivel de ansiedad como una característica personal. Las puntuaciones más altas se correlacionan positivamente con niveles más altos de ansiedad (Shewchuk, Richards, & Elliott, 1998) También fue utilizado este inventario para descartar de dificultades atencionales.

2.1.4.6. SCID. Para la búsqueda de los principales diagnósticos del DSM-5 (anteriormente diagnosticados en el Eje I) se administró la entrevista clínica estructurada SCID en una entrevista semiestructurada (American Psychiatric Association, 2013). Fue administrada por un profesional de salud mental capacitado y familiarizado con la clasificación y los criterios diagnósticos del *DSM*. Los sujetos entrevistados sujetos no mostraron patología psiquiátrica al momento de realizar el paradigma experimental.

Tabla 2: Resultados de test Neuropsicológicos y Psiquiátricos

	ELTD (N=14) 7 hombres Media(DE)	ELTI (N=8) 4 hombres Media(DE)	CTRL (N=24) 11 Hombres Media(DE)
Edad	35 (10)	41 (9)	31 (10)
Digit Span F	7,12 (1,95)	8,67 (1,86)	11,79 (2,01)
Digit Span B	4,50 (2,07)	4,67 (1,50)	6,91 (2,01)

NART (cantidad de errores)	6,75 (3,77)	9,20 (0,83)	5,04 (2,53)
BDI	5,12 (6,26)	19,80 (14,25)	4,09 (4,29)
STAI-E	36,75 (16,21)	32,80 (9,70)	28,95 (7,52)
STAI-R	45,75 (13,27)	42 (10,39)	33,30 (9,96)

2.2. Estímulos y Tarea

2.2.1. Creación de Tarea. Los estímulos prosódicos consistieron en vocalizaciones de actores pronunciando números en diferentes tonos de voz (alegría, miedo, ira, neutral y silencio) y se instruyó a los participantes en la tarea de etiquetar con una botonera las emociones transmitidas. La tarea fue creada por Alba-Ferrara (2011), inspirada en los trabajos de Banse y Scherer (1996) en un estudio sobre la expresión emocional vocal. Las grabaciones de las voces fueron realizadas por actores profesionales (hombres, mujeres) grabados en dos canales, con una tasa de muestreo de 22.05 kHz, y micrófonos, montados en un soporte. Los archivos de sonido fueron codificados en formato intercalado PCM de 16 bits, formato de byte alto primero.

2.2.2. Exposición a la tarea. Se presentaron estímulos (alegría, miedo, ira, neutral y silencio) en dos *runs* de fMRI separadas y administradas en un orden contrabalanceado semirandomizado entre los participantes. También se emplearon números hablados en un tono de voz neutral y pruebas silenciosas (como condición de línea de base), lo que resultó en total de 80 expresiones (16 por categoría emocional, 16 estímulos neutrales y 16 pruebas silenciosas por *run*). La duración media de cada estímulo sonoro fue de 2010 ms (rango: 1800 a 2080 ms). Los estímulos se presentaron utilizando el programa E-Prime (<https://pstnet.com/products/e-prime/>) a través de auriculares estéreo digitales. El orden de los ensayos se seleccionó en función de los cálculos de eficiencia estadística mediante un software de simulación de fMRI que tiene en cuenta la forma y el tiempo de la función de respuesta hemodinámica canónica empleada para modelar el curso temporal de la respuesta BOLD en MRIcron. Se le pidió a los participantes que clasificaran la emoción transmitida por el tono de voz de cada prueba en una de las categorías emocionales y que indicaran su respuesta de elección forzada presionando una de las cuatro teclas (una para cada valencia emocional) de una botonera utilizando la mano derecha. Se pidió a los participantes que

respondieran lo más rápido y lo más preciso posible. Aunque la tarea utilizada en el estudio requiere la categorización de las emociones (Banse & Scherer, 1996), el uso del término comprensión de la prosodia emocional (EPC) está más en línea con la literatura (Alba-Ferrara et al., 2011; Fowler et al., 2006; Kho et al., 2008; Laurent et al., 2014). Una gran cantidad de estudios de prosodia que aplican tareas similares a la presente investigación se referían a la comprensión emocional de la prosodia.

2.3. Datos en Neuroimagen

2.3.1. Adquisición de imágenes. Las imágenes de fMRI se adquirieron con un escáner Siemens Trio de 3 Tesla, con un SENSE estándar de 8 canales de una bobina de jaula. El gradiente-eco funcional *echo-planar* T2*-ponderado (EPI) se adquirió con un tiempo de eco (TE) de 21 ms, un ángulo de giro de 77u, un campo de visión (FOV) de 1344 x 1344 mm. Cada imagen funcional constaba de 28 cortes sagitales (3 mm de grosor con un espacio de 0,5), que cubrían toda la corteza cerebral. En pacientes y controles se realizó una MRI según protocolo de epilepsia del lóbulo temporal, que consiste en un Plano Sagital en T1 volumétrica (mprage), secuencia de field mapping para corregir pérdida de señal en áreas adyacentes a las cavidades (orbitofrontal, temporal lateral), y secuencia T1* (funcional). Para cada participante, se adquirió una exploración anatómica ponderada en T1 de alta resolución utilizando una TR de 2 segundos, TE de 2.27, FA de 8u, FOV 250 x 250mm con 28 cortes de 0,98 mm de grosor. Para que los participantes puedan escuchar los estímulos auditivos durante las ejecuciones funcionales, se utilizó un procedimiento de imagen escasa con un tiempo de repetición (TR) de 2s, incluido un tiempo de adquisición efectivo (TA) de 2s intercalados con una brecha silenciosa de 6s. Los estímulos auditivos se administraron de forma binaural a través de audífonos compatibles con fMRI, y se presentaron con una variación de 2,5 a 3,5 (o 4 en total) segundos en relación con el inicio de la exploración.

2.3.2. Procesamiento de imágenes. Las imágenes funcionales fueron preprocesadas y analizadas con el software *Statistical Parametric Mapping* (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>). Los primeros cinco (5) volúmenes de cada ejecución se descartaron para asegurar la estabilización de la señal. 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 ejecución para eliminar los artefactos de movimiento. Las imágenes funcionales se registraron conjuntamente con la imagen

anat6mica y se normalizaron estereot6cticamente en el espacio del INM (<https://www.mcgill.ca/neuro/>) sobre la base del volumen 3D estructural ponderado en T1.

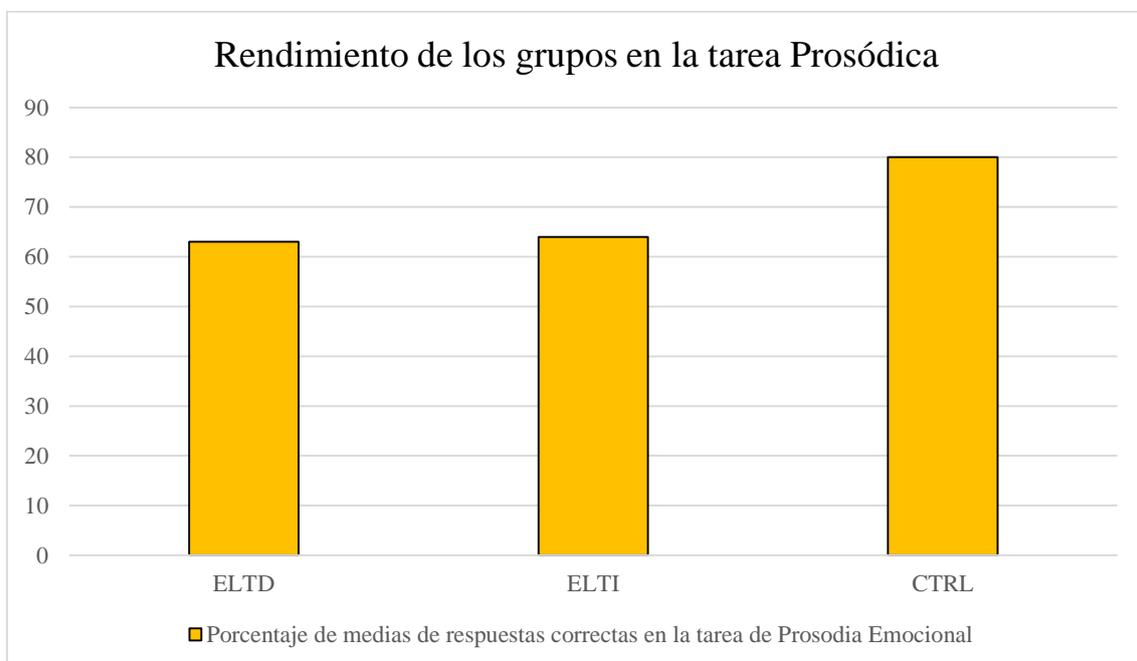
2.3.3. An6lisis. Se realiz6 un an6lisis estadístico sobre la base del modelo lineal general utilizando SPM12. En un diseño relacionado con eventos, para cada uno de los diferentes tonos emocionales de las voces, así como para los estímulos neutros, la respuesta hemodinámica esperada se modeló mediante la función de respuesta hemodinámica canónica HRF (Friston et al., 1998) y su derivada temporal, como se implementó en SPM12, con las pruebas silenciosas que sirven como línea de base. Posteriormente, las estimaciones de los parámetros del regresor HRF para cada una de las diferentes condiciones se calcularon a partir de los mínimos cuadrados ajustados del modelo a la serie temporal. Las imágenes de contraste resultantes se sometieron a una prueba de muestra que posteriormente se exploró en 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). Como se informó en un estudio previo, el procedimiento de umbral de la extensión de la agrupación se basa en el hecho de que, dada la actividad espuria o el ruido (error de tipo I en lo que respecta a las v6xeles), la probabilidad de observar grupos de actividad cada vez más grandes (especialmente contiguos) disminuye. Por lo tanto, el umbral de la extensión del clúster se puede aplicar para garantizar un nivel aceptable de error Tipo I corregido del clúster. Para un error de tipo I de voxel individual de p , 0.001, este procedimiento identificó una extensión de grupo de 18 voxels remuestreados contiguos según sea necesario para corregir múltiples comparaciones de voxel en todo el cerebro en P , 0.05. Se empleó un modelo que emplea un regresor que refleja las estimaciones estandarizadas (puntajes Z) de cada prueba por valencia emocional. De esta manera, se controla el efecto del tono en la amplitud HRF entre condiciones. Las imágenes de los contrastes individuales de primer nivel, fueron sometidas a un modelo factorial de segundo nivel, derivando en un análisis grupal que con el fin de observar los efectos principales e interacciones entre el grupo y cada condición.

3. Resultados

3.1. Resultados Conductuales. Los tres grupos tuvieron un rendimiento durante la tarea prosódica significativamente por encima del azar (nivel de probabilidad=25%). A través de un test de *ANOVA One Way* se mostró que no hubo diferencias significativas entre los grupos (ELTD, ELTI y CTRL) [$F(2,1)=0,37$ $p=NS.$]. Pero si hay una tendencia observable numéricamente a que el grupo CTRL (M=80%, DS=24) superen al grupo de ELTD (M=63%, DS=26) y al grupo ELTI (M=64%, DS=31), pero la tendencia no es significativa (Ver Gráfico 1).

Para investigar si los estímulos de las condiciones emocionales (alegría, miedo y enojo) difieren no solo entre sí, sino también en las características acústicas de bajo nivel, las condiciones emocionales también se compararon según la amplitud del sonido, la duración y la media del tono. Estas características acústicas se extrajeron de los archivos de sonido de estímulos utilizando el software Praat para el análisis del habla en fonética disponible en <http://www.fon.hum.uva.nl/praat/>. Los *test-t* pareados no revelaron diferencias entre las condiciones de amplitud y duración.

Gráfico 1: Porcentaje de respuestas correctas en la tarea conductual de Prosodia Emocional por grupos. La diferencia no es significativa [$F(2,1)=0,37$ $p=NS.$].



3.2. Resultados de Neuroimagen. Los datos se colapsaron en los diferentes grupos para el primer contraste. La razón por la cual se colapsaron radica en el hecho de que el estudio fue diseñado para investigar los correlatos neuronales de la prosodia

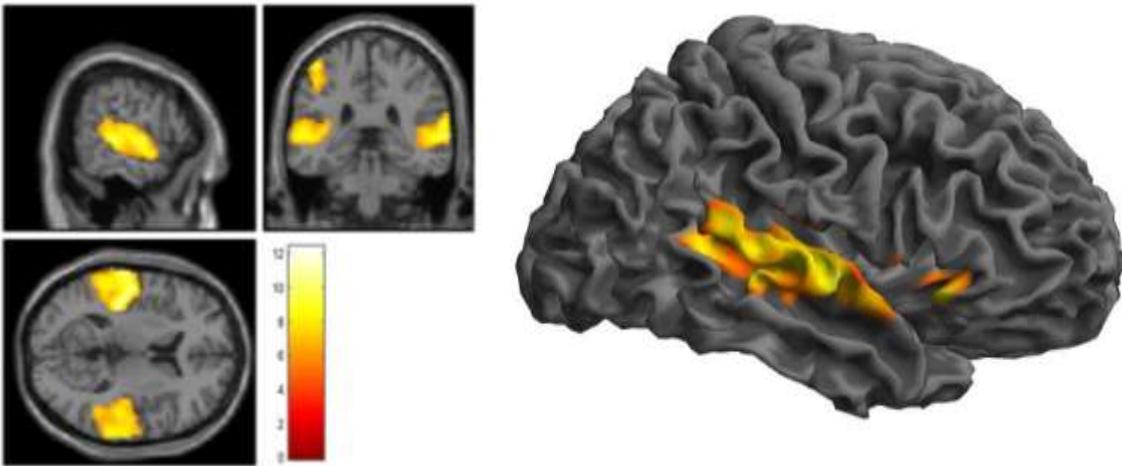
emocional en pacientes con ELTD e izquierdos y CTRL, independientemente de las valencias emocionales específicas.

3.2.1. Activaciones de la Prosodia emocional *versus* Línea de base. Se realizó un análisis de los grupos completo colapsando toda la muestra. Cuando la activación cerebral, durante la percepción de las pruebas de prosodia emocional (*trials* de alegría, miedo y enojo) se comparó con la activación de la percepción de la línea de base (*trials* neutrales y silencios) (Ver Tabla 3 Y Figura 2) se observó una activación más fuerte en los *trials* de prosodia emocional que en los *trials* de línea de base. Los *trials* emocionales tuvieron una mayor respuesta BOLD y fuertes activaciones en extensos *clusters* dentro de los lóbulos temporales en el giro temporal superior. También se observaron activaciones significativas adicionales en el giro precentral de modo bilateral, en el opérculo frontal derecho, el pallidum derecho y el cerebelo derecho. Al analizar los datos de neuroimágenes también se observó que los grupos de ELTI y CTRL no se diferenciaron en sus activaciones durante los *trials* de prosodia emocional, por lo cual ambos grupos se colapsaron para los análisis posteriores.

Tabla 3: Activaciones de la Prosodia emocional Vs. Línea de base
Prosodia Emocional – línea de base

Región	BA	Cluster size	T	Z	MNI coordinates		
					x	y	z
Giro Temporal Superior I.	22	3207	11.58	6.59	-38	-28	8
Giro Precentral I.	6	54	10	6.17	-50	4	52
Giro Temporal Superior D.	22	2435	9.94	6.13	64	-2	-8
Cerebelo D.		107	8.86	5.79	24	-62	-24
Giro Precentral D.	44	39	8.21	5.56	62	12	26
Pallidum D.		50	7.90	5.44	14	-2	-2

FIGURA 2: Activaciones de la prosodia emocional Vs. Línea de base: En el análisis de grupo completo se observan las regiones cerebrales que muestran activaciones significativamente más fuertes para la prosodia emocional en contraste con la línea de base. Las activaciones se muestran para $p < 0.05$ corregidas para comparaciones múltiples ($p < 0.05$ FWE-corr.).



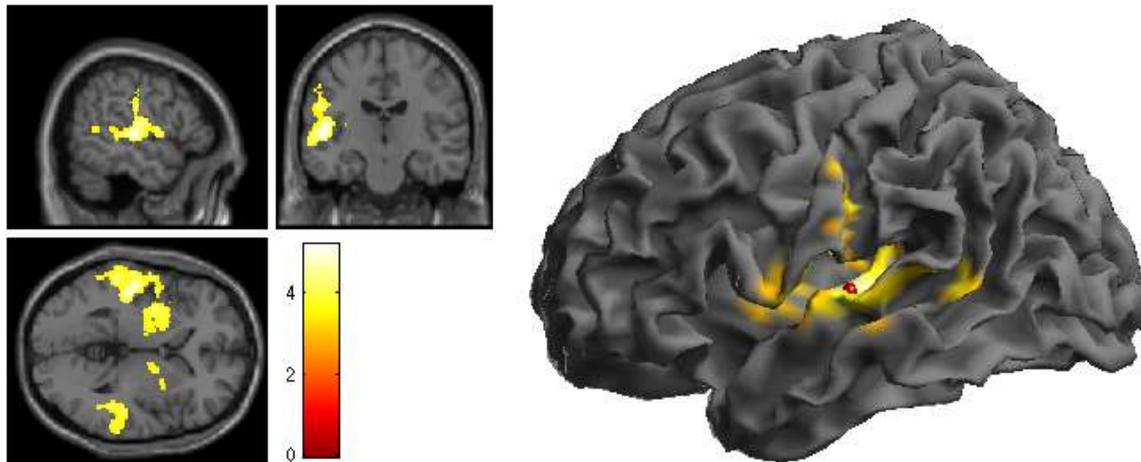
3.2.2. Activaciones de ELTD versus ELTI-CTRL. Dado que los grupos ELTI y CTRL presentaron mismas activaciones cerebrales, ambas muestras fueron colapsadas para un análisis posterior, comparando ambos grupos con el grupo de ELTD. Cuando se comparó el grupo con ELTD con los grupos con ELTI y los CTRL los datos de neuroimágenes mostraron una fuerte respuesta BOLD durante la percepción de los *trials* de prosodia emocional del grupo con ELTD con activación intensa del giro temporal superior izquierdo, con extensiones hacia la ínsula (BA 22/48) (Ver Tabla 4 y Figura 3). Otras activaciones significativas del mismo grupo se observaron en el Pallidum derecho y el giro temporal superior derecho.

Tabla 4: Diferencia entre grupos: ELTD - ELTI & CTRL

Prosodia Emocional – línea de base

Región	BA	Cluster size	T	Z	MNI coordinates		
					x	y	z
Giro Temporal Superior I. /Ínsula	22/48	2449	5.18	4.54	-50	-20	4
Pallidum D.	48	201	4.33	3.99	16	-4	-4
Giro Temporal Superior D.	21	504	4.21	3.84	48	-30	4

FIGURA 3: Diferencia entre grupos: ELTD - ELTI & CTRL: Los mapas de activación del grupo con ELTD presentó respuesta BOLD más fuertes durante los *trials* de prosodia emocional en el GTI con extensiones insulares en contraste con la *baseline*. Las activaciones se muestran para un umbral $p. 0.01$, ($p < 0.001$ uncorr.).



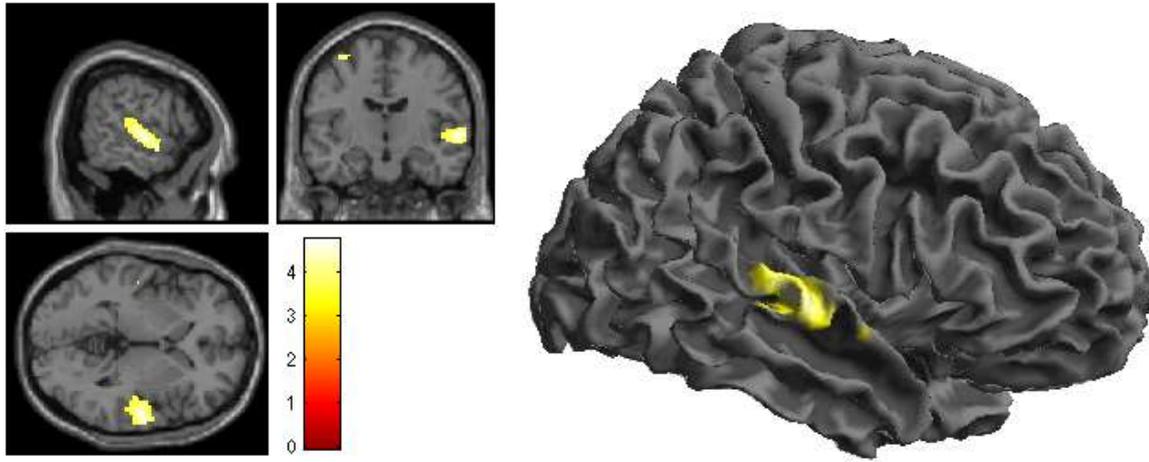
3.2.3. ELTI-CTRL versus ELTD. En el contraste inverso, se observó un aumento significativo de las activaciones de otras áreas en los grupos ELTI-CTRL en comparación con el grupo con ELTD. Los grupos ELTI y CTRL activaron el Giro temporal superior derecho (BA 22), y de manera adicional el giro precentral izquierdo durante los *trials* prosódicos (Ver Tabla 5 Y Figura 4).

Tabla 5: Diferencia entre grupos: ELTI & CTRL - ELTD

Prosodia Emocional – línea de base

Región	BA	Cluster size	T	Z	MNI coordinates		
					x	y	z
Giro Temporal Superior D.	22	620	4.77	4.25	62	-12	0
Giro Precentral I.	6	37	3.37	3.95	-34	-10	66

FIGURAS 4: Diferencia entre grupos: ELTI & CTRL - ELTD: Los grupos con ELTI y CTRL activaron ambas regiones cerebrales del GTSD durante los *trials* en comparación con el grupo con ELTD en contraste con la *línea de base*. Las activaciones se muestran en un umbral $p. 0.01$, ($p < 0.001$ uncorr.).



4. Discusión

4.1. Objetivos. Este trabajo se realizó con el objetivo de estudiar los mecanismos cerebrales compensatorios del procesamiento prosódico en la ELT refractaria a través de un estudio conductual y de un mapeo cerebral. Primero, estudiando una patología donde se supone que dicha función debe estar comprometida a nivel conductual dada la ZE que afecta a los pacientes con ELTD. Mientras tanto, llevar a cabo un registro en fMRI de estas tareas conductuales para registrar que zonas del cerebro se activan, y también evaluar de igual manera a los CTRL y en los grupos con ELTI para comprobar lo que la bibliografía propone en cuanto a los nodos putativos de la función prosódica. Finalmente, ver qué zonas se activan en fMRI en los pacientes con ELTD cuando realizan la actividad prosódica, teniendo en cuenta que dicha zona se encuentra perturbada.

4.2. Reconocimiento de la Prosodia Emocional. En los resultados de fMRI, evaluando las distintas unidades de análisis, se puede observar que los *trials* prosódicos tuvieron fuertes activaciones en extensos *clusters* dentro de una red interhemisférica compuesta por los lóbulos temporales en los GTS. Esto refuerza los datos existentes sobre la dominancia en el HD de la función prosódica (Ross & Monnot, 2008). Además, regiones adicionales se activaron en el giro precentral, en el opérculo frontal derecho, el pallidum derecho y el cerebelo derecho. Otras investigaciones (Kotz et al., 2003;

Leitman et al., 2010; Wildgruber, Ackermann, Kreifelts, & Ethofer, 2006) también reportan esta red de activación, que respalda lo que Alba-Ferrara (2011) reportó en investigaciones previas. En las activaciones de la muestra colapsada se restó la diferencia entre los estímulos de Prosodia Emocional (alegría, miedo, ira) con la línea de base (formada por los *trials* neutrales y los periodos de silencio). En la red se vieron activaciones particularmente en el GTSD con lo que se refuerza la hipótesis de que el área es crucial para la prosodia (Ross & Monnot, 2008).

Nodos bilaterales activados en la tarea prosódica en fMRI. Por un lado, la zona que mayor activación presentó en tamaño de *cluster* fue el GTS (GTSI=3207 y GTSD= 2435) de manera bilateral. La participación del GTSI en la tarea puede tener relación con dos cuestiones. Con el etiquetado verbal que los participantes realizan explícitamente de las emocionales, siendo así que la activación no estaría relacionada de manera *per se* con la función prosódica (Mitchell & Ross, 2008). Otra posibilidad es que la activaciones producidas sean por el grupo de ELTD, dado que la función migró a áreas homotópicas (Alba-Ferrara et al., 2018). El área de Wernicke (o GTSI) es la zona asociada esencialmente para la comprensión verbal-semántica, siendo parte vital del procesamiento del lenguaje, ya que su alteración puede derivar tanto en problemas semánticos como fonológicos (Mesulam, Thompson, Weintraub, & Rogalski, 2015; Wernicke, 1874). Entonces, se comprende la activación del GTS de manera bilateral, por los tipos de *trials* que se utilizan (palabras en tonalidades) en la prueba.

Otras activaciones que no fueron de importancia para la investigación pero que se reportan fueron: (a) el opérculo frontal derecho, el cual está involucrado en redes neuronales de detección de las emociones de miedo y tristeza en prosodia (Van Rijn et al., 2005), siendo una parte del bucle auditivo motor, comprende los engramas de movimientos orofaciales necesarios para un mapeo motor automático de la prosodia (Hoekert, Bais, Kahn, & Aleman, 2008); (b) el giro precentral, el cual no está relacionado en este caso con la respuesta motora de la actividad de la tarea (presionar el botón), sino con la representación del *trial* alegre (Buchanan et al., 2000) o con la activación motora provocada para una preparación de respuestas motoras a la emoción percibida (una mímica de un gesto comunicativo para responder a la emoción) (Warren et al., 2006); (c) el pallidum, que se encuentra conectado funcionalmente con el núcleo subtalámico durante la decodificación de la emoción vocal (Péron, Frühholz, Ceravolo, & Grandjean, 2015); y (d) el cerebelo que suele estar relacionado más bien con la

producción prosódica en cuestiones motoras junto a los ganglios basales (Paulmann, Pell, & Kotz, 2008), pero también se postula una relación con el reconocimiento de ritmos musicales (Nozaradan, Schwartze, Obermeier, & Kotz, 2017).

En la detección de prosodia emocional (*trials* alegre, miedo, ira y neutral) se plantea analizar ciertas áreas de interés, delimitadas por una línea teórica (Alba-Ferrara et al., 2018; Ross & Monnot, 2008; Wildgruber et al., 2006) donde se delimita que zonas son relevantes para la percepción de la prosodia y se descartan áreas que son, quizás reclutadas pero no presentan esenciales.

Comentario sobre los *Pathways* de la función prosódica. La comprensión prosódica emocional vocal consta de subprocesos que están representados diferencialmente en el cerebro, es importante mencionar el recorrido de estos para luego comprender las zonas de activación relevantes para el estudio. Desde la emisión del estímulo hasta el reconocimiento de la prosodia emocional se presumen tres etapas o subprocesos en donde (1) se analizan las señales acústicas de las vocalizaciones, (2) se deriva el significado emocional de un conjunto de señales acústicas y (3) se aplica el significado emocional a la cognición de orden superior (Leitman et al., 2010; Schirmer & Kotz, 2006; Wildgruber et al., 2006).

a. Procesamiento sensorial. En esta primera etapa se da una extracción de información acústica suprasegmental llevada a cabo por regiones acústicas primarias del lado derecho y superior (Wildgruber et al., 2006). El tono emocional, compuesto por la modulación de la sonoridad, el tono, el ritmo del habla y la calidad de la voz o el timbre se interpone sobre la estructura semántica del habla de un modo suprasegmental (Schirmer & Kotz, 2006). El HI parece operar en una escala temporal más fina y, por lo tanto, está mejor equipado para el análisis de información que cambia rápidamente como está presente en el habla. Por el contrario, la resolución temporal más baja del HD está asociado con una especialización en el procesamiento del tono. El HD parece depender más de la escala de 200 a 300 ms, lo que permite una mejor estimación del tono dinámico (Schirmer & Kotz, 2006). Es decir, la codificación de los parámetros suprasegmentales de la señal de voz está unida predominantemente a las estructuras del HD, mientras que las transiciones rápidas contribuyen a la diferenciación de los sonidos del habla a nivel segmentario (es decir, fonemas, sílabas), que se procesan principalmente dentro de áreas contralaterales (Zatorre, Belin, & Penhune, 2002; Zatorre et al., 1992). Entonces, la extracción de información acústica suprasegmentaria

parece estar unida principalmente a las regiones auditivas primarias y secundarias derechas (Schirmer & Kotz, 2006). Si el procesamiento sensorial integrador de la señal prosódica es rica en señales acústicas, se produce un aumento de activación temporal facilitada por la amígdala. Pero, si la señal es ambigua, se reclutan mayores procesos de evaluación, como el Giro Frontal Inferior (GFI) (Leitman et al., 2010).

b. Integración. En la segunda etapa el procesamiento a lo largo de la ruta auditiva “*what*” integra información acústica emocionalmente significativa para derivar en una “*gestalt*” emocional (Schirmer & Kotz, 2006). Hay una representación de secuencias acústicas suprasegmentales significativas dentro del GTSD. Aquí se retoma el modelo neuroanatómico en el cual el área homóloga de Wernicke, unida a los aspectos posteriores del GTS del HD representa el área clave para la comprensión de secuencias prosódicas (Ross, 1981). La información acústica relevante se transfiere desde estas regiones a través de conexiones de fibras directas a un área dentro del surco temporal superior (STS) posterior que sirve para la representación de secuencias significativas de la entonación. Y finalmente se da una evaluación explícita de la prosodia emocional a nivel de la corteza frontal inferior de manera bilateral (Wildgruber et al., 2006). Esto último se da ya que el juicio explícito de los aspectos lingüísticos (lexicales) de la prosodia está vinculado al GTSI, mientras que la corteza orbitofrontal bilateral se encuentra involucrada en la evaluación explícita de la prosodia emocional (Wildgruber et al., 2006). Esta transmisión se da de manera paralela desde el GTSD a las regiones demás, según un modelo causal dinámico del procesamiento prosódico (Wildgruber et al., 2006).

c. Cognición. Finalmente, la información emocional derivada a nivel del STS está disponible para procesos cognitivos de orden superior, esta etapa se puede llamar (3) cognición (Schirmer & Kotz, 2006). La integración de la información vocal y verbal se da una vez que los oyentes han evaluado las emociones transmitidas en la voz de un hablante, esta información se puede integrar en otros procesos. Interpretar las expresiones habladas como bromas o sarcasmos requiere un esfuerzo de procesamiento adicional, el cual se refleja en el aumento de la actividad en el giro frontal inferior (GFI) izquierdo para palabras habladas con incongruencia (Schirmer, Zysset, Kotz, & Von Cramon, 2004). El hecho de que este esfuerzo adicional incida en el procesamiento semántico puede inferirse de la evidencia de que la activación de GFI se correlaciona con el esfuerzo de selección semántica. En resumen, cuando hay un aumento en los

procesamientos sensoriales integrados se facilita la señal acústica en información afectiva, lo que produce un aumento de la activación en la corteza temporal y la amígdala; y a la inversa, cuando la señal acústica es ambigua (Leitman et al., 2010) o más compleja (Alba-Ferrara et al., 2011), se reclutan procesos evaluativos mayores, lo que aumenta la activación en el giro GFI y la conectividad GFI-GTS.

Giro Temporal Superior Derecho. Los resultados de neuroimagen de esta investigación reafirman los hallazgos previos sobre la representación de la prosodia emocional en el GTSD. Se reporta una participación esencial del GTSD para la realización de la tarea prosódica en los tres grupos. Con esto, se marca el rol central del área en la percepción de la prosodia emocional (Alba-Ferrara et al., 2012, 2011, Ethofer et al., 2006, 2012; Mitchell & Ross, 2008; Ross et al., 1988; Wildgruber et al., 2006). A raíz de esto, se sostiene la hipótesis de que la organización funcional anatómica de la prosodia emocional en el HD es análoga a la organización funcional anatómica del lenguaje proposicional en el HI, siguiendo la hipótesis de Ross (1981; 1979; 2008).

Se ha demostrado que en el HI, la región frontal posterior-inferior (BA 44) es esencial para la producción espontánea y la fluidez del habla (Broca, 1865). En la zona homóloga, la región frontal inferior derecha, se dan activaciones de la producción espontánea de la prosodia emocional en el habla, incluida la repetición prosódica (Ross & Monnot, 2008). Por otro lado, el lóbulo temporal superior posterior izquierdo es esencial para la comprensión verbal-semántica (Wernicke, 1874) y en la región opuesta, el lóbulo temporal posterior-superior derecho (BA 22) es esencial para la comprensión de la prosodia afectiva (Ross & Monnot, 2008) y la presente investigación reafirma esta hipótesis de trabajo.

Cada vez más se reafirma la hipótesis de participación del GTSD para la tarea de prosodia emocional como área putativa de la misma. Dado que tanto el GTSI y derecho tiene un rol esencial para el lenguaje, es esperable su activación conjunta. Por ejemplo, si una investigación no se delimita únicamente a utilizar estímulos prosódicos (con contenido semántico) es esperable ver la utilización de ambas zonas. Entonces, las activaciones del GTSI durante la tarea prosódica pueden deberse al etiquetado de manera explícita la emoción durante la tarea, o en el procesamiento lingüístico en la función de la carga semántica de los estímulos (Alba-Ferrara et al., 2011). En resumen, este estudio en lesión epiléptica permitió contribuir a distinguir el área del GTSD como indispensables para la función de la prosodia.

Otras áreas. Existen zonas que algunos investigadores presentan como importantes para la función prosódica, pero en esta investigación no se encontraron activaciones significativas de dichas áreas. La amígdala derecha y lóbulo frontal parecen ser nodos subyacentes que oscilan al procesamiento prosódico.

Se plantea que existe un procesamiento dinámico causal (Ethofer et al., 2006) de las regiones del GFI bilaterales en la función prosódica, en las cuales se recibe información paralela de la corteza temporal derecha durante el procesamiento prosódico. Habiendo una interacción recíproca entre regiones de procesamiento auditivo temporal y regiones evaluativas frontales inferiores, pero que dependen del grado de presencia de la señal (Ethofer et al., 2006); y cuando la señal es baja, la evaluación del estímulo y la selección de la respuesta apropiada se vuelve más difíciles. Continuando con la línea de Alba-Ferrara (2012), se delimita que las zonas o áreas premotoras y de la corteza singular anterior no son relevantes para la percepción de la prosodia y se descartan como áreas propias para el reconocimiento prosódico. Estas áreas serían reclutadas, como ya se explicó, cuando la tarea presentada tiene mayor nivel de complejidad (Alba-Ferrara et al., 2011), en una tercer etapa (o etapa alterna) del *pathway* prosódico.

Por otro lado, la literatura sobre el papel de la amígdala en la prosodia es mixta, pero algunos estudios le adjudican un papel importante. Estudios (Adolphs, 2002; Leitman et al., 2010) sugieren que la amígdala puede activarse preferentemente durante las tareas implícitas y desactivarse durante tareas explícitas, otros estudios han indicado lo contrario o que la activación de la amígdala puede disminuir durante la duración del experimento debido a la habituación (a mayor exposición, menor activación amigdalina). Los resultados de esta investigación señalan que durante la tarea de emoción prosódica, la amígdala no fue sensible al grado de prominencia en la prosodia. Estos datos también pueden interpretarse como la falta de excitación generada por la señal del estímulo. Se sostiene que los estudios que implican estructuras subcorticales como la amígdala, o los ganglios basales dentro de la estructura prosódica nutren puntos de vista opuestos, generando división en el campo de la investigación de la prosodia emocional (Schirmer & Kotz, 2006) no conducen hacia un modelo unificado de procesamiento emocional vocal. Otros investigadores resaltan que la amígdala no tiene un rol central y no forma parte del procesamiento prosódico (Leitman et al., 2010; Schirmer & Kotz, 2006).

4.3. Reorganización de la prosodia emocional en pacientes con ELTD

Activaciones en pacientes con ELTD (GTSI e ínsula). Los pacientes con ELTD presentaron durante la prueba activaciones del GTSI con extensiones hacia la Ínsula (Áreas de Brodmann 22/48). Esta activación de nodos cerebrales representa una anomalía en las activaciones clásicas de la prosodia emocional, dominio que se categorizó previamente como dominante o lateralizado en zonas temporales derechas en casos convencionales. Como se dijo previamente, la activación del GTSI está vinculado al procesamiento de la comprensión verbal-semántica, pero esta tarea (voces que pronuncian números en tonos emocionales) se caracteriza por tener un nivel de contenido semántico bajo, y una carencia total de sintaxis, por lo cual el análisis de comprensión verbal es mínimo. A pesar de esto, la zona se activó y los pacientes con ELTD, ZE en el lóbulo temporal derecho, llevaron a cabo la tarea conductual sin diferencia significativa con los otros dos grupos, preservando la función prosódica. Entonces, el grupo reclutó el GTS y la ínsula en el hemisferio contralateral para llevar a cabo la tarea, de manera homotópica a las áreas putativas de la prosodia (Alba-Ferrara et al., 2018).

La activación de la ínsula suele vincularse a la percepción de los estímulos prosódicos con la respuesta visceral del propio estado corporal ante la emoción provocada, por lo que es posible que la corteza somato sensorial y premotora simulen la emoción percibida y la ínsula agrega el estado visceral (Alba-Ferrara et al., 2011; Rolls, 2000). De todas formas, la activación tiene que interpretarse de manera distinta dado que se activa el GTSI extendiéndose hacia la ínsula izquierda, y no la ínsula entera. Para comprender correctamente su funcionamiento se debería estudiar bien como se procesa el *pathway* en el grupo con ELTD.

Otras activaciones significativas del mismo grupo se observaron en el pallidum derecho y el GTSD. Como relevante, se puede decir que el GTSD presentó activación menor que la del GTSI, sin llevar a cabo la tarea independientemente. De todas formas, la función parece no haber mudado en su totalidad al área izquierda del cerebro, dado que la activación del lóbulo temporal lateral derecho se mantuvo relativamente sin cambios en el grupo con ELTD, lo que respalda la suposición de que el hemisferio dominante es el derecho (Ross, 2000); y, en estos casos particulares de ZE dentro del mismo, que la tarea pasa a ser procesada de manera bihemisférica. Tompkins y Flowers

(1985) sostiene la hipótesis de que cuanto más "difícil" sea de procesar una tarea, mayor será la demanda de entrada de la corteza auditiva izquierda. Esta hipótesis puede ser trasladada a los casos con ELTD, si se entiende "dificultad" como aquello generado por las crisis en la ZE, supuestamente se podría ver este aumento reflejado en la disminución de la precisión del rendimiento (tal como pasa con los casos epilépticos en comparación con los CTRL). Entonces, es probable que el procesamiento prosódico dentro del GTSI no esté restringido únicamente a los aspectos semánticos del significado de las palabras, sino que también contiene nodos que permiten la realización del reconocimiento prosódico, dándose una reorganización de la función prosódica.

En resumen, el grupo con ELTD, a pesar de la ZE, llevó a cabo la tarea de reconocimiento prosódico con éxito. Pero a través del reclutado de áreas homotópicas contralaterales (que producen una respuesta etiquetando el estímulo prosódico). El grupo ELTD utilizó nodos contralaterales en comparación con los grupos CTRL y ELTI, pero llevando a cabo la tarea con éxito.

Reorganización cerebral en Epilepsia. Los datos del fMRI indican que los pacientes con ELTD tienen la función prosódica localizada en nodos distintos a los grupos CTRL y ELTI, y a pesar de esto pudieron llevar a cabo el reconocimiento de la prosodia. Así como se ha mostrado que la carga lingüística o la complejidad verbal de los estímulos de la emoción prosódica generan la participación del lóbulo temporal lateral posterior izquierdo (Mitchell & Ross, 2008), el GTSI puede llevar a cabo la tarea si el área putativa se encuentra dañada (Alba-Ferrara et al., 2018). El HI puede ser coactivado en su intento de extraer información fonética-segmentaria de los estímulos acústicos, ya sea que los estímulos contengan o no información fonética-segmentaria significativa. La activación de la corteza auditiva del lóbulo temporal lateral durante la decodificación de la emoción prosódica parece depender de la complejidad verbal o la carga lingüística de la tarea de procesamiento (Mitchell & Ross, 2008).

Existen pocas patologías donde se reporta este tipo de reorganizaciones. Un ejemplo es un caso de Lebrun, Lessins, De Vresse y Lelux (1985) donde un paciente que presentaba un neoplasma que invadía el área temporoparital derecha no presentó aprosodia luego de una extirpación del tumor. Posiblemente, debido al lento crecimiento del tumor a lo largo del tiempo, el cerebro del paciente se reorganizó lo suficiente como para que la resección aguda no precipitara un síndrome aprosódico. Otras investigaciones han realizado observaciones clínicas, indicando alteración de la

prosodia, como en la enfermedad de Parkinson (Pell & Leonard, 2003) o después de lesiones cerebrovasculares en los ganglios basales (Starkstein, Federoff, Price, Leiguarda, & Robinson, 1994) pero la epilepsia tiene rasgos que parecen favorecer la reorganización. En los pacientes con epilepsia se activan circuitos cerebrales anormales, a causa de la perturbación provocada por las crisis en las ZE. Por lo cual, la ZE no se trata solo de un área dañada, sino de un área con una alteración aberrante que va provocando cambios en la región y en la respectiva función con la cual se la vincula. El daño en la ZE es diferentes a otras patologías que pueden generar alteraciones en el cerebro, como el Parkinson (Pell & Leonard, 2003). La descarga producida durante las crisis genera que se active este circuito anormal y perturbado. Las características únicas de la patología, junto con los avances continuos en tecnología y en comprensión del funcionamiento cerebral han permitido descubrir reorganización cerebral en el lenguaje semántico (Hamberger & Cole, 2011) y en la memoria (Bonelli et al., 2013), la función prosódica pareciera sumarse como otra evidencia. Las investigaciones actuales (Fowler et al., 2006; Kho et al., 2008; Laurent et al., 2014) mencionadas previamente, cuya unidad de análisis comparte características con la presente, también reportan resultados similares. Donde los grupos con ELT no difieren significativamente de los CTRL en la comprensión de la prosodia.

Otra variable que podría influir en la reorganización de la función prosódica en la epilepsia podrían ser los fármacos (Selai, Bannister, & Trimble, 2005). De todas formas, se recuerda que el estudio se llevó a cabo con pacientes que llevaban un diagnóstico de epilepsia refractaria, es decir que, a pesar de la polimedicación, levaban posiblemente más tiempo con la patología que con la medicación, que además no estaba generando el efecto que se busca sobre la patología. Se descarta la hipótesis (Selai et al., 2005) de que los fármacos, mencionados previamente (Picot et al., 2008), causen la regeneración por sí sola, aunque pueden generar daños en el estilo de vida de la persona.

En conclusión, los resultados de neuroimagen indican una reorganización cerebral para la prosodia en pacientes con ELTD, dado que dicho grupo reclutó el GTS con una extensión hacia la ínsula en el hemisferio contralateral (izquierdo), de manera homotópicas de las áreas putativas del procesamiento de prosodia. Por otro lado, los pacientes con ELTI reclutaron regiones de procesamiento de prosodia en el HD (específicamente en el GTSD). La precisión de la prosodia emocional no difirió entre ambos grupos de epilepsia, aunque reclutaron diferentes nodos las áreas homotópicas

conservadas pueden asumir una función con éxito y tal vez llevar a la recuperación después de la lesión.

El cuerpo calloso y conexión interhemisférica. Es importante remarcar el rol de conexión interhemisférica del cuerpo calloso, el cual tiene conexión con la reorganización cerebral. Este es el haz más extenso de fibras en el cerebro, el cual conecta áreas homotópicas de la corteza izquierda y derecha (Alba-Ferrara et al., 2018). Hay reportes de casos en los que se produce daño en el cuerpo calloso y no en la corteza del HD pero de todas formas se reportan síntomas de Aprosodia (Klouda, D. A. Robin, Graff-Radford, & Cooper, 1988). Por lo tanto, se debe estudiar la diafonía interhemisférica para entender la transferencia intra-inter hemisférica. Prete (2014) reporta el caso de un paciente con callosotomía completa (otro tipo de procedimiento para la epilepsia refractaria en el cual se resecciona el cuerpo calloso en microcirugía) y los resultados mostraron superioridad en el HI para procesar la prosodia emocional y otros con callosotomía parcial (de la parte anterior) que mostró comportarse como los controles. Como se dijo previamente, el proceso de la prosodia emocional requiere una interacción interhemisférica eficiente ya que cada parte hace interpretaciones únicas desde lo paralingüístico. El HD procesa la valencia prosódica de una oración y el HI puede emitir un juicio y clarificar la valencia emocional. Es por esto que el cuerpo calloso debe ser estudiado y puede ser un elemento clave para comprender la reorganización cerebral.

4.4. Consideraciones finales y futuras líneas

Consideraciones finales. A diferencia de los síndromes afásicos, la organización de la prosodia afectiva en el cerebro ha creado controversias, porque pueden producirse déficits afectivos-prosódicos después de un daño cerebral izquierdo o derecho (Ross & Monnot, 2008). Esto está relacionado con la característica paralingüística de la prosodia. Contraria a la semántica y la sintaxis, la prosodia emocional presenta una dependencia a la relevancia del estímulo para el sujeto en la tarea llevada a cabo. Entonces, disponibilidad puede variar en relación a la información verbal. Otra variable interindividual en la prosodia es el sexo (Schirmer, Kotz, & Friederici, 2002). Por lo tanto, el uso de la prosodia emocional puede variar según el contexto y el sujeto determinada. Otra consideración necesaria sobre los resultados es que, contrariamente a una imagen más simplista que se puede tener al teorizar, la

lateralización de las funciones del lenguaje es relativa, en lugar de absoluta (Friederici & Alter, 2004; Mitchell & Ross, 2008). Las variables que más condicionan el estudio pueden ser, el tipo de estímulo que se le presenta al evaluado y la edad de inicio de las crisis. El diseño del estímulo fue delimitado por el paradigma utilizado, controlando la variable (Alba-Ferrara et al., 2011; Banse & Scherer, 1996). La edad de inicio de la patología y su pronóstico refractario fue tomada en cuenta en la investigación a través de la historia clínica de los pacientes, controlando la variable.

Futuras líneas. La presente investigación propone continuar con esta línea de trabajo, dado que los resultados podrían ser ampliados, estudiando mismos o nuevos pacientes con ELT antes y después de la cirugía. De esta manera, se profundizaría la reorganización funcional de la prosodia emocional después de la lobectomía temporal en pacientes que ya han sido evaluados prequirúrgicamente. En este próximo paso de investigación se esperaría, al igual que reporta Kho (2008), que ambos grupos, pasado un periodo de rehabilitación posquirúrgica, puedan llevar a cabo la tarea prosódica con el mismo éxito previo. Esta hipótesis se mantiene dado que en las investigaciones posquirúrgicas actuales (Milesi et al., 2014; Prete et al., 2014) no se muestra un rendimiento peor en grupos de lobectomía izquierda o derecha. Continuar con esta línea sería interesante dado que hay pocas investigaciones que comparan el procesamiento de la prosodia pre y posquirúrgica (Alba-Ferrara et al., 2018).

5. Conclusión

La presente investigación llevó a cabo una evaluación de la prosodia emocional en una población con ELT refractaria, candidatos a lobectomía como tratamiento, obteniendo información sobre los mecanismos cerebrales compensatorios del procesamiento prosódico en la epilepsia. Se esperaría que la función prosódica se presente alterada en la mayoría de los casos de ELTD (dado que la ZE dañaría áreas putativas prosódicas), generando un déficit en la calidad de vida de las personas. Pero, por el contrario, al llevar a cabo una tarea de prosodia emocional a los grupos con ELTD, ELTI y CTRL, no se encontró una diferencia significativa en el desempeño entre los grupos. Al colapsar las muestras, la neuroimagen arrojó activaciones bilaterales en los hemisferios temporales, específicamente del GTS, en la tarea prosódica. Estos datos reafirman no solo hallazgos previos sobre el GTS como zona prosódica, sino también la participación del opérculo frontal, el pallidum y el cerebelo (Alba-Ferrara et al., 2011)

en la función. Los grupos ELTI y CTRL reclutaron mismas regiones derechas putativas prosódicas. Los datos sugieren que ambos hemisferios tienen roles diferenciales en el procesamiento de la prosodia, y como el HD es preponderante para la tarea *per se*, el contralateral categoriza y etiqueta las emociones, por lo que su contribución es necesaria.

El grupo con ELTD reclutó el GTS y la ínsula en el hemisferio contralateral (izquierdo) de manera homotópica a las áreas putativas del procesamiento prosódico. Esto indica una reorganización cerebral para la prosodia en pacientes con ELTD. En definitiva, la precisión en la tarea no difirió entre grupos, aunque reclutaron diferentes nodos cerebrales que asumieron la función exitosamente, llevando a la recuperación después de la lesión. Las alteraciones cerebrales causadas por ELTD refractaria resultan en una reorganización cerebral del procesamiento de prosodia, y dicha reorganización impacta en el rendimiento. Se puede decir que la epilepsia impulsa una reorganización cerebral del procesamiento de la prosodia, dado que los pacientes con ELTD no se vieron gravemente afectados en la realización de la tarea en comparación con los casos CTRL y los ELTI. Este estudio concluye afirmando que cuando la red de procesamiento de la prosodia se ve afectada por la ELT se produce plasticidad cerebral. Se esperaría en futuras líneas de investigación ampliar los resultados, para investigar la reorganización de la prosodia emocional después de una lobectomía temporal, ya que existe poca evidencia que compare el reconocimiento de la prosodia en epilepsia de manera pre y posquirúrgica.

Referencia

- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 169-177. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00301-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00301-X)
- Alba-Ferrara, L. M., de Erausquin, G. A., Hirnstein, M., Weis, S., & Hausmann, M. (2013). Emotional prosody modulates attention in schizophrenia patients with hallucinations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(March), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00059>
- Alba-Ferrara, L. M., 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. M., Hausmann, M., Mitchell, R. L., & Weis, S. (2011). The neural correlates of emotional prosody comprehension: Disentangling simple from complex emotion. *PLoS ONE*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028701>
- Alba-Ferrara, L. M., 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>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)* (American P). Arlington.
- Asociación Médica Mundial. (2013). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. *Asociación Médica Mundial*. Recuperado de http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos_y_defunciones/
- Bancaud, J., Brunet-bourgin, F., Chauvel, P., & Halgren, E. (1994). Anatomical origin of déjà vu and vivid «memories» in human temporal lobe epilepsy. *Brain*, 117(1), 71-90. <https://doi.org/10.1093/brain/117.1.71>
- Banerjee, P. N., Filippi, D., & Allen Hauser, W. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Research*, 85(1), 31-45. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003>
- Banse, R., & Scherer, K. R. (1996). Acoustic profiles in vocal emotion expressions.

- Journal of Personality and Social Psychology. *70*, 70(3), 614-636.
- Beck, A. T., & Alford, B. A. (2009). *Depression: Causes and Treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press. <https://doi.org/10.1080/15323269.2010.492268>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561-571.
- Blankenship, A. B. (1938). Memory span: a review of the literature. *Psychological Bulletin*, *35*, 2-3.
- Bonelli, S. B., Thompson, P. J., Yogarajah, M., Powell, R. H. W., Samson, R. S., McEvoy, A. W., ... 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>
- Bookheimer, S. (2007). Pre-surgical language mapping with functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychology Review*, *17*(2), 145-155. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9026-x>
- Bowers, D., Coslett, H. B., Bauer, R. M., Speedie, L. J., & Heilman, K. M. (1987). Comprehension of emotional prosody following unilateral hemispheric lesions: Processing defect versus distraction defect. *Neuropsychologia*, *25*(2), 317-328. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(87\)90021-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(87)90021-2)
- 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>
- Buchanan, T. W., Lutz, K., Mirzazade, S., Specht, K., Shah, N. J., Zilles, K., & Jäncke, L. (2000). Recognition of emotional prosody and verbal components of spoken language: An fMRI study. *Cognitive Brain Research*, *9*(3), 227-238. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(99\)00060-9](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(99)00060-9)
- Cohen, M., Prather, A., Town, P., & Hynd, G. (1990). Neurodevelopmental differences in emotional prosody in normal children and children with left and right temporal lobe epilepsy. *Brain and Language*, *38*(1), 122-134. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(90\)90105-P](https://doi.org/10.1016/0093-934X(90)90105-P)
- Commision on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy. (1981). Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification

of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 22(4), 489-501. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x>

Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy.
(1989). Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes, 30(389), 389-399.

Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy.
(1993). Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*, 34(4), 592-596. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x>

Darwin, C. (1872). *The Expression on of the Emotions in Man and Animals*. London: John Murray, Albemarle Street. <https://doi.org/10.1038/036294c0>

Dlugos, D. J., Jaggi, J., O'Connor, W. M., Ding, X. S., Reivich, M., O'Connor, M. J., & Sperling, M. R. (1999). Hippocampal cell density and subcortical metabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 40(4), 408-413. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00734.x>

Ellis, A. W., & Young, A. W. (1992). *Neuropsychología Cognitiva Humana*. Barcelona: Masson S. A.

Ethofer, T., Anders, S., Erb, M., Herbert, C., Wiethoff, S., Kissler, J., ... 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>

Ethofer, T., Bretschner, J., Gschwind, M., Kreifelts, B., Wildgruber, D., & Vuilleumier, P. (2012). Emotional voice areas: Anatomic location, functional properties, and structural connections revealed by combined fMRI/DTI. *Cerebral Cortex*, 22(1), 191-200. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr113>

Falco-Walter, J. J., Scheffer, I. E., & Fisher, R. S. (2018). The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*, 139(July 2017), 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015>

Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C. E., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for

- Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(87\)90293-1](https://doi.org/10.1016/0021-9797(87)90293-1)
- 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 and 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., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M. D., & Turner, R. (1998). Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses, 40(7), 1-11. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0306>
- Gaitatzis, A., Johnson, A. L., Chadwick, D. W., Shorvon, S. D., & Sander, J. W. (2004). Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain*, 127(11), 2427-2432. <https://doi.org/10.1093/brain/awh267>
- Gastaut, H. (1973). *Dictionary of Epilepsy*. Genova: Word Health Organization.
- 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., & Cole, J. (2011). Language organization and reorganization in epilepsy. *Neuropsychology Review*, 21(3), 240-251. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9180-z>
- Hamberger, M. J., Goodman, R. R., Perrine, K., & Tamny, T. (2001). Anatomic dissociation of auditory and visual naming in the lateral temporal cortex. *Neurology*, 56(1), 56-61. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.1.56>
- Hamberger, M. J., Seidel, W. T., Goodman, R. R., Perrine, K., & Mckhann, G. M. (2003). Temporal lobe stimulation reveals anatomic distinction between auditory naming processes, 7-10. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000061489.25675.3E>
- Hamberger, M. J., & Tamny, T. R. (1999). Auditory naming and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 35(3), 229-243. <https://doi.org/10.1016/S0920->

1211(99)00023-6

- Heilman, K. M., Scholes, R., & Watson, R. T. (1975). Auditory affective agnosia. Disturbed comprehension of affective speech. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *38*(1), 69-72. <https://doi.org/10.1136/jnnp.38.1.69>
- Hoekert, M., Bais, L., Kahn, R. S., & Aleman, A. (2008). Time course of the involvement of the right anterior superior temporal gyrus and the right fronto-parietal operculum in emotional prosody perception. *PLoS ONE*, *3*(5), 1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002244>
- Hughlings-jackson, J. (1878). On Affections of Speech From Disease of the Brian. *Brain*, *1*(3), 304–330. Recuperado de <https://doi.org/10.1093/brain/1.3.304>
- Hughlings-jackson, J. (1880). On Right Or Left-Sided Spasm At The Oonset 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>
- Hughlings-jackson, J. (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>
- Hughlings-jackson, J., & 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. Recuperado de <https://doi.org/10.1093/brain/21.4.580>
- Jacoby, A., Baker, G. A., Steen, N., Potts, P., & Chadwick, D. W. (1996). The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: Findings from a U.K. community study. *Epilepsia*, *37*(2), 148-161. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00006.x>
- Keurs, M. Ter, Brown, C. M., Hagoort, P., & Stegeman, D. F. (1999). Electrophysiological manifestations of open- and closed-class words in patients with Broca’s aphasia with agrammatic comprehension: An event-related brain potential study. *Brain*, *122*(5), 839-854. <https://doi.org/10.1093/brain/122.5.839>
- 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>
- Klouda, G. V., D. A. Robin, Graff-Radford, N. R., & Cooper, W. E. (1988). The role of callosal connections in speech prosody. *Brain and Language*, 35(1), 154-171.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0093-934X\(88\)90106-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0093-934X(88)90106-X)
- Knecht, S., Scatoni, B. I., Saturnino, N., & Bentancourt, C. M. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans, 1-25.
<https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2512>
- 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)
- Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). Drug-Resistant Epilepsy, 919-926.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>
- Laurent, A., Arzimanoglou, A., Panagiotakaki, E., Sfaello, I., Kahane, P., Ryvlin, P., ... De Schonen, 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>
- Lawn, N. D., Bamlet, W. R., Radhakrishnan, K., O'Brien, P. C., & So, E. L. (2004). Injuries due to seizures in persons with epilepsy: A population-based study. *Neurology*, 63(9), 1565-1570.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000142991.14507.B5>
- Lebrun, Y., Lessinnes, A., De Vresse, L., & Leleux, C. (1985). Dysprosody and the non-dominant hemisphere. *Language Sciences*, 7(1), 41-52.
[https://doi.org/10.1016/S0388-0001\(85\)80011-5](https://doi.org/10.1016/S0388-0001(85)80011-5)
- Lee, G. P. (2010). *Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery*. Oxford University Press, Inc. Recuperado de www.oup.com
- Leitman, D. I., Wolf, H. D., Ragland, J. D., Laukka, P., Loughhead, J., Valdez, J. N., ... Gur, R. C. (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>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (Fifth Edit, p. 1617). New York: Oxford University Press, Inc.
- McCagh, J., Fisk, J. E., & Baker, G. A. (2009). Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Research*, *86*(1), 1-14.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.04.007>
- 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>
- 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), 1-13.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00275>
- 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>
- Mohanraj, R., Norrie, J., Stephen, L. J., Kelly, K., Hitiris, N., & Brodie, M. J. (2006). Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurology*, *5*(6), 481-487.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70448-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70448-3)
- Monrad-Krohn, G. H. (1947). Dysprosody or altered «melody of language.» *Brain*, *70*(4), 405-415. <https://doi.org/10.1093/brain/70.4.405>
- Monrad-Krohn, G. H. (1957). The third element of speech: prosody in the neuro-psychiatric clinic. *The British Journal of Psychiatry*, *April 103*(431), 326-331.
<https://doi.org/10.1192/bjp.103.431.326>
- Nelson, H. E. (1982). *National Adult Reading Test (NART): For the Assessment of Premorbid Intelligence in Patients with Dementia: Test Manual* (NFER-Nelso). Windsor, UK.

- 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>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113. Recuperado de [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Palop, J. J., Chin, J., & Mucke, L. (2006). A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*, *443*(7113), 768-773. <https://doi.org/10.1038/nature05289>
- 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, *3*(4), 275-288.
- Péron, J., Frühholz, S., Ceravolo, L., & Grandjean, D. (2015). 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>
- Picot, M.-C., Baldy-Moulinier, M., Daures, J.-P., Dujols, P., & Crespel, A. (2008). The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*, *49*(48), 137-174. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>
- 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>

- Ransil, B. J., & Schachter, S. C. (1994). Test-Retest Reliability of the Edinburgh Handedness Inventory and Global Handedness Preference Measurements, and Their Correlation. *Perceptual and Motor Skills*, *79*(3), 1355-1372.
<https://doi.org/10.2466/pms.1994.79.3.1355>
- Rolls, E. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex*, *10*(3), 284-294.
- Ross, E. D. (1981). The Aprosodias: Functional-Anatomic Organization of the Affective Components of Language in the Right Hemisphere. *Archives of Neurology*, *38*(9), 561-569.
<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). London, UK: 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*, 144-148.
- 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., Van Rheenen, T. E., Joshua, N. R., O'Regan, A., Gogos, A., & Groot, C. (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>
- 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>
- Schirmer, A., Kotz, S. A., & Friederici, A. D. (2002). Sex differentiates the role of emotional prosody during word processing. *Cognitive Brain Research*, *14*(2), 228-

233. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(02\)00108-8](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(02)00108-8)

Schirmer, A., Zysset, S., Kotz, S. A., & Von Cramon, D. Y. (2004). Gender differences in the activation of inferior frontal cortex during emotional speech perception.

NeuroImage, *21*(3), 1114-1123. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.048>

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>

Shewchuk, R., Richards, J. S., & Elliott, T. (1998). Dynamic processes in health outcomes among caregivers of patients with spinal cord injuries. *Health Psychology*,

17, 125-129.

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>

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983).

Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Consulting). Palo Alto, CA.

Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S. F., ... Mueller, W. M. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects. *Brain*, 2033-2045.

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

Steinlein, O. K. (2004). Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*,

5(5), 400-408. <https://doi.org/10.1038/nrn1388>

Tompkins, C., & Flowers, C. R. (1985). Perception of emotional intonation by brain-damaged adults: The influence of task processing levels. *Journal of Speech and*

Hearing Research, 28, 527-538.

- Van Rijn, S., Aleman, A., Van Diessen, E., Berckmoes, C., Vingerhoets, G., & Kahn, R. S. (2005). What is said or how it is said makes a difference: Role of the right fronto-parietal operculum in emotional prosody as revealed by repetitive TMS. *European Journal of Neuroscience*, 21(11), 3195-3200.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04130.x>
- Wada, J., & Rasmussen, T. (1958). Intracarotid Injection of Sodium Amytal for the Lateralization of Cerebral Speech Dominance. *Journal of Neurosurgery*, 106(6), 1117-1133. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.6.1117>
- 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., ... Scott, S. K. (2006). Positive Emotions Preferentially Engage an Auditory–Motor “Mirror” System. *The Journal of Neuroscience*, 26(50), 13075-13067.
<https://doi.org/0270-6474/06/2613067-09>
- Wernicke, C. (1874). *Der aphasische Symptomencomplex; eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Breslau: Max Cohn & Weigert.
- Wildgruber, D., Ackermann, H., Kreifelts, B., & Ethofer, T. (2006). Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies. *Progress in Brain Research*, 156, 249-268. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)56013-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)56013-3)
- Zatorre, R. J., Belin, P., & Penhune, V. B. (2002). Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(1), 37-46.
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01816-7](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01816-7)
- Zatorre, R. J., Evans, A. C., Meyer, E., & Gjedde, A. (1992). Lateralization of Phonetic and Pitch Discrimination in Speech Processing. *Science*, 256(5058), 846-849.