Implicaciones de la función del fascículo uncinado en la epilepsia

Implications of the uncinate fasciculus function in epilepsy

Cano-Galindo Sofía,* Vélez-García Alicia Elvira,**
Orozco-Calderón Gabriela,*** Cruz-Pérez Felipe****

Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México; Ciudad de México, D.F., México.
* Laboratorio de Psicobiología y Cognición.
** Coordinación de Psicofisiología.
*** Laboratorio de Psicobiología y Cognición Humana.
**** Laboratorio de Cognición y Desarrollo.

RESUMEN

El papel funcional del fascículo uncinado (FU) continúa siendo un tema de debate. Su relevancia en diferentes patologías ha brindado un panorama más específico de sus diversas funciones tales como el lenguaje, la memoria y el procesamiento emocional. Pacientes con epilepsia del lóbulo temporal han mostrado tener medidas anormales en estudios con difusión y anisotropía del FU de manera bilateral, siendo que la integración conectiva de FU con áreas frontales, áreas mesiales y anteriores del lóbulo temporal es relevante para el desempeño en diversas tareas de memoria y lenguaje, así como para el procesamiento emocional. Con este trabajo se busca brindar una descripción neuroanatómica funcional detallada del mismo y a su vez dar a conocer su relevancia y función en los procesos cognitivos mencionados.

Palabras clave: Epilepsia, fascículo uncinado, lobectomía temporal, neuroanatomía funcional, neuropsicología.

ABSTRACT

The functional role of the uncinate fasciculus(UF) remains a subject of debate. Their significance in different pathologies has provided a more specific overview of its various functions such as language, memory and emotional processing. Patients with temporal lobe epilepsy have shown abnormal bilateral measures in studies of tensor diffusion and anisotropy, remarking the relevance of the integration of UF with previous frontal areas of the temporal lobe, mesial areas and his importance in the performance of various tasks of memory and language. This work aims to provide a detailed description of the neuroanatomical function of the UF and also give out their relevance and role in the cognitive processes mentioned above.

Key words: Epilepsy, functional neuroanatomy, neuropsychology, temporal lobectomy, uncinate fasciculus.

Introducción

El fascículo uncinado(FU), al ser uno de las vías mayores de comunicación cerebral entre la corteza orbitofrontal y temporal anterior,[1] posee diversas implicaciones en la transmisión del la información, la cual tiene un modo particular de representarse en diversos procesos cognitivos. En caso de patología o alteración, se observarán características específicas en el desempeño de diversas tareas a través de diferentes pruebas o paradigmas de evaluación donde el trabajo de la neuropsicología es analizar detalladamente los cambios que se dan en dichos procesos y funciones de manera general tanto en poblaciones específicas y a su vez con respecto a un mismo individuo.

Es, debido a lo anterior, que estudios en población con diferentes grupos de edad, y en pacientes con diferentes tipos de patologías, o que han sufrido algún tipo de neurocirugía o daño neurológico en alguna de dichas regiones; como en el caso de la lobectomía temporal anterior por epilepsia refractaria han sido sumamente relevantes para poder conocer las funciones particulares que el FU tiene sobre diversos procesos cognitivos; tales como memoria, lenguaje y procesamiento emocional.

Por lo tanto, el objetivo del siguiente trabajo es dar a conocer una descripción neuroanatómica funcional detallada que retome los hallazgos más recientes de técnicas como la imagen por tensor de difusión, dando a conocer las implicaciones de la participación del FU en diferentes tipos de patologías, ahondando en específico su participación en la epilepsia.

Descripción neuroanatómica

La sustancia blanca (SB) es de suma importancia en la generación de vías de cohesión y conexión en el cerebro. Está formada por haces de fibras mielinizadas que viajan entre ambos hemisferios y dentro de cada uno de ellos. Los

Correspondencia: Dr. Felipe Cruz-Pérez
Av. Universidad 3004, Col. Copilco-Universidad, Deleg. Coyoacán, C.P. 04510. México, D.F.
Correo electrónico: felcruz@servidor.unam.mx

Artículo recibido: Junio 11, 2014.
Artículo aceptado: Julio 30, 2014.

fascículos cerebrales son haces de fibras nerviosas que unen las diferentes áreas de la corteza cerebral; estas agrupaciones de axones proceden de distintas estructuras cerebrales y pueden finalizar en varios destinos.[2]

El fascículo uncinado (FU) forma parte de las fibras de asociación, las cuales conectan áreas cerebrales dentro de cada hemisferio; algunos otros ejemplos de estos tipos de fibras son el fascículo longitudinal superior, el fascículo fronto-occipital, el fascículo longitudinal superior e inferior y el cíngulo.[3] El FU es directo, bidireccional, monosináptico y de largo alcance *(Figura 1)*. Conecta las regiones anterior de los lóbulos temporales con el área 10 de Brodmann y la corteza orbitofrontal (COF) medial y lateral *(Figura 2)*. Mide aproximadamente 45 mm, siendo más largo en los hombres. Posee una forma de gancho arqueado alrededor de la cisura de Silvio.[4] Es más grande en el hemisferio derecho, indicando una mayor conectividad frontotemporal para ese hemisferio. A medida que va entrando a la cápsula externa sus fibras se arquean lateralmente hacia el núcleo lenticular.[5,6] Se divide en tres partes: un segmento dorsal/temporal, una porción media o insular y, por último, una extensión ventral/frontal.[7] Alcanza su pico de desarrollo hasta la tercera década de la vida.[8] El FU generalmente es confundido con el fascículo inferior fronto-occipital, cuando se van uniendo hacia la ínsula.[9] Otro error común es en la concepción de que el FU conecta el hipocampo con el lóbulo frontal.[10]

Por la parte neuroquímica, el FU lleva fibras colinérgicas de los núcleos basales de Meynert como parte de una vía colinérgica que inerva diversas regiones y estructuras cerebrales, por lo que alteraciones en dicha inervación contribuyen en parte a disfunciones mnésicas.[11]

Para el estudio del FU se han utilizado técnicas de imagen por tensor de difusión (ITD), la cual es una técnica idónea para valorar la SB de manera no invasiva, permitiendo detectar el grado de integridad de las fibras. Esta técnica traza las vías de la SB usando los principios de difusión del agua. Debido a su mínima resistencia las moléculas del agua se mueven de manera más rápida en paralelo a las fibras nerviosas que en perpendicular; a este fenómeno se le denomina anisotropía de difusión.[12] Una de las variables que se analiza es la anisotropía fraccional (AF), que aporta información sobre la esfericidad de la difusión; se mueve entre valores de 0 a 1, siendo la máxima puntuación la mayor integridad de las fibras de la SB.[13] La tractografía cerebral utiliza las imágenes ITD para reconstruir y representar en 3D las conexiones de la SB del cerebro.[14] La reducción en la AF podría reflejar reducciones en la mielinización, lesiones axonales o una disminución de la cohesión de las fibras.[12]

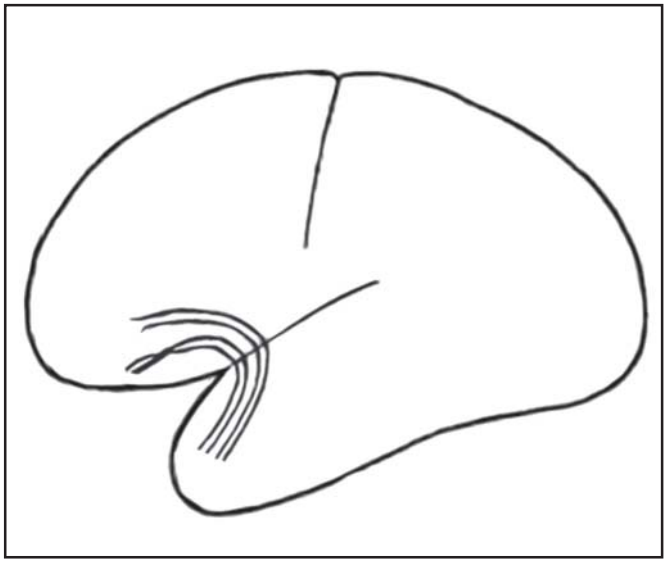

Figura 1. Esquema representacional de las fibras.

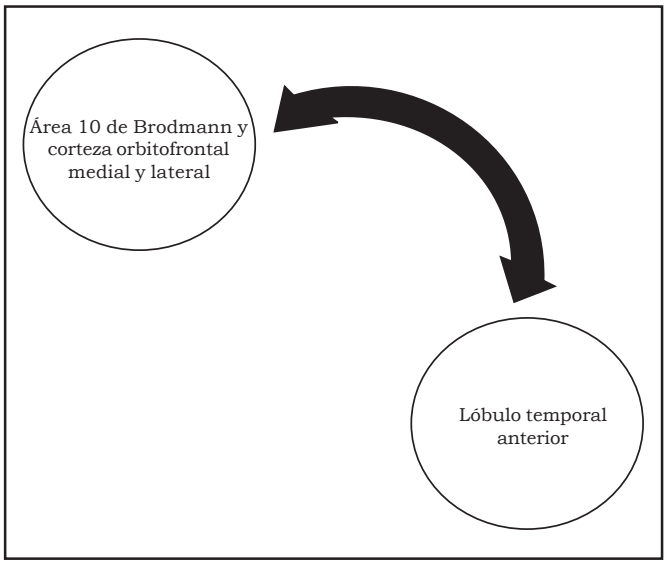

Figura 2. Regiones neuroanatómicas que se ven conectadas mediante el Fascículo Uncinado.

Aspectos neuroanatómicos funcionales

El FU en las partes temporales permite asociaciones mnésicas (por ejemplo, el recuerdo del nombre de un individuo con su cara y su voz) y es a través de interacciones con la corteza orbitofrontal lateral que proporciona un sesgo basado en la valencia de las decisiones. La bidireccionalidad de información del FU permite que la corteza orbitofrontal fundamentada en los mecanismos de recompensa y en la historia de castigo module rápidamente las representaciones mnésicas del lóbulo temporal.[15] El mecanismo de recompensa está basado en el área tegmental ventral y sus proyecciones dopaminérgicas hacia el núcleo accumbens, por lo cual es conocida como la "vía de recompensa cerebral mesoaccumbens". Esta vía es un circuito que está presente en todos los mamíferos y motiva las conductas aprendidas para la sobrevivencia y la reproducción. Conforme a este punto de vista, el daño en el FU puede causar dificultades en la expre-

sión de la memoria para guiar decisiones y en la adquisición de ciertos tipos de aprendizaje. A su vez las perturbaciones en el FU pueden causar problemas, emocionales, sociales y motivacionales, ya que éste es considerado parte del sistema límbico debido a su localización topográfica y conectividad.[15] Su relevancia también es asociada a diversas patologías clínicas, ya que anomalías en los haces de fibras del FU se relacionan con ansiedad social,[16] Alzheimer,[17] trastorno maniaco depresivo "bipolar",[18] esquizofrenia, psicopatía[15] y depresión en personas adultas mayores.[19]

Mencionando algunos ejemplos de estas investigaciones; en cuanto al Alzheimer, la investigación realizada por Larroza (2013) reporta que existe una disminución de las conexiones de sustancia blanca en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer, dichos cambios fueron encontrados en el fascículo cingulado posterior y en el FU.

Otro ejemplo dentro de una lectura psiquiátrica, es que se ha encontrado que las personas con trastorno esquizotípico de la personalidad, poseen una reducción de la anisotropía fraccional. Se ha reportado que diversos rasgos de personalidad tales como; ideas autorreferenciales, suspicacia, afecto restringido reducción de la extraversión y ansiedad social son asociados al FU derecho, mientras que el lado izquierdo ha sido relacionado con la memoria verbal y visual, así como con el desempeño ejecutivo.[18] A su vez se ha encontrado que el FU derecho también está asociado a la capacidad de autoconciencia autonoética, que es la reexperimentación de eventos anteriores como parte de nuestro pasado; como una entidad continua a través del tiempo,[20] mientras que el dominio de la memoria auditivo-verbal y la memoria declarativa se han relacionado con la integridad del FU izquierdo.[21]

Asimismo, el FU tiene participación en uno de los padecimientos neurológicos más importantes: la epilepsia, ya que es una de las vías preferenciales en epilepsia de lóbulo temporal por la cual las crisis se irradian hacia el lóbulo frontal.[22] Es concebible que valores anormales en las ITD se relacionen con daño en las vías axonales. De manera alternativa el daño neuronal de las crisis puede desencadenar una pérdida de materia blanca en las áreas conectadas.[23]

Fascículo uncinado y cognición

Regulación emocional y ansiedad generalizada

Retomando la importancia en la conexión del FU entre la corteza orbitofrontal y áreas temporales anteriores, es importante mencionar que estas últimas tienen un papel crítico en la representación y evocación del conocimiento social; lo que incluye acordarse de las personas, sus nombres, biografías y de manera más abstracta; aspectos de diversos rasgos y conceptos sociales. Con base en esto, el patrón de conectividad subyace a la función de los lóbulos temporales anteriores en la codificación y almacenamiento del conocimiento emocional, que se usa para guiar el proceso de decisión basado en la corteza orbitofrontal.[24] Diversos hallazgos sugieren que el FU es una de las bases principales para déficits en la regulación emocional relacionados con la ansiedad.[25]

Mediante técnicas de AF e ITD se ha observado que individuos que presentan un desorden generalizado de ansiedad social o "fobia social" poseen una anomalía en la materia blanca del FU, lo que explica algunos de los patrones e interacciones que existen con la amígdala y el lóbulo frontal en respuesta a una amenaza social en este trastorno.[16]

Al relacionar los datos de ITD del FU con datos de resonancia magnética funcional (fMRI) en una tarea relevante de la función anticipatoria, los resultados evidencian una reducción en la integridad microestructural de esta vía, siendo probable que tenga consecuencias funcionales de comunicación prefrontal-límbica. Esto es fundamentado en dos importantes investigaciones en donde se estudiaron las relaciones entre datos de ITD y fMRI relacionados con los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo.[26,27]

Asimismo, el FU ha sido relacionado con la depresión de adultos mayores, debido a la interrupción en materia blanca que conecta diversas áreas clave tales como los circuitos frontoestriatales y fronto límbicos. Se ha reportado una mayor lesión en el volumen de la materia blanca en el FU izquierdo en pacientes depresivos, y se ha observado que en estos paciente el FU correlaciona con el desempeño de diversas tareas ejecutivas. La depresión ha sido asociada a un pérdida normal de control "top-down" entre la corteza prefrontal y regiones temporales dicha pérdida se puede se puede reflejar en un mayor conectividad funcional en estado de reposo con una mayor integridad estructural (anisotropía fraccional) del FU.[19]

Memoria

Dos regiones cerebrales son fundamentales para la participación del FU en la epilepsia, el lóbulo temporal en su porción anterior y la corteza prefrontal. Las áreas temporales anteriores reciben información de áreas sensoriales asociativas, así como de núcleos límbicos que integran la entrada de la información sensorial. Los lóbulos temporales mediales están implicados en procesos mnésicos tanto de codificación, como de recuperación de la información. Asimismo, el FU contribuye al control mnémico, tanto en niños como en adultos jóvenes. El control mnémico se refiere a la capacidad de iniciar y mantener el proceso que guía en la codificación y evocación. En cuanto a regiones anteriores, se ha observado que regiones prefrontales del hemisferio izquierdo se activan diferencialmente durante la codificación episódica y la recuperación semántica, mientras que las áreas prefrontales derechas participan diferencialmente durante la recuperación de la memoria episódica. Por lo tanto, parece razonable suponer que la integridad del FU que une regiones frontales con partes anteriores y mesiales de los lóbulos temporales es importante para un rendimiento óptimo en tareas de memoria. En pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierda, la difusión (o difusividad) del FU izquierdo se relaciona con un desempeño menor en tareas de memoria verbal, mientras que medidas del FU mediante tensor de difusión presentan un bajo desempeño en tareas de memoria visual. La integridad del FU en el hemisferio dominante tiene una alta correlación con el desempeño en tareas de memoria.[23]

Lenguaje

El procesamiento del lenguaje depende no sólo de regiones corticales, sino también de fibras de SB que conectan dichas regiones.[28] Estudios recientes que utilizan ITD revelan que las regiones frontales y temporales del lenguaje están conectadas por múltiples tractos dorsales y ventrales. Los tractos dorsales incluyen el fascículo arcuato y el fascículo superior longitudinal1,[29,30] mientras que los tractos ventrales incluyen el sistema de fibras de la cápsula extrema que conecta el opérculo frontal con regiones temporales medias posteriores, así como el FU10,[30,31] es debido a esto que diversos estudios consideran al FU parte de la vía ventral del lenguaje.

Aspectos del procesamiento de lenguaje como lo es la recuperación semántica, tienen una de las relaciones más importantes entre el FU izquierdo y la porción del lóbulo temporal anterior.[31] A su vez se ha observado que déficits en la producción y comprensión sintáctica no se relacionan con daño en tractos ventrales como el FU y la cápsula extrema.[32] Los tractos ventrales se encuentran más relacionados con el procesamiento lexical en el nivel de palabras "sueltas", y éstos se han visto más afectados con una variante semántica en la afasia primaria progresiva[33] que se presentan con profundos déficits lexicales, tales como la recuperación léxica, la comprensión de una sola palabra y en el conocimiento semántico.[34]

El FU izquierdo con frecuencia se ha asociado con el lenguaje, ya que conecta regiones del cerebro que son sumamente importantes en este procesamiento: los lóbulos temporales anteriores y parte de los lóbulos frontales, lo que se propone que es relevante para codificar, almacenar y recuperar conocimiento semántico.[1] Con base en esta evidencia, se planteó la hipótesis de que el FU, sobre todo el izquierdo, era parte de la "ruta de la lengua ventral" y que es partidario de la nomenclatura semántica retransmitiendo información sensorial acerca de los objetos; presumiblemente de la corteza temporal ventral a regiones de soporte del lenguaje como el lóbulo frontal lateral.[31] Sin embargo, esto ha sido parte de un gran debate, ya que estudios más recientes descartan esta idea en favor de la cápsula extrema, la cual conecta el lóbulo temporal medio y la corteza prefrontal ventrolateral.[10]

En resumen, el FU en el lado izquierdo muestra una mayor AF (una medida de la integridad microestructural) que en el derecho y esto se ha argumentado para vincular posiblemente a la especialización hemisférica izquierda para el lenguaje.[35] Sin embargo, el uso de la estimulación eléctrica del cerebro en el FU no tiene perturbaciones en el lenguaje, lo que sugiere que no podría estar involucrado en el mismo, aunque es posible que esta interrupción no sucedió porque se compensó funcionalmente por vías alternativas.[36]

El fascículo uncinado y su importancia en la epilepsia del lóbulo temporal

La resección unilateral del lóbulo temporal anterior ha sido utilizada como un tratamiento para la epilepsia del lóbulo temporal refractaria. Incluso antes de la cirugía de resección, la epilepsia del lóbulo temporal, especialmente en el hemisferio izquierdo, está fuertemente asociada con la disminución de la integridad de la materia blanca en el FU.[23,34] En la epilepsia del lóbulo temporal es una de las vías principales de propagación de las crisis.[22] De manera general se sabe que el FU se puede ver lesionado con frecuencia en estas cirugías.[15]

Valores de anisotropía fraccional anormales en el FU bilateral se correlacionan con los déficits en la memoria verbal inmediata[23] y de confrontación de nombres/memoria semántica como el test de denominación de nombres de Boston en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Déficits similares se reportan después de la cirugía de resección temporal izquierda unilateral.[37]

Conforme lo que la literatura reporta, parece que la recuperación de los nombres propios, la retención y la recuperación de material verbal están desproporcionadamente afectados por la ruptura de la FU izquierdo. Los hallazgos de nombres propios son convincentes, ya se ha reportado con diferentes grupos de pacientes y diferentes técnicas resultados similares.[5]

La cirugía de resección del lóbulo temporal por epilepsia refractaria comúnmente conduce a déficits de para encontrar diversas etiquetas léxicas, mientras que las funciones del lenguaje en general permanecen preservados.[37]

Conclusiones

La concepción del cerebro dinámico se ha confirmado por técnicas que mediante paradigmas de evaluación permiten vislumbrar el procesamiento de diversas funciones cognitivas. La evaluación mediante tareas novedosas con distintos grupos de edad para diferentes tipos de memoria, en el procesamiento emocional y en el lenguaje son relevantes para profundizar el conocimiento de la participación del FU en dichos procesos.

Continuar la investigación dentro de la línea de epilepsia y de la implicación del FU en ella; brindará datos importantes de la alteración de estas fibras durante las crisis o por la interrupción de la conexión, debido a un proceso quirúrgico.

Declaración de conflictos de intereses

No existen potenciales conflictos de intereses para ninguno de los autores, en este informe científico.

Fuentes de financiamiento

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

Referencias

1. Catani M, Jones DK, Ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. Ann Neurol 2005; 57: 8-16.

2. Hagmann P, Sporns O, Madan N, Cammoun L, Pienaar R, Wedeen VJ, et al. White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 19067-72.

3. Guinea-Hidalgo A, Tirapú-Ustarroz J. La sustancia blanca en los trastornos del desarrollo. Rev Neurol 2011; 53: 361-71.

4. Schmahmann JD, Pandya DN. Fiber pathways of the brain. New York: Oxford University Press; 2009.

5. Papagno C, Miracapillo C, Casarotti A, Romero Lauro LJ, Castellano A, Falini A, et al. What is the role of the uncinate fasciculus? Surgical removal and proper name retrieval. Brain 2011; 134: 405-14.

6. Papagno C. Naming and the role of the uncinate fasciculus in language function. Curr Neurol Neurosci Rep 2011; 11: 553-9.

7. Peltier, J, Verclytte, S, Delmaire, C, Pruvo, JP, Godefroy, O, Le Gars D. Microsurgical anatomy of the temporal stem: clinical relevance and correlations with diffusion tensor imaging fiber tracking. J Neuro Surg 2010; 112: 1033-8.

8. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. Neuroimage 2008; 40: 1044-55.

9. Kier LE, Staib LH, Davis, LM, Bronen RA. MR Imaging of the Temporal Stem: Anatomic Dissection Tractography of the Uncinate Fasciculus, Inferior Occipitofrontal Fasciculus, and Meyer's Loop of the Optic Radiation. Am J Neuroradiology 2004; 25: 677-91.

10. Saur D, Kreher BW, Schnell S, Kummerer D, Kellmeyer P, Vry MS, et al. Ventral and dorsal pathways for language. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 18035-40.

11. Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TB, Mesulam MM. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. Brain 1998; 121: 2249-57.

12. Tirapu-Ustárroz J, Luna-Lario P, Hernáez-Goñi P, García-Suescun I. Relación entre la sustancia blanca y las funciones cognitivas. Rev Neurol 2011; 52: 725-42.

13. Richardson FM, Price CJ. Structural MRI studies of language function in the undamaged brain. Brain Struct Funct 2009; 213: 511-23.

14. Larroza A, Moratal D, D'ocón AV, Arana E. Tractografía del fascículo uncinado y el fascículo uncinado posterior en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. Neurología 2013; 29: 11-20.

15. Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. Brain 2013; 136: 1692-707.

16. Phan KL, Orlichenko A, Boyd E, Angstadt M, Coccaro EF, Liberzon, I, Arfanakis K. Preliminary evidence of white matter abnormality in the uncinate fasciculus in generalized social anxiety disorder. Biological Psychiatry 2009; 66: 691-4.

17. Yasmin H, Nakata Y, Aoki S, Abe O, Sato N, Nemoto K, Arima K, Furuta N, et al. Diffusion abnormalities of the uncinate fasciculus in Alzheimer's disease: diffusion tensor tract-specific analysis using a new method to measure the core of the tract. Neuroradiology 2008; 50: 293-99.

18. McIntosh AM, Maniega SM, Lymer GK, McKirdy J, Hall J, Sussmann JE, Bastin ME, et al. White matter tractography in bipolar disorder and schizophrenia. Biol Psychiatry 2008; 64: 1088-92.

19. Taylor WD, Macfall JR, Gerig G, Krishnan RR. Structural integrity of the uncinate fasciculus in geriatric depression: Relationship with age of onset. Neuropsychiatr Dis Treat 2007; 3: 669-74.

20. Levine B, Black SE, Cabeza R, Sinden M, McIntosh AR, Toth JP, Tulving E, Stuss DT. Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. Brain J Neurol 1998; 121: 1951-73.

21. Mabbott DJ, Rovet J, Noseworthy MD, Smith ML, Rockel C. The relations between white matter and declarative memory in older children and adolescents. Brain Res 2009; 1294: 80-90.

22. Mayanagi Y, Watanabe E, Kaneko Y. Mesial temporal lobe epilepsy: clinical features and seizure mechanism. Epilepsia 1996; 37(Suppl. 3): 57-60.

23. Diehl B, Busch RM, Duncan JS, Piao Z, Tkach J, Lüders HO. Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2008; 49: 1409-18.

24. Olson IR, McCoy D, Klobusicky E, Ross LA. Social cognition and the anterior temporal lobes: a review and theoretical framework. Social cognitive and affective neuroscience 2013; 8: 123-33.

25. Etkin A, Prater KE, Hoeft F, Menon V, Schatzberg AF. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 2010; 167: 545-54.

26 Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EE, et al. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2009; 66: 516-21.

27. Kim MJ, Whalen PJ. The structural integrity of an amygdala-prefrontal pathway predicts trait anxiety. J Neurosci 2009; 29: 11614-18.

28. Friederici AD. Pathways to language: fiber tracts in the human brain. Trends Cogn Sci 2009; 13: 175-81.

29. Glasser MF, Rilling JK. DTI tractography of the human brain's language pathways. Cereb Cortex 2008; 18: 2471-82.

30. Makris N, Pandya DN. The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry. Brain Struct Funct 2009; 213: 343-58.

31. Parker GJM, Luzzi S, Alexander DC, Wheeler-Kingshott CAM, Ciccarelli O, Lambon Ralph MA. Lateralization of ventral and dorsal auditory-language pathways in the human brain. Neuroimage 2005; 24; 656-66.

32. Wilson SM, Henry ML, Besbris M, Ogar JM, Dronkers NF, Jarrold W, et al. Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. Brain 2010;133: 2069-88.

33. Galantucci S, Tartaglia MC, Wilson SM, Henry ML, Filippi M, Agosta F, et al. White matter damage in primary progressive aphasias: a diffusion tensor tractography study. Brain 2011;134: 3011-29.

34. Hodges JR, Patterson K. Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: a comparative neuropsychological study. J Int Neuropsychol Soc 1996; 2: 511-24.

35. Rodrigo S, Oppenheim C, Chassoux F, Golestani N, Cointepas Y, Poupon C, Meder JF. Uncinate fasciculus fiber tracking in mesial temporal lobe epilepsy. Initial findings. Eur Radiol 2007; 17: 1663-8.

36. Duffau H, Gatignol P, Moritz-Gasser S, Mandonnet E. Is the left uncinate fasciculus essential for language? A cerebral stimulation study. J Neurol 2009; 256: 382-9.

37. Hamberger MJ, Drake EB. Cognitive functioning following epilepsy surgery. Curr Neurol Neurosci Rep 2006; 6: 319-26.