

TREBALL DE RECERCA

Cicle de Doctorat en Cirurgia

Departament de Cirurgia

Director del treball : Dr. Joan Sahuquillo Barris

Co-Directors: Dr. Josep Maria Cladellas Ponsa / M<sup>a</sup> Pilar Teixidor Rodriguez

## ***ERRORS SINTÀCTICS DEL GÈNERE GRAMATICAL DURANT LA CIRURGIA DE GLIOMES CEREBRALS***

Roser Garcia Armengol

### Col.laboracions i agraïments:

#### Col.laboracions:

Per a la realització d'aquest estudi han col·laborat diferents persones:

De l'hospital Guy de Chauliac a Montpel·lier:

- La Dra. Silvie Moritz-Gasser, especialista en logopèdia, qui ha col·laborat amb l'aportació de les dades i amb els aspectes neuro-lingüístics del treball
- El Dr. Hugues Duffau, metge, especialista en neurocirurgia, qui ha contribuït amb la idea, amb la recollida de dades, amb els aspectes tècnics del mapeig cerebral i amb la metodologia del treball.

De l'Hospital Germans Trias i Pujol a Badalona

- La Dra. Pilar Teixidor, metgessa, especialista en neurocirurgia, qui a col·laborat amb la metodologia i amb els aspectes tècnics del mapeig cerebral. Co-directora del treball
- El Dr. Josep Maria Cladellas, metge, especialista en neurocirurgia, qui ha col·laborat amb la metodologia. Co-director del treball

De l'Hospital de la Vall d'Hebró a Barcelona:

- El Dr. Joan Sahuquillo, metge, especialista en neurocirurgia, qui ha col·laborat amb la metodologia del treball. Director del treball

#### Agraïments:

Als meus pares, i a la Eva, pel seu esforç i ajuda incondicional

Al Dr. S. Colet, a la Dra. C. Hostalot, a la Dra. P. Teixidor i Dr. J.M. Cladellas, per ser els meus mestres i companys en la meua etapa de resident. Al Dr. Javier Ibañez, i a la Dra. Marta Brell, per la seva confiança i ajuda en la meua primera etapa com a especialista. I al Dr. Joan Sahuquillo per a demostrar-me que fer investigació de qualitat en el nostre país i en la nostra especialitat es possible. Tots ells són un exemple de professionals i de persones per a mi.

- INDEX -

I.	Introducció .....	4
II.	Antecedents i estat actual del projecte	
I.	Sobre els models de producció del llenguatge .....	6
II.	L' estimulació cerebral en la cirurgia de gliomes cerebrals	
▪	El tractament quirúrgic del glioma cerebral .....	9
▪	L' estimulació cerebral en el tractament quirúrgic del glioma cerebral .....	10
▪	L' estimulació cerebral directa en el mapeig cortico-subcortical. Aspectes metodològics .....	11
III.	L' estimulació cerebral com a eina per a l' estudi del processament del llenguatge .....	13
III.	Hipòtesi .....	16
IV.	Objectiu .....	17
V.	Material i mètodes	
I.	Pacients .....	18
II.	Procediment quirúrgic .....	19
III.	Seguiment post-operatori .....	21
VI.	Resultats	
I.	Característiques clíniques .....	22
II.	Característiques radiològiques .....	23
III.	Intervenció quirúrgica .....	24
IV.	Estudi post-operatori .....	24
VII.	Discussió .....	26
VIII.	Conclusions .....	31
IX.	Bibliografia .....	32
X.	Taules .....	41
XI.	Figures .....	43
XII.	Glossari .....	48

## I. Introducció

Des de que a l'any 1884 es va operar el primer tumor cerebral, la cirurgia dels gliomes cerebrals primaris només ha experimentat avenços importants en els últims 20 a 30 anys, amb l'arribada de les tècniques microquirúrgiques, que han revolucionat la cirurgia dels gliomes cerebrals, i han ajudat a eliminar el dogma de la irressecabilitat. De totes maneres, la utilització del microscopi, té limitacions importants en aquest tipus de cirurgia, a l'hora de definir els límits de la neoplàsia glial, el còrtex cerebral i les vies subcorticals.

En els últims 15 anys, s'han desenvolupat tècniques que han permès als neurocirurgians realitzar reseccions volumètricament amplies en zones properes a àrees funcionalment importants, mentre que s'ha reduït la morbiditat quirúrgica i s'ha millorat la supervivència. Dins d'aquest avenços tècnics, hem de fer menció a les tècniques que permeten la identificació d'àrees funcionals, com són la ressonància magnètica funcional, i l'estimulació cerebral, que amb la fusió de imatges en temps real (ressonància magnètica intraoperatòria, ecografia), o no (sistemes de neuronavegació), permeten la identificació d'aquestes àrees.

Més recentment, s'han desenvolupat sistemes que permeten coneixement i la identificació de la substància blanca subcortical, com són la tractografia, i l'estimulació intraoperatòria subcortical. Amb la combinació d'aquestes tècniques, amb d'altres, que permeten la delimitació de les cèl·lules tumorals, com és la cirurgia guiada per fluorescència, s'han aconseguit reseccions tumorals cada vegada més àmplies, contribuint a l'èxit de la cirurgia oncològica.

Històricament, quan un pacient presentava un tumor adjacent a una àrea funcional, es considerava que aquesta lesió era inoperable. Actualment amb el desenvolupament de les tècniques pre-operatòries i intra-operatòries, el cirurgià, es capaç de predir la localització de la funció cerebral, i moltes vegades operar tumors que eren considerats inoperables en el passat, disminuint la lesió iatrogènica causada per la cirurgia.

Encara que el mapeig cortical intraoperatori, particularment l'estimulació cortical, es una part integral dels procediments quirúrgics des de fa ja unes dècades, l'impacte dels resultats de la cirurgia neurooncològica, ha fet augmentar la seva utilització i les seves aplicacions. Una d'aquestes noves aplicacions, ha estat la utilització de l'estimulació subcortical, que ha permès no només realitzar cirurgies més segures, sinó també ha permès conèixer, el funcionament del cervell humà.

L'interès pel mapeig cortical i subcortical no només es centra en els avenços que aquest ha aportat a la neurocirurgia oncològica, sinó que a més, aquesta tècnica, ofereix una informació privilegiada als científics de com funciona el nostre cervell. Fins ara, s'han mapejat, les àrees corresponents a les funcions motores, sensibles, alguns aspectes del llenguatge, i de la memòria, aquestes últimes, parts integrals del coneixement humà. Encara queden però, moltes altres àrees per mapejar, i queden moltes preguntes per respondre sobre el funcionament del cervell, i la neurocirurgia, a través del mapeig cortico-subcortical pot ajudar a donar resposta a moltes d'aquestes preguntes.

## II. Antecedents i estat actual dels aspectes científics - tècnics del projecte.

### I. Sobre els models de la producció del llenguatge

La capacitat humana que tenim per a comunicar-nos es un acte tan natural, com complex. En els últims quinze anys, la investigació dels processos implicats en la producció de la parla ha experimentat un important desenvolupament. Aquests estudis han posat de manifest la extrema complexitat del sistema de producció de la parla (Ferrand 1994; Levelt, Roelofs, Meyer 1999) (26,59) sorgint diferents models explicatius en la producció del llenguatge, molts d'ells contraposats.

Si bé existeixen moltes discrepàncies entre els diferents models, tot ells parteixen de la premissa de la existència de tres estadis diferenciats en la producció de la parla:

- En nivell conceptual o semàntic
- El lèxic o gramatical
- L'articulatori o fonològic

Quan una persona es disposa a parlar, en primer lloc accedeix a la informació conceptual, i construeix un missatge, encara preverbal, amb els significats i les intencions que pretén transmetre. El model de Levelt (Levelt, 1992; Levelt, Roelofs i Meyer)(56,59), defensa una representació unitària o no composada dels conceptes, mentre que el model de Caramazza (Caramazza, 1997)(9) defensa que el nivell conceptual es tan sols la suma de trets semàntics. En qualsevol cas, els dos coincideixen en proposar que les representacions conceptuais que es troben estretament connectades corresponen a significats relacionats. Segons Levelt (57), aquest vincle es produeix per la connexió directa entre diferents nodes conceptuais, mentre que Caramazza (10) defensa que la relació entre conceptes similars es produeix perquè comparteixen un major nombre de trets. Així per exemple, els conceptes "gat" i "gos" comparteixen, entre d'altres, característiques com la d'ésser animals mamífers, domèstics i tenir quatre potes.

Degut a aquest vincle entre conceptes semblants, quan un d'ells s'activa ( per, exemple, davant el dibuix d'un "gos"), part d'aquesta activació es propaga als altres ("gat", "cavall",...) amb el que es produeix una activació múltiple en el nivell semàntic que es transmetrà al següent estadi: el lèxic.

En el model de Levelt (56), diferencia dos tipus de representacions a nivell del lèxic. Inicialment, el concepte activa el *lema*: una representació amodal de la paraula,

en el sentit de que les seves propietats fonològiques/ortogràfiques no estan encara especificades, i que la seva recuperació significa l'accés a les característiques gramaticals i sintàctiques de la paraula. Per aquesta raó, aquest primer moment es coneix també com la codificació gramatical. En ell, es produeix també, la selecció lèxica: les paraules que millor s'ajusten a les condicions semàntiques imposades pel missatge preverbal estan activades, però encara s'ha de produir una selecció que permeti extreure, de entre totes les candidates, aquella paraula que millor transmeti el significat desitjat. Aquesta selecció suposa generalment escollir la paraula més activada pel que, quan major activació tingui la resta de candidates, més difícil serà dur a terme la selecció. Existeix, per tant, una competició a nivell lèxic, que generalment es resolt amb èxit, encara que a vegades pot donar lloc a errors semàntics, es a dir, a la selecció d'una paraula relacionada semànticament amb la que es pretenia produir (seleccionar la paraula "gat" davant del dibuix d'un "gos").

Posteriorment, es recupera la informació sobre les característiques fonològiques. En la codificació fonològica, a partir de la activació en el nivell dels lemes, s'accedeix a la forma de la paraula sencera (lexema). Finalment, aquesta informació possibilita la recuperació d'una sèrie d'instruccions que permeten articular la paraula seleccionada.

El model de Levelt (57), s'inclou dins dels denominats models serials. Aquests defensen la existència de dos estadis que es produeixen de forma seqüencial, sense solapaments: una primera fase en que es produeix la selecció del lema més activat, i un segon moment de codificació fonològica que es restringeix al lema "guanyador". Per tant, aquest model prediu que la resta de paraules inicialment candidates a la selecció no activaran la informació formal.

Son diverses les proves que recolzen aquesta proposta. Per un cantó, els seus defensors argumenten que els errors de la parla consistents en la substitució d'una paraula per una altre, acostumen a poder-se classificar en 2 categories separades (Schriefers, Meyer y Levelt, 1990)(79): per una part aquells que el nou terme es una paraula relacionada semànticament, amb la que s'intenta dir, però que no té cap semblança formal amb ella (confondre "gos" amb "gat"), i per una altre, aquells errors que donen com a resultat una paraula fonològicament semblant a la original, però amb un significat diferent (confondre "cara" per "casa"). Segons els defensors d'aquests models, el primer error, es produiria en el moment inicial de l'accés lèxic, mentre que el segon es produiria en el moment de treballar amb la informació formal.

Un aspecte controvertit en el model de Levelt (55), és el paper del lema com a mediador entre el significat i la forma. Un dels motius pels quals Levelt, va incloure un estadi intermedi en la codificació gramatical en el seu model va ésser per a descriure

els fenòmens de la punta de la llengua (*tip of tongue* o TOT) que designa les ocasions en que falla l'accés a la forma de la paraula, però si que es poden recuperar algunes de les seves característiques gramaticals, com per exemple el gènere (Brown y Mc Neill, 1966)(8).

Caramazza (10) defensa, que si bé es correcte distingir entre la recuperació de la informació gramatical i la informació fonològica, la primera no ha d'actuar com intermediària entre el significat i la forma. En el seu treball de 1997, Caramazza(10) va presentar una prova a favor de la separació dels 3 tipus de informació (conceptual, sintàctica y fonològica), amb els casos de pacients que presenten dèficits selectius d'una classe gramatical, que a mes estan restringits a una sola modalitat de sortida (oral o escrita) (Rapp, Caramazza, 1997) (76). Segons l'autor, el fet de que el dèficit es produeixi només per un tipus de sortida descarta que el problema resideixi en el sistema semàntic. En canvi, que es produeixi per una categoria gramatical, indica que el problema es produeix en un nivell on s'emmagatzema la informació sintàctica. Per tant, existiria una separació entre la informació conceptual i sintàctica. Pel que respecta a la distinció entre la informació sintàctica i la fonològica, Caramazza va presentar les dades de pacients anòmics que poden recuperar trets sintàctics de les paraules que no poden produir . Una vegada demostrada la separació dels tres tipus d'informació, Caramazza (76), va passar a refutar les proves a favor de la existència del lema. Així, pels fenòmens de la punta de la llengua, va presentar treballs (Caramazza, Miozzo, 1997) (10) en els que observaven una falta de correlació entre la recuperació del gènere d'una paraula i el seu fonema inicial. A més, va citar estudis de pacients que realitzaven errors de concordança sintàctica en paraules que havien recuperat correctament. (Miceli i Caramazza, 1988) (62).

Davant d'aquestes evidències, Caramazza va proposar un nou model de xarxes independents en que, les informacions conceptuals, sintàctiques i de forma s'emmagatzemen independentment. El nivell conceptual està compost per un conjunt de trets semàntics. El sintàctic, format per les característiques sintàctiques, organitzades en subgrups (categoria gramatical, gènere, temps, etc..) i a on els nodes de cada subgrup s'inhibeixen entre si. Finalment, la xarxa lèxica està formada pels lexemes (representacions de la paraula específiques de modalitat, en el sentit de que existeixen representacions separades per la fonologia i la ortografia), i els seus segments.

La polèmica entre els defensors d'aquest model i els model de Levelt continua en l'actualitat, provocant una sèrie de discussions i modificacions dels models originals, però sense que fins ara s'hagi arribat al consens o que s'hagi aportat proves concloents a favor d'un dels dos models.



## II. L'estimulació cerebral en el tractament quirúrgic del glioma cerebral

### El tractament quirúrgic del glioma cerebral

El tractament quirúrgic dels gliomes cerebrals representa un dels grans reptes de la neurocirurgia actual. La resecció microquirúrgica esdevé una eina terapèutica important en tots els tipus de gliomes, encara que no existeix un consens en la literatura sobre el paper de la cirurgia, i els avantatges de la major o menor agressivitat quirúrgica en la millora dels resultats dels pacients(38,48,74). Amb excepció dels gliomes Grau I de la OMS, els gliomes cerebrals difícilment tenen una curació amb un tractament quirúrgic exclusivament, i la majoria dels pacients experimentaran alguna forma de recurrència. Els pacients amb un glioblastoma multiforme (grau IV de la OMS) tenen una mitjana de supervivència de 12,2 a 18,2 mesos, mentre que els astrocitomes anaplàsics de 41 mesos(39). Els gliomes de grau II solen tenir un millor pronòstic, però moriran la gran majoria per aquesta malaltia, amb un 42 a un 92 % de supervivència als 5 anys (53,54).

Els gliomes cerebrals sorgeixen en el sistema nerviós central amb certa predilecció a determinades àrees cerebrals en relació amb la estructura citoarquitectònica o evolució citogenètica. Per Yasargil(87) les formes multicèntriques, difuses o globals representen menys del 5% dels gliomes cerebrals, i es produeixen en les últimes fases de la malaltia.

Durant les primeres fases de creixement, el 90-95% dels gliomes són unicèntrics, i estan ben delimitats del parènquima adjacent. En aquest context, la cirurgia és la primera opció a valorar, ja que permet establir un diagnòstic histològic de la lesió, i representa el primer acte terapèutic al eliminar la massa tumoral. Actualment no existeix cap altre procediment mèdic, ni estudi de neuroimatge, que sigui superior a la cirurgia en establir el diagnòstic i el grau del glioma. Els principis d'aquesta cirurgia són, els de reduir el compromís d'espai, preservar les estructures anatòmiques de importància funcional i procurar l'exèresi el més amplia possible. Malgrat la importància de la resecció en l'obtenció de teixit pel diagnòstic i l'alleugeriment dels símptomes, encara manca avui en dia una evidència Classe I de la influència de l'extensió de la resecció en el temps lliure de malaltia, i en la supervivència del malalt portador d'un glioma cerebral, tan de baix grau (Grau I, II OMS) com d'alt grau (Grau III i IV de la OMS) amb un comportament clínic i resultat ben diferenciat.

Moltes vegades la decisió d'operar a un pacient afecte d'un glioma estarà influenciada, per la simptomatologia clínica (urgència vital, disfunció persistent e intolerable, símptomes intermitents i recurrents, tumors asimptomàtics), la

operabilitat, i la topografia tumoral. La operabilitat dependrà per una banda de la situació clínica del pacient i per una altre, dels seus desitjos, i els de la seva família. La operabilitat dependrà també en gran mesura de la topografia tumoral. Segons Yasargil (87) més del 90 % dels gliomes haurien d'ésser considerats per a una excisió quirúrgica. No obstant això, el glioma pot assentar en regions abordables quirúrgicament però amb una important complexitat anatòmica i funcional. La proximitat de regions funcionals provoca que l'abordatge quirúrgic, sigui en algunes ocasions un repte tècnic. Malgrat un dels principis de la neurocirurgia oncològica es la de millorar la resecció tumoral, aquest principi pot afectar la funció cerebral si es realitza una resecció molt ampla (78).

### L' estimulació cerebral en el tractament quirúrgic del glioma cerebral

L'objectiu de les dels avenços tècnics en la neurocirurgia dels últims anys, s'han produït per a millorar el coneixement anatòmic, fisiològic i funcional del nostre cervell, i prevenir la morbiditat durant la cirurgia. Tant els estudis d'imatge, com el perfeccionament de les tècniques intraoperatòries, han facilitat la realització de reseccions tumorals amb mínima morbiditat associada. Concretament, l'estimulació cerebral ha demostrat ésser un mètode segur, i reproduïble, que ha permès tractar quirúrgicament lesions situades prop d'àrees cerebrals considerades eloqüents, amb una mínima morbiditat (82).

L'abordatge clàssic dels gliomes cerebrals es basava en l'exèresi quirúrgica d'unes àrees funcionals fixes, i amb la preservació de les estructures que es consideraven crucials (àrea de Broca, ...). No obstant això, els gliomes, i especialment els de baix grau, sovint es localitzen a prop o dins d'àrees eloqüents, i tenen una capacitat molt elevada de infiltrar el teixit cerebral el que complica, o fa "inoperables" ,els tumors localitzats en aquestes àrees, perdent el benefici potencial de la resecció quirúrgica

La combinació de les tècniques d'imatge, como la neuroneuronavegació, la tractografia i la possibilitat de realitzar mapes funcionals, cada cop més ajustats a cada pacient, ens permeten assegurar la preservació d'una funció crítica e important, amb un tractament cada cop mes individualitzat. La variabilitat inter-individual anatomofuncional en l'organització de les àrees eloqüents, així com la plasticitat cerebral, amb la capacitat del cervell en reorganitzar-se d'una forma dinàmica després d'una lesió, fa que les estructures considerades com a crucials es trobin en àrees aïllades del que clàssicament es consideraven, i gràcies al mapeig cerebral, puguem operar tumors localitzats en àrees "altament" eloqüents.

De tota manera, aquest principi ha d'ésser cautelosament examinat en cada tipus de glioma i en cada tipus de pacient, ja que si bé, els gliomes de baix grau tenen un creixement lent, amb pocs o cap dèficit en el moment del diagnòstic, situació ideal que permet realitzar un estudi intraoperatori de la funció, preservant-la, a favor d'una millor qualitat de vida, en els gliomes d'alt grau, ( mes de la meitat dels gliomes cerebrals ), la biologia del tumor i la seva agressivitat, produeixen dèficits, molts d'ells permanents, ja en el moment del diagnòstic, que fan difícil la preservació de la funció, malgrat les tècniques d'estimulació intraoperatòria.

Malgrat que l'extensió de la resecció es encara un tema controvertit, cada cop són mes els estudis que demostren que una major extensió en la resecció, s'associa a una millor supervivència, tan en gliomes d'alt grau com en els de baix grau. Per tant, hem de tenir en compte que l' objectiu de la neurocirurgia, en particular de la neurooncologia, ha d'esser es optimitzar el grau de resecció.

En aquest punt, hem de destacar que alguns autors, creuen que, malgrat augmentar el grau d'operabilitat, la utilització de l'estimulació cerebral en la neurocirurgia oncològica, pot representar una greu barrera en un millor resultat neurooncològic, en quan a supervivència (Broggi, 2010) a favor d'una major qualitat de vida. Per tant, el paper del neurocirurgià ha d'ésser trobar un equilibri òptim entre l'efecte de la cirurgia sobre la història natural de la malaltia conservant la qualitat de vida del pacient (14), però sense un extremisme en la preservació de la funció.

Per tant, l'estimulació cerebral augmenta la seguretat en la resecció tumoral, el grau d'operabilitat, però pot limitar algunes vegades el grau de resecció, a favor d'una preservació funcional, en detriment d'un benefici neurooncològic.

#### L'estimulació cerebral directa en el mapeig cortico-subcortical. Aspectes metodològics

L' estimulació cerebral en la resecció de tumors cerebrals intrínsecs, es una tècnica cada vegada més freqüent en la nostra practica clínica. El seu objectiu es el d'identificar àrees corticals i les vies subcorticals encarregades de les funcions motores, sensibles, del llenguatge i d'altres funcions cognitives.

Els pioners de l'estimulació cortical varen ser Cushing a l'any 1909(12) i posteriorment Penfield al 1937 (72), mentre que l' estimulació subcortical va ésser descrita inicialment per Berger a l'any 1990 (3). Amb els anys s'han anat difonen la seva utilització en els quiròfans neuroquirúrgics, donat que les estimulacions cerebrals directes han demostrat, ser fiables, reproduïbles, no lesives i precises (14).

De tota manera, el rigor metodològic, i una realització meticulosa de les tècniques de mapeig cerebral són fonamentals per evitar qualsevol estímulo fals positiu,

o fals negatiu, que provoqui una resecció inadequada del tumor o dèficits neurològics permanents (48).

Els aspectes tècnics de l'estimulació cerebral inclouen un estimulador, amb uns paràmetres d'estímul ( tipus de pols, amplada, freqüència d'estímul i la intensitat aplicada), i una sonda que transmet la corrent elèctrica (81)

Utilitzant una sonda bipolar, s'inicia el mapeig cortical a un nivell baix d'estímul (1,5 mA) i es va augmentant fins a un màxim de 10 mA, si es necessari. Un estimulador de corrent constant entrega polsos de ona quadrada bifàsica (cada fase, 1,25 msec) en trens de 4 segons a 60 Hz a través de 1 mm de elèctrodes bipolars separats por 5 mm. Els llocs d'estimulació (~ 10-20 per pacient) es marquen amb papers numerats estèrils. L' estimulació despolaritza una zona molt focal del còrtex cerebral, que a la vegada produeix una sèrie de respostes. Encara que el mecanisme de l'efecte de l'estimulació es poc conegut, el principi es basa en la despolarització de les neurones locals, que a la vegada es transmet a les vies subcorticals, provocant una excitació o una inhibició local, així com una difusió a zones més distals, per una propagació ortodròmica o antidròmica (75). Estudis amb imatges òptiques en humans han demostrat la presència de canvis locals més enllà del lloc d'estimulació de entre 2 a 3 mm, després de la activació del còrtex cerebral (35). Les sondes bipolars actuals permeten una cartografia més precisa, evitant la difusió local, amb una precisió estimada en 5 mm (35).

Existeixen 2 tècniques bàsiques de mapeig cerebral. El mapeig cerebral amb el pacient dormit (sota anestèsia general), exclusivament utilitzada amb el mapeig motor, ja que no requereix la col·laboració del pacient, i el mapeig cerebral amb el pacient despert, realitzat amb anestèsia local i sedació, utilitzada per a mapejar les funcions cognitives, la sensibilitat, les funcions auditives i visuals, funcions que requereixen la col·laboració del pacient. El mapeig despert està contraindicat en pacients poc col·laboradors, en pacients molt ancians, en pacients amb obesitat important, i en aquells que tenen una ansietat extrema.

La tècnica s'inicia amb l'estimulació motora, i es caracteritza per l'aplicació d' un estímul durant 1 segon, amb un augment progressiu de la intensitat fins aconseguir una resposta. Després de l'estimulació cerebral, un examinador analitza les tasques realitzades pel pacient estimulat. Moltes vegades petits moviments o moviments en zones distals poden passar desapercebuts per l'examinador, de manera que simultàniament al mapeig cerebral, es pot realitzar un seguiment de l'activitat muscular amb un registre electromiogràfic continu. La electromiografia complementaria a la electrocorticografia, permet també la detecció precoç de la propagació de la activitat muscular i la presència de crisis comicials (88).

Per analitzar el llenguatge s'aplica durant 3 segons un estímul en zones corticals durant la presentació dibuixos, o paraules. Totes les zones estimulades han d'esser testades com a mínim 3 cops. Un lloc positiu essencial es pot definir com, aquell en que es produeix una incapacitat per a nombrar objectes o llegir paraules en un 66 % o més dels estímuls realitzats. En tots els casos s'ha de mantenir un marge de 1 cm de teixit al voltant d'un punt positiu pel llenguatge per a protegir el teixit funcional (52).

La limitació d'aquesta tècnica, es que pot perllongar el temps operatori, pot generar crisis epilèptiques intraoperatories, i és una tècnica invasiva. També es requereix en la cirurgia desperta, la col·laboració del pacient, i per a realitzar-la, es indispensable que els dèficits pre-operatoris del pacient siguin mínims ( En el cas del mapeig motor, han de tenir un balanç muscular de 3/5 de l'escala *Medical Research Council Scale*, i en el cas del mapeig del llenguatge, un grau d'error pre-quirúrgic en la denominació inferior al 25% de les respostes)

### III. L 'estimulació cerebral com a eina per a l'estudi del processament del llenguatge

Malgrat l'important desenvolupament en els últims anys de les tècniques de neuroimatge tan anatòmiques com funcionals, amb el desenvolupament de la tractografia cerebral i les tècniques del tensor de difusió, així com la ressonància magnètica funcional, les tècniques de perfusió, difusió i l'espectroscòpia, moltes d'elles integrades a la neuronavegació (Figura 1), la informació funcional obtinguda intra - operatoriament mitjançant l'estimulació cortical, continua essent el "*Goal Standard*" per a definir, i estudiar, les estructures corticals i les vies subcorticals que componen el nostre cervell (3). Per aquest motiu, la electroestimulació cerebral intra - operatoria, esdevé una eina fonamental per a la investigació de la organització funcional cerebral, oferint-nos la possibilitat de conèixer les funcions cognitives, com per exemple, el llenguatge, així com aspectes relacionats amb aquest (15,20,83).

La ressonància magnètica funcional, el PET i la MEG són tècniques que poden ajudar en la planificació preoperatoria estratègica per la resecció, però aquestes tècniques, continuen essent encara massa imprecises per a funcions complexes, com el llenguatge : La seva sensibilitat (PET, 75%; fMRI, el 81%) i especificitat (PET, 81%; fMRI, 53%) son subòptimes (30) .

Les tècniques de mapeig del llenguatge van ésser històricament desenvolupades en el context de la cirurgia de la epilèpsia, en que es realitzaven

grans craniotomies més enllà de la regió d'interès quirúrgica, per a localitzar múltiples regions corticals que contenen funció motora o del llenguatge induïda per l'estimulació (zones positives) abans de la resecció (78).

Fins ara, la predicció de les zones corticals implicades en el llenguatge basant-nos en els criteris anatòmics clàssics, era inadequada, degut a la significativa variabilitat individual de la organització cortical (46,68), la distorsió de la topografia cerebral per la massa tumoral, i la possibilitat d'una reorganització funcional a través dels mecanismes de plasticitat cerebral (67).

Per tant, la utilització intraoperatòria de l'estimulació cortical es essencial, per a detectar amb precisió les regions funcionals i les vies subcorticals cerebrals implicades en el llenguatge, i per a poder operar els gliomes situats en l'hemisferi dominant amb seguretat (87). L'estimulació intraoperatòria ha permès disposar de dades crítiques, respecte a zones essencials del llenguatge, que semblen estar organitzades en discrets mosaics, que ocupen una àrea molt més petita del còrtex cerebral, als descrits pels mapes del llenguatge tradicional (66,68). La majoria d'aquestes localitzacions estan rodejades de còrtex cerebral que no produeix cap error quan es estimulat.

Malgrat les tècniques intraoperatòries del llenguatge mitjançant anestèsia local, han demostrat ésser una bona tècnica "*in situ*" per a l'estudi d'alguns aspectes del processament del llenguatge, amb aplicacions clíniques que permeten l'estudi del pacient amb lesions cerebrals, abans, després i durant la resecció d'aquestes lesions, actualment l'estudi pre-, intra- i post-operatori del llenguatge s'ha centrat en aspectes articularis, fonològics, i semàntics, rebent menys atenció el processament sintàctic d'aquest.

Alguns estudis han intentat explicar a través de diferents metodologies, els mecanismes implicats en els processament del gènere gramatical en les àrees cerebrals encarregades de la producció del llenguatge (1,2,7,11,25,28,29,40,41,43,45, 49,50,63,71). La majoria d'estudis han estat realitzats utilitzant la neuroimatge funcional, i concretament la ressonància magnètica funcional, utilitzant l'efecte BOLD (*blood oxygen level dependent*), per a realitzar mapes funcionals cerebrals, detectant canvis de perfusió cerebral relacionats amb l'activitat neuronal. Molts estudis han demostrat diferents tasques associades a l'activació en la fMRI d'àrees del llenguatge, on es genera el processament sintàctic amb una bona resolució espacial (65,73). Aquests estudis s'han elaborat en base a les experiències practicades en voluntaris sans i en pacients amb lesions cerebrals localitzades en diverses àrees funcionals, correlacionant la resposta a diferents paradigmes, amb l'activació d'àrees funcionals, relacionades amb el processament sintàctic (34,64,86).

El gènere gramatical és una característica present en molts idiomes (com per exemple

l' espanyol, el català, el portuguès, francès, italià, hebreu, alemany, neerlandès, polonès, rus), que juga un important paper sintàctic(11).

Malgrat la seva importància en molts idiomes, el gènere sintàctic no s'ha inclòs explícitament en la majoria dels models neurocognitius que estudien el processament del llenguatge.

En els últims anys, el gènere gramatical ha atret l'atenció d'un número creixent d'investigadors. S'han publicat nombrosos estudis psicolingüístics del gènere gramatical(28,80,85), així com diversos models sobre l'arquitectura funcional i el processament del llenguatge(10,44). Aquests estudis s'han centrat generalment en les alteracions del gènere gramatical en pacients amb afàsia (63). Molts d'aquests estudis estan a favor d'una representació independent de la informació del gènere(80), però no existeix actualment cap estudi que correlacioni el substrat neural del processament general del gènere sintàctic.

En el nostre estudi, intentarem utilitzar el mapeig cerebral en la cirurgia desperta dels gliomes cerebrals per estudiar les àrees corticals i subcorticals implicades en el processament sintàctic del gènere, i conèixer si aquestes àrees, són comunes o diferents a les àrees de l'accés lèxic, o a les de la producció de la parla. En altres paraules, intentarem respondre a la pregunta: si és possible obtenir un error transitori de gènere sintàctic, sense pertorbar l'accés al lèxic i la producció de la paraula.

### **III. Hipòtesi**

Les hipòtesis de treball plantejades en aquest estudi han estat :

1<sup>a</sup> Hipòtesi: Existeix una doble dissociació entre el processament sintàctic del gènere gramatical i el procés nominatiu en la producció del llenguatge, tal i com defensa el model de les xarxes independents.

2<sup>a</sup> Hipòtesi: Determinades àrees cerebrals corticals en l'hemisferi cerebral esquerre estan implicades en el processament gramatical del gènere. Existeixen també, vies de substància blanca, probablement sub- parts de grans fascicles distribuïts cortico-subcorticalment, que de forma selectiva intervenen en el processament sintàctic del gènere gramatical, inter-connectades en paral·lel amb altres subxarxes (semàntiques i fonològiques) que participen en la producció del llenguatge.

.



#### IV. Objectiu

- Estudiar d'una forma empírica i directa, **les zones cerebrals implicades en el processament sintàctic del gènere gramatical.**
- Demostrar que l' **estimulació cerebral directa (DES) és una tècnica útil** per a estudiar els mecanismes implicats en la producció del llenguatge.
- Aportar **una evidència experimental a favor del model proposat per Caramazza (model de xarxes independents)** en les teories neurolingüístiques que tracten d'explicar com es produeix el llenguatge.
- Proposar la realització **d'una avaluació més sistemàtica de les funcions sintàctiques i altres funcions neurocognitives**, mitjançant l'estudi neuropsicològic en els pacients amb gliomes cerebrals, més enllà de l'exploració neurològica habitual

## V. Material i mètodes

### I. Pacients:

S'ha realitzat un estudi retrospectiu d' una sèrie consecutiva de pacients 412 pacients intervinguts sota anestèsia local de gliomes cerebrals localitzats en àrees adjacents al llenguatge entre els anys 2005 al 2009, a l'*hospital Guy de Chauliac* a Montpeller (França). Tots els pacients van ésser operats amb tècniques de mapeig cortico-subcortical mitjançant electroestimulació cerebral

Durant el pre-operatori, una logopeda (M.G) va realitzar a tots els pacients un estudi del llenguatge mitjançant el test DO 80 (*"Dénomination d' objects 80"*) . La dominància manual es va establir mitjançant un qüestionari estandarditzat denominat *Edinburgh inventory*<sup>70</sup>. Es va realitzar també, un estudi del llenguatge espontani (Fluència, informativitat) i una avaluació global del llenguatge (BDAE (*Boston diagnostic aphasia examination*) , *MT86 Aphasia battery*, i *WAB (Western aphasia Battery)*). En cada un dels test es va examinar el nivell fonològic, lèxic, semàntic (incloent el metafòric i el pragmàtic) en tasques productives i receptives, en la parla i en la escriptura.

Després de l'avaluació clínica - radiològica pre- quirúrgica de cada pacient, considerant la dominància manual, la localització tumoral, la dominància del llenguatge, l'estat neurològic pre - quirúrgic, l'edat i les contraindicacions d'aquest tipus d'intervenció, es va decidir realitzar la cirurgia amb el malalt despert ( seguint el protocol anestèsic *"asleep-awake-asleep"*) pel mapeig cortico-subcortical, amb l'objectiu de prevenir lesions en les estructures essencials del llenguatge. Aquesta tècnica anestèsica, es la única que permet en la actualitat l'avaluació intra - operatòria d'aquesta funció.

Es va estudiar la topografia tumoral mitjançant una Ressonància Magnètica (RM) cerebral pre - quirúrgica (Imatges potenciades en T1 després de l'administració de contrast endovenós en tots els plans ortogonals, i en plans axials en imatges potenciades en T2 i seqüències FLAIR).

## II. Procediment quirúrgic

Tots els pacients van ésser intervinguts sota la tècnica anestèsica denominada “*asleep-awake-asleep*” Aquesta tècnica anestèsica està constituïda per tres fases:

- Primera fase (*asleep*): s’inicia amb l’administració de propofol seguida d’una perfusió de Remifentanil a dosis de 0,0125 micrograms/kg/min. L’objectiu d’aquesta fase és la de mantenir al pacient adormit i amb ventilació espontània. Durant aquesta etapa es realitza la incisió cutània, la desperiostització, la craniotomia i la infiltració d’anestèsic local (xilocaïna al 0,5% i adrenalina al 1/200000), en la zona d’eversió del penjoll cutani, en el múscul temporal i occipital (depenent de la mida i localització de la craniotomia) i en la duramàter (xilocaïna al 0,5% sense adrenalina) prevenint el dolor en aquestes zones quan el pacient estarà despert en la següent fase.
- Segona fase (*awake*): es desperta al pacient (s’atura la perfusió de l’anestèsic), es localitza la lesió tumoral (utilització d’ultrasons per a definir els límits tumorals, i la seva profunditat en relació al còrtex) i s’identifica les àrees del llenguatge mitjançant l’estimulació cerebral, establint-se la relació d’aquestes àrees amb la lesió tumoral, definint-se els marges de resecció, per finalment, practicar-se l’exèresi tumoral.
- Tercera fase (*asleep*): es torna a dormir al pacient (inducció anestèsica amb Remifentanil), per a la finalització de la cirurgia, període d’hemostàsia, tancament dural, fixació del penjoll ossi, i sutura dels plans musculars, subcutanis, i del penjoll cutani.

L’estimulació funcional cortical i subcortical es va realitzar mitjançant la tècnica d’estimulació cortical directa (DES). Aquest mètode ha estat prèviament descrit per Duffau et al (9,13). Per a l’estimulació s’utilitza un sonda bipolar, amb dos elèctrodes a l’extrem, amb una separació de 5 mm entre ells. La corrent bifàsica produïda (freqüència de pols de 60 Hz, duració de 1 ms i amplitud de 1 a 6 mA) amb el dispositiu *Nimbus*® (Hemodia, Toulouse France), es aplicada en la superfície cerebral en les àrees considerades eloqüents.

La intensitat de l’estimulació es va adaptar a cada pacient, augmentant progressivament l’amplitud de l’estimulació de 1 a 1 mA dels 2 mA basals inicials. Amb l’objectiu d’adaptar els paràmetres d’estimulació, es va sol·licitar al pacient que realitzi una tasca automàtica, senzilla, com la de nombrar números en ordre

ascendent (regularment de 1 al 10)(13,16,18,21,23) .

Durant l'estimulació es van realitzar les tècniques de denominació, considerades el "goal standard", i les més sensibles en el despítatge de les àrees indispensables per la funció de llenguatge. Aquesta prova està pertorbada en tots els tipus d'afàsia , per la qual cosa es considera la pedra angular del llenguatge. La denominació constitueix una funció elaborada que s'organitza en xarxes entrellaçades. La finalitat de l'estimulació és pertorbar el conjunt del funcionament de la xarxa. Per a les tasques de denominació, es va realitzar el tests DO 80 ("Dénomination d' Objects" 80). Aquest, està constituït per un conjunt de 80 imatges de color negre sobre fons blanc seleccionades d'acord amb variables com la freqüència (1 imatge cada 4 segons), familiaritat, any d'adquisició i nivell d'estudis (Metz-Lutz, Kremin, & Deloche, 1989).

Es va analitzar els problemes en la denominació distingint diferents tipus d'alteracions del llenguatge: parafàsies fonètiques(disàrtria)(21,23) per problemes articulatoris; parafàsies fonèmiques(20,23) per alteració en l'accés fonològic ; parafàsies semàntiques(22,23) per alteració en l'accés semàntic; anomies (23,31) per alteració en l'accés lèxic; perseveracions(23,32) per inhibició; afàsies motrius ("speech arrest") (13,18,21,23), per problemes articulatoris, retard en la resposta per problemes en la iniciació, i alteracions del gènere sintàctic.

Cada localització cortical va ser testada 3 cops. Per a que un estímul es consideres positiu en una zona determinada, es van aplicar com a mínim 3 estímuls en la mateixa localització, i en 2 dels 3 estímuls es va obtenir la mateixa resposta, tenint en compte que una àrea cerebral determinada no va ser mai estimulada dues vegades seguides per no augmentar el risc de crisis. També s'ha de tenir en compte que, cada zona estimulada va anar seguida d'una fase de control sense cap estímul per tal de verificar que l'estímul precedent no havia generat una pertorbació funcional, (retard o prolongació) susceptible de falsejar la integració de l'estimulació següent.

El pacient no va ser informat quan la seva superfície cortical era estimulada. L'estimulació es va iniciar abans de la presentació de l'estímul, per evitar la malinterpretació de la informació i els falsos negatius, donat que la informació ja s'hagués processat en el moment de l'estimulació. La duració de cada estimulació va ésser de 4 segons, el mateix temps ofert al pacient per donar una resposta correcta a la logopeda. Aquesta última va ser l'encarregada de detallar el tipus d'alteració del llenguatge. Cada àrea eloqüent va ésser marcada sobre la superfície cortical amb una etiqueta estèril amb un número. A nivell subcortical, es van estudiar les vies subcorticals en la profunditat de les àrees eloqüents corticals estimulades, alternant l'estimulació amb la resecció tumoral (20,22,23,24).

Per a realitzar la resecció tumoral sense lesió de les àrees funcionals, la resecció es va realitzar fins a 1 cm de l'àrea considerada eloqüent.

Una de les principals limitacions en el mapeig del llenguatge, en pacients desperts, es la dificultat d'avaluar la capacitat de realitzar oracions complexes, i avaluar els errors sintàctics. Per això durant la denominació, es va demanar al pacient que nombrés una figura, inclosa dins del test (DO 80), precedida per una oració curta, "això es..." per verificar que no hi havien afàsies motrius ("speech arrest"). Aquest procediment va permetre avaluar i estudiar si hi havia alguna alteració en el gènere gramatical en la producció del discurs durant l' estimulació intra operatòria.

### III. Seguiment post-operatori:

Els resultats funcionals post-operatoris, van ésser avaluats pel mateix neurocirurgià i la mateixa logopeda, utilitzant els mateixos tests, tan en el període post-operatori immediat, com als 3 mesos després de la cirurgia.

Es va realitzar sistemàticament una ressonància magnètica cerebral, immediatament després de la cirurgia i als 3 mesos. Els estudis d'imatge, van permetre una avaluació objectiva de l'extensió de la resecció del glioma, d'acord amb la classificació de *Berger et al.*(4) (Figura 2), així com un anàlisi de la localització anatòmica de les vies del llenguatge. Considerant la metodologia quirúrgica descrita prèviament, varem assumir que les parets del llit quirúrgic eren vies funcionals.

## **VI. Resultats :**

Dels 412 pacients en que es va realitzar una cirurgia desperta amb estimulació cerebral intraoperatòria, en 9 es va obtenir una alteració del gènere sintàctic durant l' estimulació cerebral intra-operatòria segons la metodologia prèviament descrita.

### Característiques clíniques

Dels 9 pacients amb errors sintàctics del gènere gramatical, 3 eren dones , i 6 eren homes. Tots eren dretans i franc - parlants . L'edat dels pacients va oscil·lar entre els 26 anys i els 47 anys amb una edat mitja de 34,1 anys.

La majoria de pacients (7), no tenia cap antecedent patològic d'interès. Només un cas de dislèxia durant la infància, i un cas d' hipertensió arterial, com a antecedents patològics a destacar en dos pacients.

En tots els pacients, el diagnòstic es va establir en el moment del primer símptoma, que va ser en tots els casos una crisi comicial. En tres pacients, en forma de crisis comicials generalitzades i en 6 pacients, en forma de crisis parcials simples. En el moment de la cirurgia, tots els pacients estaven lliures de crisis, almenys durant la setmana prèvia a la realització d'aquesta.

Cap dels pacients estudiats (9), presentava dèficits neurològics pre - operatòriament. No obstant, en el moment de la realització dels test neuro - psicològics pre- quirúrgics, tan sols 2 dels pacients, no presentaven cap tipus d'alteració. La resta (4), presentaven problemes de memòria, essencialment problemes en la memòria de treball (3), i en algun cas, es va detectar algun problema en l' atenció i en la concentració (2), així com en un pacient, problemes visuo-espacials. L'estudi pre-operatori del llenguatge va revelar parafràsies en 3 dels pacients, de tipus semàntic en un pacient , i de tipus fonètic en 2 pacients. També es va detectar problemes de tipus articulatori en un dels pacients. Els altres 6 pacients restants no presentaven cap alteració en l'estudi pre-operatori del llenguatge.

El *Karnofsky Performance Status* (KPS) en la majoria dels pacients (4) era de 80, en 3 era de 90, en un pacient era de 100, i en un de 70.

Les característiques clíniques dels pacients estudiats queden definides en la Taula I.

### Característiques radiològiques

L'estudi de Ressonància Magnètica preoperatòria en seqüències potenciades en T1 va mostrar, en quasi tots els pacients (8), excepte en un, que les imatges de la lesió eren hipointenses. En T2 i FLAIR, la lesió de tots els pacients (9) es visualitzava hiperintensa.

Després de l'administració de contrast endovenós, tan sols una de les lesions mostrava captació de contrast. En la resta (8) no hi havia captació de contrast.

La localització tumoral va ésser la següent: 5 tumors localitzats en el lòbul frontal esquerre, 2 tumors en el lòbul parietal esquerre, 1 tumor localitzat en el lòbul de la ínsula esquerre i una lesió localitzada a nivell del lòbul temporal esquerre. Tots ells en hemisferi dominant.

El volum mig tumoral mesurat en  $\text{cm}^3$  va ésser de  $89 \text{ cm}^3$ , amb un volum màxim de  $130 \text{ cm}^3$  i un volum mínim de  $35 \text{ cm}^3$ .

Les característiques radiològiques queden definides en la Taula II.

### Intervenció quirúrgica (Taula III)

La duració de la cirurgia va oscil·lar entre les 4 hores i les 5 hores i 30 minuts, amb un temps mig de 4 hores i 40 minuts. La duració mitja de la fase d'estimulació cortical (fase desperta) va ésser de 2 hores i 13 minuts (1 hora 30 minuts – 2 hores 30 minuts).

La intensitat d'estimulació va ésser de 4,5 miliampers (3-7 mA). No es van produir incidències intra-operatòries en la majoria dels pacients (7), excepte en dos pacients (2), en que la fatiga extrema va obligar a aturar la resecció. En la resta dels pacients, la resecció es va aturar en els límits funcionals.

Durant la cartografia intra-operatòria, les alteracions intra-operatòries produïdes per l'electroestimulació, van permetre la identificació d'estructures funcionals relacionades amb funcions sensitivo-motores i del llenguatge, sense cap assignació negativa.

En primer lloc, es va obtenir un bloqueig del llenguatge ("*speech arrest*") al estimular el còrtex premotor ventral (es a dir, la part lateral de la circumvolució precentral) en els 9 pacients.

En la figura 3 es mostra en un esquema les zones on es va produir un error selectiu del llenguatge durant l'estimulació cerebral.

En segon lloc, l' estimulació va produir anomia, o parafàsia fonètica o parafàsia semàntica, almenys en un de les zones corticals estimulades (dos i tres, en 2 pacients): en la *pars opercularis* de la circumvolució frontal inferior en 3 casos, la *pars orbitaris* de la circumvolució frontal inferior en 1 cas, en el còrtex prefrontal dorsolateral en 3 casos (part posterior de la circumvolució frontal mitja), en la circumvolució supramarginal en 1 cas, en la circumvolució angular en 1 cas, i en la part posterior de la circumvolució temporal superior en 3 casos. No es va produir cap error del gènere sintàctic en l'estimulació d'aquestes zones, en que es van produir errors nominatius. En els casos de les parafàsies semàntiques, els pacients van ésser capaços de recuperar l'article correcte d'un nom del que no coneixien el seu significat.

En tercer lloc, l' estimulació cortical va provocar alteracions sintàctiques reproduïbles del gènere en 6 pacients (Figura 4), amb una selecció errònia del article "un / una": en 3 casos amb l' estimulació de la circumvolució frontal inferior ( *pars opercularis* en 1 cas (Figura 5 – estudi pre-operatori; Figura 6 – estudi post-operatori), *pars triangularis* en 2 casos, *pars orbitaris* en 1 cas) i en tres casos mitjançant l'estimulació de la part posterior de la circumvolució temporal mitja. No es van produir errors nominatius en les localitzacions en que es va produir un error sintàctic.

Per últim, a nivell subcortical, l' estimulació de la substància blanca lateral al cap del nucli caudat va produir errors reproduïbles del gènere en 3 pacients, sense trastorn nominatiu .

Tan a nivell cortical, com subcortical, una regió va ésser considerada com a "zona sintàctica" si es va utilitzar l'article incorrectament 3/3 vegades. No hi van haver preferències per cap dels gèneres ( femení *versus* masculí ) quan es van produir aquests errors.

#### Estudi post-operatori (Taula IV)

L'examen neurològic post-operatori no va mostrar dèficits neurològics en la majoria de pacients (7), excepte en dos, en que es va objectivar una hemiparèsia transitòria en un pacient, i un síndrome d'àrea motora suplementària en un altre. En el post-operatori immediat també es van detectar problemes articularis en 2 pacients, una disfàsia de comprensió en un pacient, i en dos pacients (pacient 6 i 7) una alteració del gènere gramatical. La resta no presentava alteracions en el llenguatge en l'examen neurològic post-operatori immediat. Es important destacar que als 3 mesos després de la cirurgia, cap dels pacients estudiats presentava cap alteració en el llenguatge. Inclús en aquells casos en que es va realitzar una resecció de les estructures implicades en la funció sintàctica, (cas n<sup>o</sup>6 i cas n<sup>o</sup>7), i que varen presentar errors sintàctics del gènere gramatical en el període post-operatori immediat, als tres



mesos tots ells presentaven una recuperació completa de la funció.

La ressonància magnètica cerebral postoperatòria, es va utilitzar per a comparar la informació anatòmica obtinguda amb les imatges T2 i FLAIR, amb les alteracions funcionals intra-operatòries produïdes durant el mapeig cortico-subcortical. També es va utilitzar per a valorar el volum de la resecció, que va mostrar una resecció parcial en un 33% dels pacients, i una resecció subtotal en un 66% dels pacients.

L'estudi anatomopatològic va detectar 8 gliomes de baix grau ( 4 oligodendrogliomes grau II de la OMS, 2 tumors mixtes (oligoastrocitomes), i un astrocitoma grau II de la OMS), i un glioma d'alt grau (oligoastrocitoma grau III de la OMS) en un pacient.

L'anàlisi del percentatge de resposta en el test de denominació D080, va mostrar un lleuger empitjorament en el post-operatori immediat (69/80) sobre el test pre-operatori basal (74/80) en tots els pacients. Es important destacar que en tots els pacients, seguint un programa de rehabilitació neurocognitiva específica aquest empitjorament es va recuperar als tres mesos de la cirurgia, arribant al nivell basal previ a la cirurgia (73/80).

## VII. Discussió

En aquest estudi hem pogut per primer cop en la literatura, induir errors transitoris i reproduïbles del gènere gramatical, amb l'estimulació intraoperatòria de la circumvolució frontal inferior, la part posterior de la circumvolució temporal mitja, i a nivell del nucli caudat en l'hemisferi dominant, sense errors nominatius associats, observant una doble dissociació entre ambdós processos durant la producció del llenguatge.

### Doble dissociació entre el gènere i els processos nominatius durant la producció del llenguatge

En aquest estudi s'ha utilitzat una tècnica fiable com és l'electroestimulació directa cortico-subcortical amb el malalt despert en àrees del llenguatge (15,16,18,22,32,83). Aquest mètode, que indueix una lesió transitòria virtual, esdevé una oportunitat única per aclarir alguns dels temes controvertits de la literatura psicolingüística, com pot ésser els models de la producció del llenguatge.

L'aparició d'errors gramaticals del gènere, en absència de alteracions en la nominació (tant en l'accés al lèxic, com en la producció de la paraula) durant l'estimulació, així com la inducció d'errors de nominació, en absència de trastorns del gènere, durant l'estimulació d'altres àrees cerebrals, constitueix un sòlid argument a favor de la segmentació en la organització funcional durant el procés de producció del llenguatge. Aquest fet demostra una independència entre la informació sintàctica, semàntica i fonològica, organitzada com a xarxes independents paral·leles, probablement inter-connectades.

Aquests resultats contradiuen un model estrictament serial, en el que no seria possible obtenir un error gramatical de gènere, sense trastorns fonològics, tenint en compte la transmissió unidireccional de la informació, des del nivell semàntic al nivell morfo-fonològic, a través del "*lema*" (Levelt, 1999) (59). De fet, segons aquesta teoria, el tractament de cada tipus de informació (semàntica, sintàctica o fonològica) ha de produir-se abans de iniciar-se el següent nivell. Per tant, els nostres resultats demostren l'aparició específica i reproduïble d'errors gramaticals del gènere, sense alteracions en el lèxic, ni trastorns fonològics, en una tasca de denominació de dibuixos, el que demostra que la recuperació de la informació sintàctica no es necessària per l'establiment del codi morfològic.

## Bases neurals del processament del llenguatge

En els últims anys, un nombre cada vegada major d' estudis de neuroimatge funcional (7,25,29,49,50,63,71), han intentat explicar com processa el cervell la informació sintàctica del gènere, encara que alguns aspectes d'aquest procés no han estat avaluats. Levelt et al. (1998)(58) va ésser un dels primers en investigar les àrees cerebrals implicades en el processament sintàctic de gènere durant la producció del llenguatge. Indefrey i Levelt (2004)(51) va suggerir que la porció mitjana de la circumvolució temporal mitja esquerra era una candidata potencial per a la selecció del lema i els processos de recuperació - que en alguns models psicolingüístics inclouen el gènere sintàctic (Levelt et al., 1999) (57) . Encara que els nostres resultats utilitzant el mapeig intraoperatori no admeten el model en sèrie de Levelt (57), com s'exposa més amunt, l'estimulació de la part posterior de la circumvolució temporal mitja esquerra va provocar errors reproduïbles de gènere sintàctic en tres pacients, el que advoca per un paper clau d'aquesta àrea cortical en el processament sintàctic.

D'altra banda, estudis d'imatge funcional també han trobat una implicació de l'àrea de *Broca* en la recuperació activa i el processament de la informació de gènere (43,63). La part dorsal de l'àrea de Broadman 44, estaria més implicada en el processament fonològic, mentre que la porció ventral podria estar relacionada amb el processament sintàctic (27,37) . En el nostre estudi, utilitzant la cartografia elèctrica intraoperatoria, hem observat que l'estimulació de la circumvolució frontal inferior esquerra, en especial la *pars triangularis* (Àrea de Broadman 45) (en dos pacients en aquesta sèrie), així com la *pars opercularis* (Àrea de Broadman 44), i fins i tot la *pars orbitaris*, pot generar errors sintàctics del gènere.

Per tant, els nostres resultats confirmen que l'àrea de Broca podria ser també una pedra angular pel processament del gènere gramatical. La comprensió sintàctica de gènere, també s'ha localitzat en estudis de fMRI en xarxes similars (36), el que suggereix un sistema de processament de la sintaxi comuna per a la producció i per a la comprensió.

Finalment, és important insistir en el fet que la connectivitat subcortical del processament sintàctic subjacent ha rebut menys atenció a la literatura. L'electroestimulació directa de la substància blanca, en el lòbul frontal esquerra, va reproduir errors selectius del gènere gramatical, sense errors en la denominació (en particular, sense alteracions fonològiques) en 3 pacients. Hem de reconèixer que en el nostre estudi no es va realitzar estudis de tractografia per tensor de difusió per estudiar les fibres de la substància blanca. No obstant això, després de la intervenció

quirúrgica la ressonància magnètica va mostrar que aquestes vies van ésser preservades en el punt on es va detectar els errors sintàctics, i aquestes es situaven al voltant del nucli caudat. (Figura 4)

Utilitzant aquest mètode fiable de correlació anatomo-funcional que combina el mapeig intraoperatori funcional i la RMN postquirúrgica, àmpliament validat en estudis anteriors(16,20,21,22,23,32), ens permet formular la hipòtesi de que una sub-part del fascicle longitudinal esquerre (fascicle que discorre lateralment al nucli estriat per anar a l'àrea de Broca ) podria intervenir en el processament del gènere gramatical (20,23).

Per tant, sobre la base dels nostres troballes, creiem que el processament del gènere gramatical podria estar sustentat per una xarxa cortico-subcortical a gran escala, amb la participació de la circumvolució frontal inferior, la part posterior de la circumvolució temporal mitja, i el fascicle longitudinal superior.

### Limitacions del estudi

L'interès creixent per l'estudi de organització de les estructures implicades en la producció del llenguatge, tant en tècniques d'estimulació cerebral cortico-subcortical, com amb noves tècniques de neuroimatge, poden ajudar-nos a conèixer el funcionament i les estructures implicades en el funcionament del nostre cervell. Una limitació del nostre estudi és que, la reorganització funcional i anatòmica dels pacients amb tumors cerebrals intrínsecs, especialment lesions de lent creixement, com els gliomes de baix grau, produït pel fenomen de plasticitat cerebral motiva que, l'estudi del substrat anatòmic en aquest tipus de pacient no sigui el mateix que el d'un cervell "normal" (6,61).

D'altra banda, hem de reconèixer que els errors gramaticals del gènere no van ser sistemàticament analitzats en el mapeig intraoperatori en el període inicial de la nostra experiència. Com a conseqüència d'això, és molt probable que aquest dèficit transitori s'hagués produït en molts dels pacients estimulats, però les dades en molts d'aquests pacients es van perdre.

Altres limitacions metodològiques d'aquest estudi estarien en el fet de que es tracta d'un estudi retrospectiu, amb una sèrie limitada de pacients, que els resultats han estat valorats pel mateix examinador, el que podem estar introduint un biaix d'avaluador, que hem estat estudiant teories del llenguatge no acceptades de forma universal, i que no tenim estudis de tractografia que corroborin les nostres troballes sobre les xarxes subcorticals del processament del gènere gramatical.

Per últim, volem destacar , la importància de l'estudi neuropsicològic en l'examen dels pacients amb gliomes cerebrals. La lesió cerebral provocada pel tumor, per la cirurgia, o pels tractaments adjuvants utilitzats (quimioteràpia, radioteràpia) poden provocar alteracions intel·lectuals, emocionals o del comportament, sovint sotils que no poden ser detectades amb una exploració neurològica habitual. En el nostre estudi, la majoria dels pacients no tenien símptomes en l'exploració neurològica habitual, però tots presentaven alteracions en els tests neuropsicològics pre-quirúrgics. Recents estudis han demostrat un elevat nombre de trastorns cognitius en pacients amb tumors cerebrals, abans, durant i després de la cirurgia (17). Aquest dèficits s'han de conèixer i estudiar amb un estudi neuropsicològic adequat, per a poder-los tractar amb una rehabilitació neurocognitiva centrada en aquests aspectes, i millorar els resultats de la nostra intervenció.

## VIII. Conclusions

Utilitzant l' estimulació cerebral intraoperatòria en pacients desperts, hem pogut observar:

1. Una doble dissociació entre el processament sintàctic i el procés nominatiu, donant suport al model de les xarxes independents proposat per Caramazza, en comptes del model en sèrie.
2. La participació de la circumvolució frontal inferior, especialment la *pars triangularis*, així com la part posterior de la circumvolució temporal mitja esquerra en el processament del gènere gramatical
3. L'existència de vies de substància blanca, probablement sub-parts del fascicle longitudinal superior esquerra, que de forma selectiva intervenen en el processament sintàctic del gènere gramatical, inter-connectades en paral·lel amb altres subxarxes (semàntiques i fonològiques) que participen en la producció del llenguatge.

## IX. Bibliografia

1. Avila C, Lambon Ralph MA, Parcet MA, Geffner D, Gonzalez-Darder JM. Implicit word cues facilitate impaired naming performance: evidence from a case of anomia. *Brain Lang.* 2001 Nov;79(2):185-200.
2. Badecker W, Miozzo M, Zanuttini R. The two-stage model of lexical retrieval: evidence from a case of anomia with selective preservation of grammatical gender. *Cognition* 1995 Nov;57(2):193-216.
3. Berger MS, Ojemann GA, Lettich E: Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. *Neurosurg Clin N Am* 1:65–80, 1990
4. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74: 1784-1791.
5. Berger MS, Hadjipanayis CG. Surgery of intrinsic cerebral tumors. *Neurosurgery* 2007 Jul;61(1 Suppl):279-304.
6. Bethe A, Fischer E. Die Anpassungsfähigkeit (Plastizität) des Nervensystems. In: Bethe A, von Bergmann G, Emden G, et al, eds. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*. Vol 15/2. Berlin: Springer, 1931:1045–130.
7. Bordag D, Opitz A, Pechmann T. Gender processing in first and second languages: the role of noun termination. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 2006 Sep;32(5):1090-101.
8. Brown R., McNeill D. The “tip-of-the-tongue” phenomenon. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 5: 325-337.
9. Caramazza A. How many levels of processing are there in lexical access?. *Cognitive Neuropsychology*, 14(1): 177-208.
10. Caramazza A, Miozzo M. The relation between syntactic and phonological

- knowledge in lexical access: evidence from the 'tip-of-the-tongue' phenomenon. *Cognition* 1997 Sep;64(3):309-43.
11. Comrie JD, Helm JM. Common feeding problems in the intensive care nursery: maturation, organization, evaluation, and management strategies. *Semin Speech Lang.* 1997;18(3):239-60.
  12. Cushing H: A note upon the faradic stimulation of the post- central gyrus in conscious patients. *Brain* 32:44–53, 1909.
  13. Deloche G, Hannequin D, Dordain M, Perrier D, Pichard B, Quint S, Metz-Lutz MN, Kremin H, Cardebat D. Picture confrontation oral naming: performance differences between aphasics and normals. *Brain Lang.* 1996 Apr;53(1):105-20.
  14. Duffau, H.: Peroperative functional mapping using direct electrical stimulations. Methodological considerations. *Neurochirurgie* 2004; 50: 474-83.
  15. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol.* 2005 Aug;4(8):476-86.
  16. Duffau H. A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations. *J Neurosurg.* 2009 Jan 9.
  17. Duffau H. Awake Surgery for Nonlanguage Mapping. *Neurosurgery* 66:523-529, 2010
  18. Duffau H, Capelle L, Denvil D, Gatignol P, Sichez N, Lopes M, Sichez JP, Van Effenterre R. The role of dominant premotor cortex in language: a study using intraoperative functional mapping in awake patients. *Neuroimage* 2003 Dec;20(4):1903-14.
  19. Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Lopes M, Mitchell MC, Sichez JP, van Effenterre R (2003) Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 901– 907.



20. Duffau H, Denvil D, Lopes M, Gasparini F, Cohen L, Capelle L, Van Effenterre R. Intraoperative mapping of the cortical areas involved in multiplication and subtraction: an electrostimulation study in a patient with a left parietal glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Dec;73(6):733-8.
21. Duffau H, Gatignol P, Denvil D, Lopes M, Capelle L. The articulatory loop: study of the subcortical connectivity by electrostimulation. *Neuroreport* 2003 Oct 27;14(15):2005-8.
22. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L. New insights into the anatomic-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain* 2005 Apr;128(Pt 4):797-810.
23. Duffau H, Leroy M, Gatignol P. Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: an electrostimulation study in left-handers. *Neuropsychologia* 2008 Dec;46(14):3197-209.
24. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre R, Capelle L. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Jun;76(6):845-51.
25. Eddington D. Dissociation in Italian conjugations: a single-route account. *Brain Lang.* 2002 Apr-Jun;81(1-3):291-302.
26. Ferrand L. Accès au lexique et production de la parole: un survol. *L'Année psychologique*, 94:295-312.
27. Friederici AD, Hahne A, Saddy D. Distinct neurophysiological patterns reflecting aspects of syntactic complexity and syntactic repair. *J Psycholinguist Res.* 2002 Jan;31(1):45-63.
28. Friederici AD, Steinhauer K, Frisch S. Lexical integration: sequential effects of syntactic and semantic information. *Mem Cognit.* 1999 May;27(3):438-53.

29. Friedmann N, Biran M. When is gender accessed? A study of paraphasias in Hebrew anomia. *Cortex* 2003 Jun;39(3):441-63.
30. FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, Jiang H, Buchbinder BR, Belliveau JW, et al: Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 18:1529–1539.
31. Gatignol P, Capelle L, Le Bihan R, Duffau H. Double dissociation between picture naming and comprehension: an electrostimulation study. *Neuroreport* 2004 Jan 19;15(1):191-5.
32. Gil Robles S, Gatignol P, Capelle L, Mitchell MC, Duffau H. The role of dominant striatum in language: a study using intraoperative electrical stimulations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Jul;76(7):940-6.
33. Giussani C, Roux FE, Ojemman J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C. Is Preoperative Functional Magnetic Resonance Imaging Reliable for Language Areas Mapping in Brain Tumor Surgery? Review of Language Functional Magnetic Resonance Imaging and Direct Cortical Stimulation Correlation Studies. *Neurosurgery* 2010; 66:113-120.
34. Grodzinsky Y, Friederici AD. Neuroimaging of syntax and syntactic processing. *Curr Opin Neurobiol.* 2006 Apr;16(2):240-6.
35. Haglund MM, Ojemann GA, Hochman DW: Optical imaging of epileptiform and functional activity in human cerebral cortex. *Nature* 358:668–671.
36. Hart MG, Grant R, Metcalfe SE: Biopsy versus resection for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002034, 2000
37. Hammer A, Goebel R, Schwarzbach J, Münte TF, Jansma BM (2007): When sex meets syntactic gender on a neural basis during pronoun processing. *Brain Res* 1146: 185-198.
38. Hagoort P. On Broca, brain, and binding: a new framework. *Trends Cogn Sci.*

2005 Sep;9(9):416-23.

39. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003, 2005
40. Heim S. Syntactic gender processing in the human brain: a review and a model. *Brain Lang.* 2008 Jul;106(1):55-64.
41. Heim S. The structure and dynamics of normal language processing: insights from neuroimaging.. *Acta Neurobiol Exp* 2005;65(1):95-116.
42. Heim S, Alter K, Friederici AD. A dual-route account for access to grammatical gender: evidence from functional MRI. *Anat Embryol (Berl)*. 2005 Dec;210(5-6):473-83.
43. Heim S, Opitz B, Friederici AD. Broca's area in the human brain is involved in the selection of grammatical gender for language production: evidence from event-related functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett.* 2002 Aug 9;328(2):101-4.
44. Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain Lang.* 2006 Jul;98(1):118-23.
45. Henaff Gonon MA, Bruckert R, Michel F. Lexicalization in an anomia patient. *Neuropsychologia* 1989;27(4):391-407.
46. Herholz K, Thiel A, Wienhard K, Pietrzyk U, von Stockhausen HM, Karbe H, et al: Individual functional anatomy of verb generation. *Neuroimage* 3:185–194.
47. Hernandez AE, Kotz SA, Hofmann J, Valentin VV, Dapretto M, Bookheimer SY. The neural correlates of grammatical gender decisions in Spanish. *Neuroreport.* 2004 Apr 9;15(5):863-6.
48. Hess KR: Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol* 42:227–231, 1999
49. Hofmann MJ, Stenneken P, Conrad M, Jacobs AM. Sublexical frequency

- measures for orthographic and phonological units in German. *Behav Res Methods* 2007 Aug;39(3):620-9.
50. Huber JE, Stathopoulos ET, Sussman JE. The control of aerodynamics, acoustics, and perceptual characteristics during speech production. *J Acoust Soc Am.* 2004 Oct;116:2345-53.
51. Indefrey P, Levelt WJ. The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition* 2004 May-Jun;92(1-2):101-44.
52. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95:190–198.
53. Laws ER Jr, Taylor WF, Clifton MB, Okazaki H: Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 61:665–673, 1984
54. Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, Mac-Donald D, et al: Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 15:1294–1301, 1997
55. Levelt W. *Speaking. From intention to articulation.* Cambridge, MA (1989): MIT press
56. Levelt W. Accessing words in speech production: Stages, processes and representations. *Cognition*, 24:1-22.
57. Levelt WJ. Models of word production. *Trends Cogn Sci.* 1999 Jun;3(6):223-232.
58. Levelt WJ, Praamstra P, Meyer AS, Helenius P, Salmelin R. An MEG study of picture naming. *J Cogn Neurosci.* 1998 Sep;10(5):553-67.
59. Levelt WJ, Roelofs A, Meyer AS. A theory of lexical access in speech production. *Behav Brain Sci.* 1999 Feb;22(1):1-38.

60. Lewine JD, Astur RS, Davis LE, et al. Cortical organization in adulthood is modified by neonatal infarct: a case study. *Radiology* 1994;190:93–6.
61. Martino J, Taillandier L, Moritz-Gasser S, Gatignol P, Duffau H. Re-operation is a safe and effective therapeutic strategy in recurrent WHO grade II gliomas within eloquent areas. *Acta Neurochir (Wien)* 2009 May;151(5):427-36.
62. Miceli G., Caramazza A. Dissociation of inflectional and derivational morphology. *Brain and Language*, 35: 24-65.
63. Miceli G, Turriziani P, Caltagirone C, Capasso R, Tomaiuolo F, Caramazza A. The neural correlates of grammatical gender: an fMRI investigation *J Cogn Neurosci*. 2002 May 15;14(4):618-28.
64. Miozzo M, Caramazza A. Retrieval of lexical-syntactic features in tip-of-the-tongue states. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1997 Nov;23(6):1410-23.
65. Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:5951-5955.
66. Ojemann GA: Cortical organization of language. *J Neurosci* 11:2281–2287.
67. Ojemann JG, Miller JW, Silbergeld DL: Preserved function in brain invaded by tumor. *Neurosurgery* 39:253–259.
68. Ojemann GA, Whitaker HA: Language localization and variability. *Brain Lang* 6:239–260.
69. Ojemann GA: Models of the brain organization for higher integrative functions derived with electrical stimulation techniques. *Hum Neurobiol* 1:243–249.
70. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971 Mar;9(1):97-113.
71. Padovani R, Calandra-Buonaura G, Cacciari C, Benuzzi F, Nichelli P. Grammatical gender in the brain: evidence from an fMRI study on Italian. *Brain*

Res Bull. 2005 Apr 30;65(4):301-8.

72. Penfield W, Boldrey E: Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electric stimulation. **Brain** 60:389–443, 1937
73. Petrella JR, Shah LM, Harris KM, et al. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: Effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 2006;240:793-802.
74. Proescholdt MA, Macher C, Woertgen C, Brawanski A: Level of evidence in the literature concerning brain tumor resection. *Clin Neurol Neurosurg* 107:95–98, 2005.
75. Ranck JB: Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 98:417–440.
76. Rapp B., Caramazza A. The modality-specific organization of grammatical categories: Evidence from impaired spoken and written sentence production. *Brain and Language*, 56: 248-286.
77. Roelofs A. A spreading-activation theory of lemma retrieval in speaking. *Cognition* 1992 Mar;42(1-3):107-42.
78. Sanai N, Berger M. Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. *Neurosurg focus* 28 (2):E1, 2010.
79. Schriefers H., Meyer A.S., Levelt W.J.M. Exploring the Time Course of Lexical Access in Language Production: Picture-Word Interference Studies. *Journal of Memory and Language*, 29 :86-102.
80. Schriefers H, Teruel E. Grammatical gender in noun phrase production: the gender interference effect in German. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 2000 Nov;26(6):1368-77.
81. Szelényi A, Bello L, Duffau H, Fava E, Feigl GC, Galanda M, Neuloh G,

- Signorelli F, Sala. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus*. 2010 Feb;28(2):E7.
82. Teixidor P, Garcia-Armengol R, Alamar M, González M, Llasera R, M.J. Durá MJ, Muñoz J, Florensa R. Complicaciones intraoperatorias del mapeo corticosubcortical. *Neurocirugía* 2010; 21: 99-107.
83. Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau H, Volle E, Lévy R, Dubois B, Bartolomeo P. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science*. 2005 Sep 30;309(5744):2226-8. Erratum in: *Science* 2007 Aug 3;317(5838):597.
84. Thiel A, Herholz K, Koyuncu A, Ghaemi M, Kracht LW, Habedank B, Heiss WD. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann Neurol*. 2001 Nov;50(5):620-9.
85. van Berkum JJ. Syntactic processes in speech production: the retrieval of grammatical gender. *Cognition* 1997 Aug;64(2):115-52.
86. Vigliocco G, Nicol J. Separating hierarchical relations and word order in language production: is proximity concord syntactic or linear? *Cognition* 1998 Aug;68(1):B13-29.(15) .
87. Yasargil M: CNS tumors: surgical anatomy, neuropathology, neuroradiology, neurophysiology: clinical considerations, operability, treatment options. *Microneurosurgery*. Thieme Verlag.1994.
88. Yingling CD, Ojemann S, Dodson B, Harrington MJ, Berger MS: Identification of motor pathways during tumor surgery facilitated by multichannel electromyographic recording. *J Neurosurg* 91:922–927, 1999

## X. TAULES

**Taula I – Característiques clíniques dels 9 pacients estudiats**

CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques									
		EDAD	SEXE	LLENGUA NADIUA	DOMINANCIA MANUAL	EXAMEN NEUROLÒGIC	SINTOMA INICIAL	lps	LLENGUATGE
1	J.A	37	M	Francès	dreta	Alteració memòria	Crisi generalitzada	90	No
2	C.C	27	F	Francès	dreta	Alteració memòria de treball	Crisi generalitzada	70	Parafasia semàntica Alt comprensió
3	F.C	30	M	Francès	dreta	Alteració de la concentració i atenció	Crisis parcials motores	80	No
4	F.D	26	M	Francès	dreta	No	Crisis parcials motores	90	No
5	FE.D	43	M	Francès	dreta	Alteració memòria de treball	Crisis parcials sensitives	90	
6	L.F	47	F	Francès	dreta	No	Crisi generalitzada	80	Parafasies fonèmiques
7	MT.M	37	F	Francès	dreta	Alteració memòria de treball	Crisis auditives	100	No
8	N.K	33	M	Francès	dreta	Alteració de la concentració i atenció	Crisis parcials motores	80	Parafasies fonèmiques
9	D.S	27	M	Francès	dreta	Problemes visuo-espacials	Crisis parcials motores	80	Problemes articulatoris

**Taula II – Característiques radiològiques**

CARACTERÍSTIQUES RADIOLÒGIQUES RM (RESONANCIA MAGNÈTICA) PREQUIRÚRGICA							
		T1	T2	FLAIR	CAPTACIÓ DE CONTRAST	VOLUM TUMORAL(cm3)	LOCALITZACIÓ
1	J.A	hipointens	hiperintens	hiperintens	no	100	Lobul parietal esquerra
2	C.C	hipointens	hiperintens	hiperintens	no	80	Lobul frontal esquerra (AMS)
3	F.C	hipointens	hiperintens	hiperintens	no	130	Insula esquerra
4	F.D	hipointens	hiperintens	hiperintens	no	35	Lobul frontal esquerra (Pars triangularis)
5	FE.D	hipointens	hiperintens	hiperintens	no	75	Lobul temporal esquerra
6	L.F	hiperintens	hiperintens	hiperintens	si	110	Lobul frontal esquerra (Pars orbitalis)
7	MT.M	hipointens	hiperintens	hiperintens	no	110	Lobul frontal esquerra (Pars triangularis)
8	N.K	hipointens	hiperintens	hiperintens	no	60	Lobul frontal esquerra (Pars triangularis)
9	D.S	hipointens	hiperintens	hiperintens	no	100	Lobul parietal esquerra



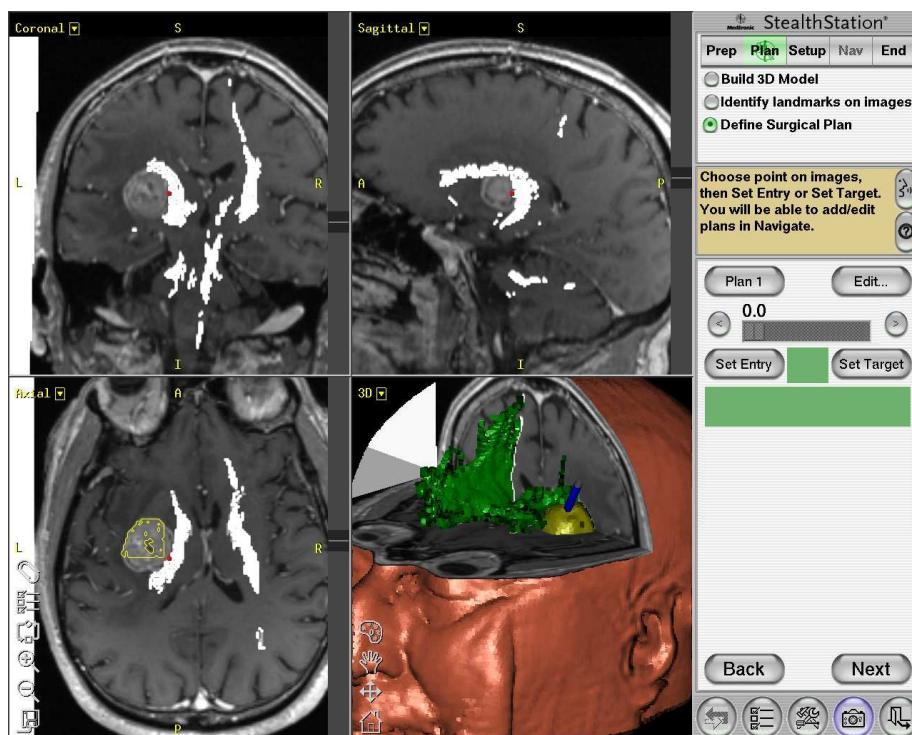
**Taula III - Estudi post-operatori**

ESTUDI POSTOPERATORI							
		DEFICITS FOCALS	SDME AMS	KPS	ALTERACIONS LLENGUATGE	VOLUM RESECCIÓ	ANATOMIA PATOLÒGICA
1	J.A	No	No	80	Anartria	Parcial	Oligodendroglioma grau II OMS
2	C.C	Motor	Si	70	incomplet	Subtotal	Astrocitoma grau II OMS
3	F.C	No	No	80	No	Parcial	Oligoastrocitoma grau II OMS
4	F.D	No	No	80	No	Subtotal	Oligodendroglioma grau II OMS
5	FE.D	Hemianopsia	No	80	Disfasia comprensió	Subtotal	Oligoastrocitoma grau II OMS
6	L.F	No	No	80	No	Subtotal	Oligodendroglioma grau III OMS
7	MT.M	No	No	90	No	Subtotal	Oligodendroglioma grau II OMS
8	N.K	No	No	80	No	Parcial	Oligoastrocitoma grau II OMS
9	D.S	No	No	90	Problemes articularis	Subtotal	Oligodendroglioma grau II OMS

**TAULA IV – Estudi pre, intra, post-operatori de les alteracions del llenguatge i els errors sintàctics detectats en els 9 pacients estudiats.**

EXAMEN DEL LLENGUATGE PRE, INTRA, POSTOPERATORI INMEDIAT, POSTOPERATORI 3M							
	D080			Alteracions sintàctiques			
	PRE-IQ	POST-IQ INMEDIAT	POST-IQ 3 MESOS	PRE-IQ	INTRA-IQ	POST-IQ INMEDIAT	POST-IQ 3 MESOS
1	75	65	73	NO	Part posterior circumvolució temporal mitja	NO	NO
2	62	51	60	NO	Nucli caudat	NO	NO
3	80	78	80	NO	Pars opercularis girus frontal inferior esquerre	NO	NO
4	76	74	80	NO	Nucli caudat	NO	NO
5	78	75	77	NO	Part posterior circumvolució temporal mitja	NO	NO
6	71	68	70	NO	Pars orbitaris girus frontal inferior esquerre	SI	NO
7	77	74	77	NO	Pars triangularis girus frontal inferior esquerre	SI	NO
8	70	65	69	NO	Pars triangularis girus frontal inferior esquerre	NO	NO
9	75	70	74	NO	Part posterior circumvolució temporal mitja	NO	NO

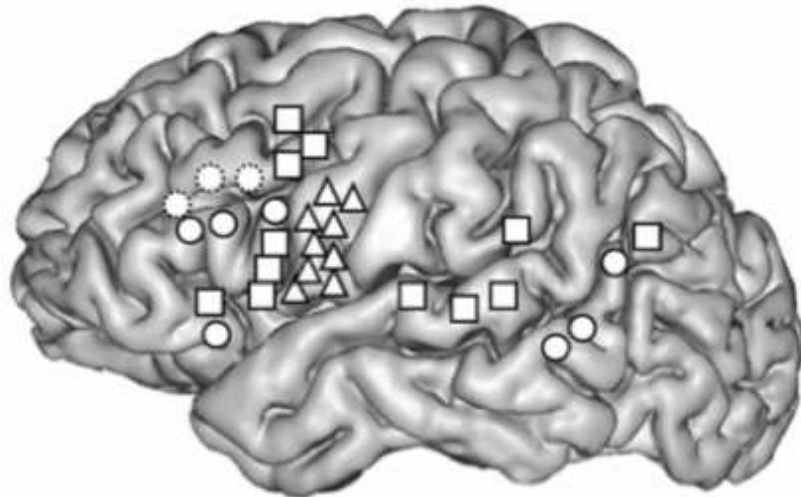
## XI. FIGURES



**Figura 1- Imatges de Resonància magnètica en seqüències potenciades en T1, fusionades a la tractografia cerebral i integrades a la neuronavegació intraoperatòria d' una lesió glial localitzada en la regió insular dreta.**

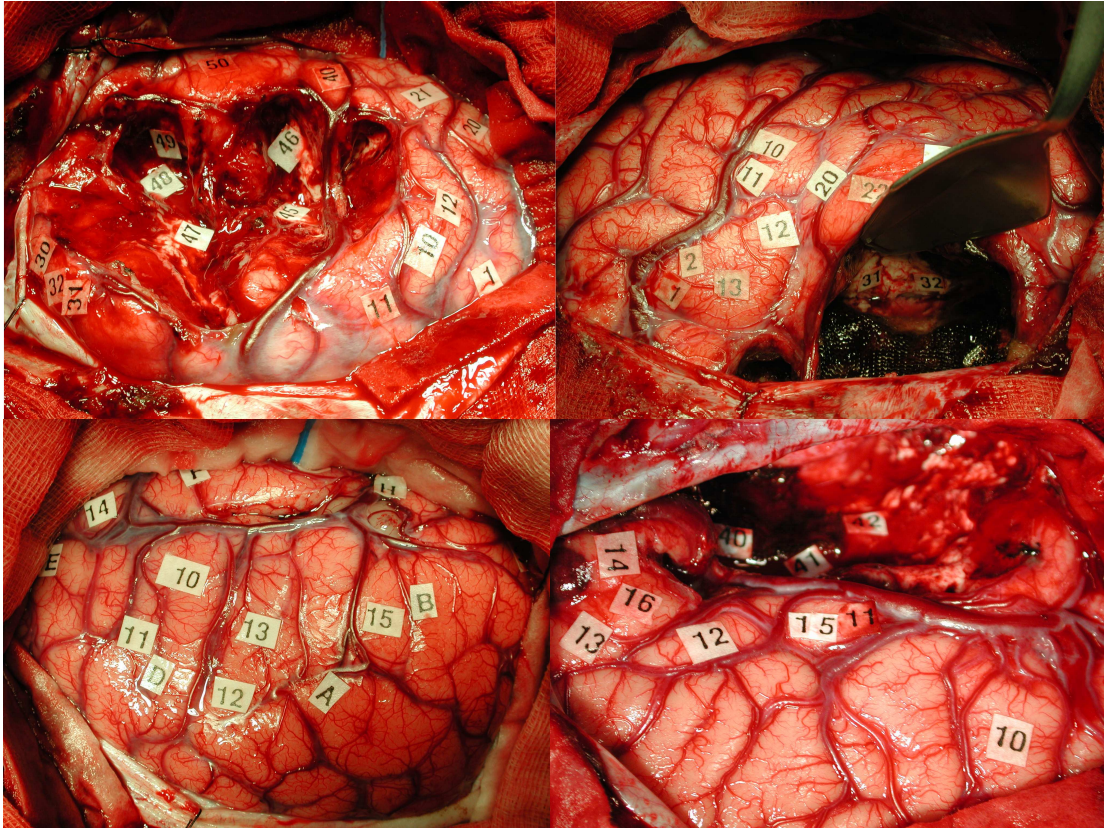
<b>Volum en RM postquirúrgica</b>	<b>Extensió de la resecció</b>
No evidència de restes tumorals	Total
Restes tumorals inferiors als 10 cc	Subtotal
Restes tumorals superiors als 10 cc	Parcial

**Figura 2 – Extensió de la resecció segons Berger et al. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. Cancer 1994; 74: 1784-179**

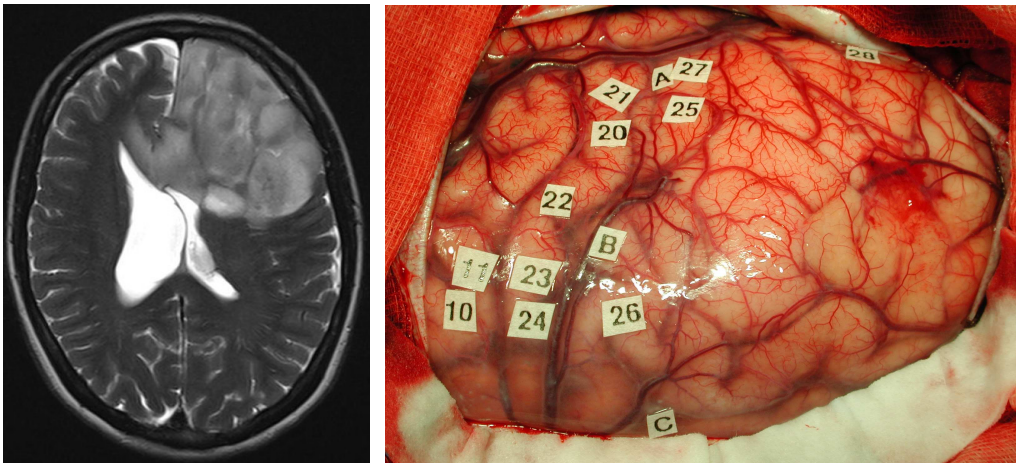


Bloqueig del llenguatge    △  
Anomia    □  
Errors sintàctic del gènere    ○    Cortical    ○    Subcortical

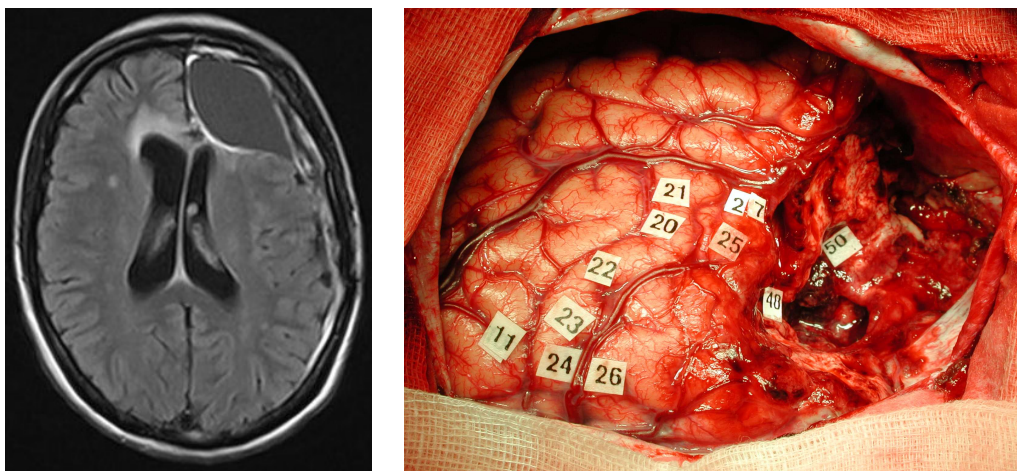
**Figura 3 – Esquema cortico-subcortical que mostra les zones on es va produir un error selectiu del llenguatge durant l' estimulació cerebral**



**Figura 4 – L' estimulació cortical en els números marcats entre 30 a 32 en la part posterior de la circumvolució temporal mitja (a dalt a la esquerra) en el pacient nº1, en el número 32 (cap nucli caudat) (a dalt a la dreta) en el pacient nº2, en el número 12 (*pars opercularis* de la circumvolució frontal inferior) ( a baix a l'esquerra) en el pacient nº3, i en el número 14 (part posterior de la circumvolució temporal posterior) en el pacient nº 5, va produir un error selectiu del gènere gramatical durant la cartografia intraoperatòria.**



**Figura 5 - Ressonància magnètica preoperatòria en seqüències potenciades en T2, que mostren un glioma d'alt grau frontal esquerre (esquerre) Imatge intraoperatòria prèvia a la resecció. Els límits posteriors del tumor es van detectar utilitzant la ultrasonografia intraoperatòria (A, B, C). L'estímul cortical va permetre la identificació de: la circumvolució retrocentral (10 i 11); el còrtex ventral premotor (21); i la circumvolució frontal inferior (20 i 22) (dreta); detecció d'una alteració sintàctica (28) durant l'estimulació cortical a nivell de la *pars orbicularis* de la circumvolució frontal inferior.**



**Figura 6 - Ressonància magnètica postoperatòria en seqüències potenciades en FLAIR, que mostren el volum de la resecció (esquerre) Imatge intraoperatòria posterior a la resecció tumoral amb resecció de la zona marcada amb el n°28 on s'havia detectat una alteració sintàctica.**

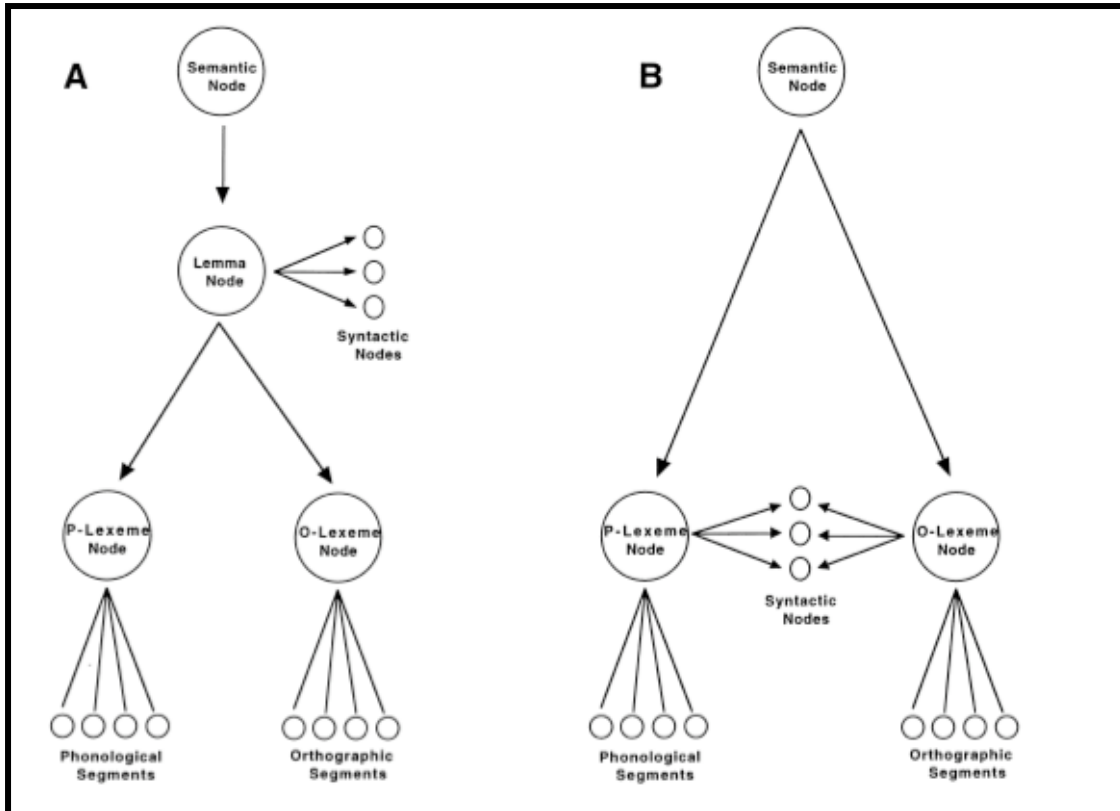


Figura 6 - Models de producció del llenguatge. A la esquerra (A) s'esquematitza el model de WEAVER++ o seqüencial, proposat originalment per Roelofs i refinat per Levelt, Roelofs, y Meyer, i a la dreta (B) s'esquematitza el model de xarxes independents (IN – Independent Networks), model alternatiu, proposat per Caramazza.

## XII. GLOSARI

**Afàsia motriu:** és una afàsia no fluent, associada a trastorns àrtrics, responsables de parafàsies fonètiques. S'associa a lesions de localitzacions anteriors que no només afecten a la part triangular i part opercular de la tercera circumvolució frontal en hemisferi dominant pel llenguatge, sinó també les regions corticals properes a la ínsula.

**Anòmia o manca de mot:** es caracteritza per la impossibilitat de produir un mot en el moment en que el pacient té necessitat. Pot donar lloc a una absència de la producció, a l'elecció d'un mot erroni o a una circumlocució. Les alteracions de la denominació que es caracteritzen per una manca de mot, han estat associades a lesions corticals múltiples tan anteriors com posteriors, o a lesions subcorticals incloent el tàlem.

**Parafàsia:** és una deformació parcial o substitució completa d'una paraula o paraules que es volien emetre. Es distingeixen tres tipus bàsics de parafàsies

- **Parafàsies fonèmiques:** es reemplaça un fonema per un altre.

Exemple: terbòmetre per termòmetre. Quan l'estructura de la paraula es perd perquè es descomposa molt, aleshores es perd el valor informatiu i es parla aleshores d'un neologisme.

- **Parafàsies fonètiques:** corresponen a un intent del joc dels múscles de l'aparell articuladori, que es tradueix per una anomalia de la pronunciació. ( Exemple: cala per clau)

- **Parafàsies semàntiques:** representen la utilització d'un mot de la llengua en lloc d'un altre que pertany al mateix camp de significats, per exemple llimona per taronja.

**Perseveracions:** fenomen que apareix en tots els nivells del llenguatge, i consisteix en repetir un mot o un fonema que acaba d'ésser pronunciat. Aquest fet parasita o reemplaça totalment el mot següent. S'observa després d'una lesió del cap del nucli caudat.

**Àrea de Broca:** Zona cerebral implicada tradicionalment en la producció de la parla, i en el processament del llenguatge. Malgrat la seva importància, avui en dia no es pot parlar en termes absoluts. Està situada en la circumvolució frontal inferior, en la *pars opercularis i triangularis* del hemisferi dominant pel llenguatge. Descrita al 1864 per Paul Pierre Broca. Aquesta regió correspon a les àrees de Broadman 44 i 45 (BA44, BA 45)

**Àrees de Broadman (BA):** Àrees del còrtex cerebral que Broadman va descriure al 1909, en un intent d'explicar el funcionament del còrtex cerebral. Basant-nos en el patró cito-arquitectural, el còrtex queda dividit en 11 regions principals, i 52 àrees menors cada una d'elles amb el seu nom. Aquestes van ésser enumerades per Broadman segons l'ordre en que successivament les va anar estudiant. Aquestes àrees no es corresponen amb funcions específiques, i àrees diferents poden comportar iguals funcions.

**Síndrom d' àrea motora suplementària:** Trastorn que es caracteritza per l'aparició transitòria (màxim uns tres mesos aproximadament) d'una reducció global dels moviments espontanis contralaterals a l'àrea motora suplementària afectada. S'acompanya de graus variables severitat per la parla des d'una reducció de la parla lleu a un mutisme complet.

**Medical Research Council Scale** Escala de força muscular utilitzada per a objectivar el grau de dèficit d'un múscul o grup muscular. Escala amb una gradació de 0 a 5, de menor a major grau de força muscular.

0: no contracció

1: contracció sense moviment

2: moviment a favor de gravetat

3: moviment en contra gravetat

4: moviment en contra una petita resistència

5: normal.

**OMS** ( Organització mundial de la salut)

**FLAIR** (Fluid attenuated inversion recovery)

**fMRI** (Ressonància magnètica funcional)

**mA** (miliampers)



**mseg** (mil·lisegons)

**Hz** (hertz)

**mm** (mil·límetres)

**cm** (centímetre)

**PET** ( Tomografia per emissió de positrons)

**MEG** (Magnetoencefalografia)

**BOLD** (blood oxygen level dependent)

**Test DO 80** (“Dénomination d’ objects 80”)

**BDAE** (Boston diagnostic aphasia examination)

**WAB** (Western aphasia Battery)

**DES** (Estimulació cortical directa)

**KPS** (Karnofsky Performance Status)

**IN** ( Independent Networks)

**RMN** ( Ressonància magnètica)