ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ Α΄ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

$\Delta IEY\Theta YNTH\Sigma : KA\Theta H\Gamma HTH\Sigma \ A E \Omega NI \Delta A \Sigma \ \Sigma TE \Phi A NH\Sigma$

Η συνδεσιμότητα της περιοχής Broca σε παθολογικό και υγιή πληθυσμό: μια μελέτη απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ Γ. ΚΟΥΡΤΙΔΟΥ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΟΥ

AOHNA 2021

Στοιχεία Διατριβής

Ημερομηνία αιτήσεως εκπόνησης διατριβής: 27-01-2012 Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής: 18-12-2021 Ημερομηνία υποστήριξης διατριβής: 27-04-2022

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Καθηγητής Γεράσιμος Σιάσος

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Κωνσταντίνος Πόταγας, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας και Νευροψυχολογίας, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων) Μιχάλης Πετρίδης, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery and Department of Psychology, McGill University, Canada Ιωάννης Ζαλώνης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχολογίας - Νευροψυχολογίας, ΕΚΠΑ

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Βασιλοπούλου Σοφία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, ΕΚΠΑ Γούτσος Διονύσιος, Καθηγητής Κειμενογλωσσολογίας, ΕΚΠΑ **Ευδοκιμίδης Ιωάννης,** Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας, ΕΚΠΑ Ιωάννης Ζαλώνης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχολογίας-Νευροψυχολογίας, ΕΚΠΑ Μιχάλης Πετρίδης, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery and Department of Psychology, McGill University, Canada Κωνσταντίνος Πόταγας, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας και Νευροψυχολογίας, ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)

Παναγιώτης Σίμος, Καθηγητής Εξελικτικής Νευροψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

OPKOS INNOKPATOVS OMNUMI ANDAADNA HITPON WAI VEITIAN KAI DANAKTIAN KAI BEOVS MANTAS TE KAI MASASISTOPAS DOIEVMENOS EDITEREA DOIHSINKATA OVNAMIN KAI KPISIN EMHN OPKON TONAE KAI ZVIIPAOHN THNAE HTHE ASBAIMEN TON DIDATHNTA ME THN TEXNHN TAVTHN ISA FENETHSIN EMOISI KAI BIOV KOIN ASAS BAI KAI XPEAN XPHIZONTI METADOSIN DOIHSASOAL KAIFENOS TO 22 OVTEON ADEADOIS ISON COLKPINEEIN APPSI KAI DIDAREN THN TEXNHN TAVTHN HN XTHIZ ST SI MANGANEIN ANEV MISOOV KAI EVERPACHS RAPATTENTHS TE KAI AKPONSIOS KAI THS NOITHS ARASHS MACHSIOS METADOSIN NOIHSAS CAI VIOISI TE EMOISI KAI TOISI TOVENE DIDAZANTOS KAI MAGHTAISI SVILE FRAMENOISI TE KAI APKISMENOIS NOMA INTPIKOAAAO AFOVAENI ATATTH MAST TE XPHSOMATER ODEAFTH KANONON KATA AVNAMIN KAI KEISIN EMHN ERICHASEI DE KAI ADI KIH EIPZEIN OV ARSA AF OVAR VOHTHSOMAL ZVMBQVAIHN TOIHNAL OMOIOS AL OVAL TVNAIKI. NESSON DEOPION ARSA ATNOS AF KAI OSIOS ALATHPHSA BION TON CHON KAI TEXNH THN EMHNOVTEMER DE OVAE MHN AIGIONTAS EXXAPHER DE EPTA THEI ANAPASI OPHZIOS THE OF ES OIKIAS DE OKOSAS AN ESIR ESENEVSOMAL ERROEAEIH KAMNONTRN EKTOS ERN RASHS ADIKING EKOVSING KAI ODOPING THS TE AAANS KAI ADPODISI AN FFRAN ENITE FUNALKEIAN SAMATAN KAI ANAPAAN ENEV GEPANTE KAI SOVAAN &A AN EN GEPANHIH KAI ISA H A KOVSA H KAI ANEV OFFATHINS KATA BIONANOPARAN AMH XPH NOTE ERAAAFESGAL EZASITHSOMAL APPHTA HIEVMENOS EINAL TA TOLAVTA OPKON MEN OVN MOL TOVAL ENITEAEA BORONTI KAI MH EVEXCONTI EIH ERAV FASODI KAI BIOV KAI TEXNHS ADZAZOMENO RAPARASIN ANOPOROIS EIS TON ALEI XPONON MAPA BAINONTI DE KAKEMOPKOVNTI TANANTIA TOVTERN A REAL PROPERTY AND A

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS FACULTY OF MEDICINE FIRST DEPARTMENT OF NEUROLOGY

Broca's Area Connectivity in Pathological and Healthy Populations: A Magnetic Resonance Imaging Study

Doctoral thesis Paraskevi G. Kourtidou

ATHENS 2021

Στη μνήμη του πατέρα μου, Γεωργίου Κουρτίδη

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες11
Βιογραφικό σημείωμα13
Κατάλογος με πίνακες19
Κατάλογος με εικόνες/ γραφήματα20
Περίληψη25
Εισαγωγή
Σκοπός38
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ42
Κεφάλαιο 142
Η περιοχή Broca42
1.1. Η ανατομία42
1.2. Η κυτταροαρχιτεκτονική43
1.3. Η αρχιτεκτονική των υποδοχέων43
1.4. Τα πρότυπα συνδεσιμότητας της περιοχής Broca44
Κεφάλαιο 245
Οι μέθοδοι μελέτης των συνδέσεων των εγκεφαλικών περιοχών
2.1. In Vitro: Ιστοχημικές μέθοδοι45
2.2. In Vivo: Νευροαπεικονιστικές μέθοδοι46
2.2.1. Μαγνητική Τομογραφία Απεικόνισης Τανυστή Διάχυσης (DTI)46
2.2.1.1. Νευροπαθολογία και ερμηνεία των δεικτών διάχυσης
2.2.1.2. Δισδιάστατη οπτικοποίηση των δεδομένων DTI50
2.2.1.3. Τρισδιάστατη οπτικοποίηση των δεδομένων DTI50
2.2.2. Μέθοδοι Νευροαπεικόνισης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας: η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας (resting state FMRI)
2.2.3. Η χαρτογράφηση των σημαντικών δεσμίδων λευκής ουσίας μέσω DTI56

Κεφάλαιο 3			
Η εγ ημισ	γκεφαλική αναδιοργάνωση μετά από αριστερό ΑΕΕ και αφασία και ο ρόλος του δεξι σφαιρίου	ເວύ .58	
3.1.	Η οξεία φάση	.59	
3.2.	Η υποξεία φάση	.60	
3.3.	Η χρόνια φάση	.60	
3.4.	Δεξιό ημισφαίριο και γλώσσα	.61	
3.5.	Το δεξιό ημισφαίριο μετά από αριστερό ΑΕΕ και αφασία	.62	
3.6. Aee	Είναι η αύξηση της ενεργοποίησης του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου μετά από Ε θετική για τις γλωσσικές λειτουργίες;	αριστερό .63	
Κεφ	ράλαιο 4	.67	
Η στ περι	ύνδεση του δεξιού ημισφαιρίου με το γλωσσικό δίκτυο. Οι διημισφαιρικές συνδέσει ιοχής Broca	ς της .67	
4.1. της ο	Βλάβες του μεσολοβίου και γλωσσικές διαταραχές και ο ρόλος του μεσολοβίου στ αφασίας μετά από αριστερό ΑΕΕ	την πορεία 67	
4.2.	Οι συνδέσεις των κάτω μετωπιαίων ελίκων και της περιοχής Broca με τη δεξιά ομ	όλογή της 68	
Κεφ	ράλαιο 5	.71	
Οιε	ενδοημισφαιρικές συνδέσεις του δεξιού ημισφαιρίου	.71	
5.1.	Οι «ομόλογες» συνδέσεις του δεξιού κάτω μετωπιαίου φλοιού	.71	
5.2.	Δομικές αλλαγές στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο μετά από αριστερό ΑΕΕ και ασ	ρασία 75	
5.	.2.1. Η φαιά ουσία	75	
5.	.2.2. Η λευκή ουσία	76	
Κεφ	ράλαιο 6	.79	
Οιε	ενδοημισφαιρικές συνδέσεις των πεδίων της περιοχής Broca	.79	
6.1.	Το κλασσικό μοντέλο για τον λόγο	.79	
6.1.6.2.	Το κλασσικό μοντέλο για τον λόγο Ο καινούργιος ρόλος του πρόσθιου κροταφικού λοβού στη γλωσσική επεξεργασία	.79 .79	

6.4. Το μοντέλο της διπλής οδού για τη γλώσσα	82
6.5. Οι δεσμίδες που συνδέουν τα πεδία της περιοχής Broca με άλλες περιοχές του α ημισφαιρίου	ριστερού 83
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	89
Κεφάλαιο 7	89
Πρώτη Μελέτη: Οι διημισφαιρικές συνδέσεις της έξω επιφάνειας των εγκεφαλικών η και οι συνδέσεις της περιοχής Broca με τη δεξιά ομόλογή της. Μια μελέτη απεικόνιστ διάχυσης (DTI)	μισφαιρίων ης με τανυστή 89
7.1. Περίληψη	89
7.2. Σκοπός	90
7.3. Πληθυσμός και μέθοδος	91
7.3.1. Συμμετέχοντες	91
7.3.2. Λήψη δεδομένων απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού	91
7.3.2.1. Ανάλυση απεικόνισης τανυστή διάχυσης	92
7.3.2.2. Πρωτόκολλο των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs)	93
7.4. Αποτελέσματα	94
7.4.1. Στατιστική ανάλυση	94
7.4.1.1. Αξιοπιστία των μετρήσεις του ίδιου εξεταστή και μεταξύ εξεταστών (inte intra-rater reliability)	r-rater και 95
7.4.1.2. Ποσοτική και ποιοτική ανάλυση των μετρήσεων DTI	95
7.5. Συζήτηση	101
7.6. Περιορισμοί και μελλοντικές κατευθύνσεις	105
7.7. Σύνοψη	106
Κεφάλαιο 8	107
Δεύτερη Μελέτη: Οι δεσμίδες της λευκής ουσίας στο δεξιό ημισφαίριο σε χρόνιους α ασθενείς μετά από αριστερό ΑΕΕ	φασικούς 107
8.1. Περίληψη	107
8.2. Σκοπός	107
8.3. Πληθυσμός και μέθοδος	109

8.3.1. Συμμετέχοντες	
8.3.2. Νευροψυχολογική αξιολόγηση	
8.3.3. Λήψη δεδομένων απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού	
8.3.3.1. Ανάλυση δεδομένων απεικόνισης τανυστή διάχυσης	
8.3.3.2. Πρωτόκολλο των περιοχών ενδιαφέροντος (regions of interest, ROIs)	
8.3.3.3. Ανάλυση επεξεργασίας δεδομένων	
8.3.3.4. Ανακατασκευή των γλωσσικών δεσμίδων του αριστερού ημισφαιρίου	
8.3.3.5. Περιγραφή της βλάβης της φαιάς ουσίας στο αριστερό ημισφαίριο	
8.4. Αποτελέσματα	122
8.5. Συζήτηση	130
Κεφάλαιο 9	139
Τρίτη Μελέτη: Επιλεκτικές βλάβες του κοιλιακού και του ραχιαίου δικτύου για τον λ Συγκριτική μελέτη τριών περιπτώσεων.	όγο. 139
9.1. Περίληψη	139
9.2 Σκοπός	139
9.3. Πληθυσμός και μέθοδος	141
9.3.1. Συμμετέχοντες	
9.3.2. Νευροψυχολογική αξιολόγηση	
9.3.3. Δήψη δεδομένων απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό	
9.3.3.1. Χαρτογράφηση και περιγραφή της βλάβης σε συντεταγμένες MNI	
9.3.3.2. Ανάλυση δεδομένων απεικόνισης με τανυστή διάχυσης	151
9.3.3.3. Πρωτόκολλα περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs)	151
9.3.4. Στατιστική ανάλυση	154
9.4. Αποτελέσματα	155
9.4.1. Ο ασθενής ΑΑ	
9.4.2. Ο ασθενής ΜΜ	
9.4.3. Ο ασθενής ΤΑ	159

9.5. Συζήτηση	
9.6. Συμπεράσματα	
Κεφάλαιο 10	
Γενική συζήτηση	
Περιορισμοί και μελλοντικές κατευθύνσεις	
Συμπεράσματα	
Βιβλιογραφία	

Ευχαριστίες

Για την πολύτιμη καθοδήγηση, την υποστήριξη και τη βοήθεια, θέλω να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου τον επόπτη και μέντορά μου Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας, κ. Κωνσταντίνο Πόταγα, που με την ερευνητική του σκέψη, το μοναδικό κλινικό του κριτήριο και την αγάπη του για την επιστήμη της νευροψυχολογίας, αποτέλεσε για μένα φωτεινό φάρο στο προσωπικό μου ταξίδι στη μελέτη του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς. Τον ευχαριστώ που υπήρξε παρών από την αρχή έως το τέλος της εκπόνησης αυτής της διατριβής, ένα σημείο αναφοράς σε κάθε δυσκολία που ανέκυπτε.

Επίσης, ευχαριστώ από καρδιάς τον Καθηγητή Νευροψυχολογίας κ. Μιχάλη Πετρίδη, που με τις ατέλειωτες ώρες συζητήσεων, τη μοναδική του γνώση και αντίληψη γύρω από τη λειτουργία του εγκεφάλου, την πηγαία έμπνευσή του και την ουσιαστική στήριξή του, κατέστη εφικτή η συγγραφή των τριών επιστημονικών εργασιών της παρούσας διατριβής. Νιώθω ευγνώμων που είχα την ευκαιρία να τον γνωρίσω, να διδαχτώ από αυτόν και να με καθοδηγεί σε κάθε βήμα.

Ευχαριστώ πολύ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευροψυχολογίας κ. Ιωάννη Ζαλώνη, που με τις επιστημονικές γνώσεις και το ήθος του, συνέβαλε στη δόμηση της κλινικής μου ταυτότητας και στήριξε την παρούσα εργασία.

Πολλά ευχαριστώ στον Καθηγητή Νευρολογίας κ. Ιωάννη Ευδοκιμίδη, που πίστεψε σε μένα και με παρότρυνε να κάνω την πρακτική μου άσκηση στη Μονάδα Νευροψυχολογίας και Διαταραχών του Λόγου του Αιγινητείου Νοσοκομείου, αλλά και να ασχοληθώ με τις τεχνικές της νευροαπεικόνισης κατά τη διάρκεια της πρακτικής μου στο Methodist Hospital & Texas Children Hospital του Houston (TX, USA). Με το διαρκές ενδιαφέρον του και την κριτική επιστημονική του σκέψη συνέβαλε καθοριστικά στην εκπόνηση αυτής της διατριβής. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή Κλινικών Νευρωεπιστημών κ. Ανδρέα Παπανικολάου, για την υποστήριξη και την καθοδήγησή του, καθώς και τους Professor Harvey Levin και Associate Professor Elisabeth Wilde που με μύησαν στη μεθοδολογία της απεικόνισης της λευκής ουσίας του εγκεφάλου.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Κειμενογλωσσολογίας κ. Διονύση Γούτσο, τον Καθηγητή Αναπτυξιακής Νευροψυχολογίας κ. Παναγιώτη Σίμο, την Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας κ. Σοφία Βασιλοπούλου, καθώς και τον Δρ. Γιώργο Δελλατόλα που με τα σχόλια και τις πολύτιμες διορθώσεις τους συνέβαλαν σημαντικά στη διαμόρφωση της παρούσας διατριβής.

Δεν θα μπορούσα να παραβλέψω τους συναδέλφους και συνοδοιπόρους μου, Δρ. Δημήτρη Κασελίμη και Δρ. Τζωρτζίνα Αγγελοπούλου για την πολύτιμη βοήθεια τους επί παντός καιρού, που έδωσε χρώμα σε αυτό το ταξίδι, και την ανεκτίμητη εμπειρία του να εργάζομαι σε μια ομάδα. Επίσης, ευχαριστώ θερμά την Ζωή Γιαβρή, την Δρ. Φωτεινή Χριστίδη και τον Δρ. Ευστράτιο Καραβασίλη για τη συνεργασία και τη βοήθειά τους στα τεχνικά ζητήματα της απεικόνισης του εγκεφάλου.

Ακόμη, ευχαριστώ τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη και τους οικείους τους, για τη διαθεσιμότητα και την εμπιστοσύνη τους. Ελπίζω με αυτή την εργασία να συμβάλαμε στην καλύτερη κατανόηση των δυσκολιών τους και η προσπάθεια αυτή να μεταφραστεί στο μέλλον σε κάτι επωφελές για όσους αντιμετωπίζουν αντίστοιχα προβλήματα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω με όλη μου την ψυχή την οικογένειά μου, τον σύζυγό μου Δημήτρη, που ήταν δίπλα μου με όλους τους τρόπους σε αυτό το ταξίδι, τα παιδιά μου Δανάη και Γιώργο, που υπάρχουν στη ζωή μου, την αδερφή μου Ιωάννα, που αν και μακριά είναι τόσο κοντά, και, κυρίως, τη μητέρα μου Δόμνα, που πίστεψε σε μένα όσο κανείς και δεν σταμάτησε στιγμή να με στηρίζει με όλες της τις δυνάμεις, ακόμη και όταν δεν είχε πια άλλες.

Βιογραφικό σημείωμα

ΚΟΥΡΤΙΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΨΥΧΟΛΟΓΟΣ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΟΣ MSc, PhDc.

ISST Certified Advanced Schema Therapist

Προσωπικά Στοιχεία

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:	Κουρτίδου Εύη
ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ:	Γεώργιος
ΗΜΕΡ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	24 Οκτωβρίου 1982
E-MAIL	<u>ekourtid@gmail.com</u> ,
	ekourtid@med.uoa.gr

εκπαιδεγΣη

2017

Αποφοίτηση και πιστοποίηση θεραπευτή σχημάτων (ISST certified advanced schema therapist). Θεραπευτικό Πρόγραμμα Πανεπιστημιακής Κλινικής Αιγινητείου Νοσοκομείου "Θεραπεία Σχημάτων" (ΕΕΘΣ).

2009

Τριετές Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών "Κλινική Νευροψυχολογία", στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών & University of Houston (Βαθμός "Άριστα", 9.01/10).

2007

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών στην «Γνωσιακή Επιστήμη» Τμήμα Μ.Ι.Θ.Ε., Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Βαθμός «Άριστα», 9.07/10).

2005

Αποφοίτηση από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσ/νίκης Τμήμα «Ψυχολογίας» (Βαθμός πτυχίου 7.67/10).

2002

Παρακολούθηση του διατμηματικού «Ινστιτούτου Ψυχοακουστικής» (Institute of Psychoacoustics; IPSA), του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

2000

Αποφοίτηση από το 1° Πειραματικό Λύκειο Βέροιας (Βαθμός «Άριστα» 19.3/20)

ΕΡΓΑΣΙΑ/ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

11/2020

Ελληνική Εταιρεία Θεραπείας Σχημάτων (ΕΕΘΣ), Α' Ψυχιατρική Κλινική /Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Clinical Psychology Science.

<u>Θέση</u>: Εισηγήτρια στο πρόγραμμα «Εκπαίδευση στην Θεραπεία Σχημάτων»

7/2015 έως 9/2017

Ελληνική Εταιρεία Θεραπείας Σχημάτων (ΕΕΘΣ), Α' Ψυχιατρική Κλινική /Αιγινήτειο Noσoκoμείo, Clinical Psychology Science/ Maastricht University, Larue Carter Hospital/Indianapolis. "Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Πολυκεντρική Μελέτη (RCT) Εφαρμογής της ομαδικής Θεραπείας Σχημάτων σε ασθενείς με Οριακή Διαταραχή Προσωπικότητας".

Θέση: Ατομική Θεραπεύτρια στον βραχίονα της Θεραπείας Σχημάτων

2012 έως 12/2015 Κλινική Αποθεραπείας και Αποκατάστασης "Ανάπλαση", <u>Θέση:</u> Κλινικός Νευροψυχολόγος

2012 έως σήμερα

Ιδιωτικό γραφείο Ψυχολόγου

Θέση: Νευροψυχολόγος, Ψυχοθεραπεύτρια

2012 έως 2013

Αιγινήτειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ, ερευνητικό πρόγραμμα «ΘΑΛΗΣ»

«Επίπεδα διαταραχής του λόγου ελληνόφωνων ατόμων με αφασία: σχέσεις με ελλείμματα επεξεργασίας, εγκεφαλική βλάβη και προσεγγίσεις θεραπείας». <u>Θέση</u>: Νευροψυχολόγος.

Από 11/ 2012 έως 11/2016

Αιγινήτειο Νοσοκομείο,

Στο πλαίσιο των σεμιναριακών κύκλων «Συζητήσεις για τον Λόγο». <u>Θέση:</u> Ομιλήτρια Νευροψυχολόγος

2010 έως σήμερα

Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Μονάδα Διαταραχών Λόγου.

Θέση: Νευροψυχολόγος (Επιστημονικός Συνεργάτης).

6/ 2010 έως 9/2010

Methodist Hospital & Texas Children Hospital, Houston, TX, USA. <u>Θέση</u>: Νευροψυχολόγος (3-month internship)

6/2010 έως 9/2010

Baylor College of Medicine and University of Houston, TX, USA.

<u>Θέση</u>: Νευροψυχολόγος (3-month internship)

2008

Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας Παίδων και Ενηλίκων. (Ι.Ψ.Υ.Π.Ε.) <u>Θέση</u>: Ψυχολόγος (πρακτική άσκηση).

4/2006 – 9/2006 Ελληνικό Κέντρο Νευροχειρουργικής Έρευνας (Ε.Κ.Ν.Ε.) <u>Θέση</u>: Νευροψυχολόγος (πρακτική άσκηση)

4/2004 - 3/2005

Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α., Α΄ Νευρολογική Κλινική

Θέση: ψυχολόγος (πρακτική άσκηση)

Ξένες Γλώσσες		
Αγγλικά:	Άριστα (Cambridge Proficiency, Excellence in Speaking &	
	Reading)	
Γαλλικά:	Καλά	
Τουρκικά:	Καλά	
Ειδικές Γνώσεις		
p/ c:	ECDL, SPSS -statistics, E-prime, Fiber-tracking	
	Brainance MD, MRIcron, Brainance MD	
Linux:	Freesurfer (Brain MR imaging analysis), C++	

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

<u>ΆΡΘΡΑ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ</u>

Kourtidou, E., Kasselimis, D., Angelopoulou, G., Karavasilis, E., Velonakis, G., Kelekis, N., Zalonis, I., Evdokimidis, I., Potagas, C. and Petrides, M. (2021). The role of the right hemisphere white matter tracts in chronic aphasic patients after damage of the language tracts in the left hemisphere. *Front. Hum. Neurosci.* (15) :226. https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.635750

Kourtidou E., Kasselimis D., Angelopoulou G., Karavasilis E., Velonakis G., Kelekis N., Zalonis I., Evdokimidis I., Potagas C., Petrides M. *(under review)*. Specific disruption of the ventral anterior temporo-frontal network for language: A comparative three-case study.

Kourtidou P., Kasselimis D., Evdokimidis I., Petridis M., Potagas C. *(under review)*. Things Unseen: A DTI study of the interhemispheric connectivity of Broca's area and lateral regions of the cerebral cortex brain to their contralateral homologues.

Kourtidou E, Kasselimis D, Makrydakis G, Chatziantoniou L, Kyrozis A, Evdokimidis I, Potagas C. (2018). A progressive breakdown of the body in space. *Neurocase*. 24(3):133-139. doi: 10.1080/13554794.2018.1482356. Epub 2018 Jun 8.

Paraskevas, G., Kasselimis, D., **Kourtidou, E**., Constantinides, V., Bougea, A., Potagas, C., Evdokimidis, I., Kapaki, E., (2017). Cerebrospinal Fluid Biomarkers as a Diagnostic Tool of the Underlying Pathology of Primary Progressive Aphasia. *J Alzheimers Dis.* 55(4):1453 – 1461.

Kourtidou, P., Kasselimis, D., Potagas, I. Zalonis A., Evdokimidis I. (2015) Dissociating between the effects of mental rigidity and motor dysfunction on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurosci.* 2015 July; 2(3): e21087.

Kourtidou P, McCauley SR, Bigler ED, Traipe E, Wu TC, Chu ZD, Hunter JV, Li X, Levin HS, Wilde EA (2012). Centrum Semiovale and Corpus Callosum Integrity in Relation to Information Processing Speed in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2012 Jul 24. [Epub ahead of print].

Papathanasiou, D. Kasselimis, E. Kourtidou, E. Anagnostou, S. Vassilopoulou, K. Spengos,
K. Potagas (2012) Cognitive function in left angular gyrus lesion Department of Neurology,
EFNS, *European Journal of Neurology* 19 (Suppl. 1), 458–807.

<u>ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΟ</u>

Κουρτίδου, Π., Πόταγας Κ. (2014). Αλαλία μετά από Δεζιό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο: Μελέτη Περίπτωσης. Κεφάλαιο στο βιβλίο: Συζητήσεις για το Λόγο: Ιδιότυποι Λόγοι, Εκδόσεις Συνάψεις, ISBN 978-960-6723-23-0. Μακρυδάκης, Γ., **Κουρτίδου,** Ε. & Πόταγας, Κ. (2014). Η Εκλεκτική Φθορά του Λόγου με Πρότυπο την Πρωτοπαθή Προϊούσα Αφασία. Κεφάλαιο στο βιβλίο: Συζητήσεις για το Λόγο: Ιδιότυποι Λόγοι, Εκδόσεις Συνάψεις, ISBN 978-960-6723-23-0.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Kasselimis, D., Simos, P., Peppas, C., Hatziantoniou, E., **Kourtidou, E.,** Evdokimidis. E., Potagas, C. (2013). Modality-Indipendent and Modality-Specific deficits in Aphasia: Effects of left hemisphere lesion extent and location. *Academy of Aphasia Annual Meeting, Lucerne, Switzerland*

Kourtidou, E., Potagas, C., Kasselimis, D., Evdokimidis, I. (2012) *Transient mutism following a right hemisphere cerebrovascular accident: a case study.* Science of Aphasia XIII.

Kasselimis D., Potagas C., Economou A., Kourtidou E., Evdokimidis I. (2012). Left brain damage and memory deficits: does aphasia play a role? Stem-, Spraak- en Taalpathologie, 17, 74-76.

Manouilidou, C., Sotiropoulou, C., Kourtidou, E., Ralli, A., Potagas, C. (2012). *Reading Greek Compounds in Neglect Dyslexia: a Case Study.* Academy of Aphasia

Kasselimis D., Potagas C., Kourtidou E., and Evdokimidis I. (in press) *Classification of the aphasias: Maybe it's time for a change*. Procedia - Social and Behavioral Sciences

Kasselimis, D., Simos, P., Peppas, C., Hatziantoniou, E., **Kourtidou, E.,** Evdokimidis. E., Potagas, C. (2013). Modality-Indipendent and Modality-Specific deficits in Aphasia: Effects of left hemisphere lesion extent and location. *Academy of Aphasia Annual Meeting, Lucerne, Switzerland*.

Kourtidou, P., Wu, T., Traipe E., Hunter, J., Bigler, E., Chu, Z., McCauley S., Li, X., Macleod, M., Levin, H., S., Wilde, E., A. (2011) *Centrum Semiovale and Corpus Callo-sum integrity in Relation to Processing Speed*, International Neuropsychological Society, 39th Annual Meeting Boston, MC.

Κουρτίδου, Ε., Πόταγας, Κ., Κασελίμης, Δ., Ευδοκιμίδης, Ι. (2011) Πλήρης Αφωνία Μετά απο ΑΕΕ στο Δεζιό Εγκεφαλικό Ημισφαίριο: Μελέτη Περίπτωσης. Ελληνική Νευρολογική Εταιρία, 250 Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Αθήνα.

Kourtidou, P., Wu, T., Traipe E., Hunter, J., Bigler, E., Chu, Z., McCauley S., Li, X., Macleod, M., Levin, H., S., Wilde, E., A. (2010) *Diffusion Tensor Imaging and Magnetization Tensor Imaging in patients with Traumatic Brain Injury: The correlation of White Matter Integrity to Processing speed*, 2010, Mission Connect Symposium, Texas Medical Center, Houston, TX.

Κατάλογος με πίνακες

- Πίνακας 1. Δείκτες αξιοπιστίας εντός και μεταξύ των εξεταστών για τις μετρήσεις DTI του πρωτοκόλλου ROI της περιοχής Broca και του πρωτοκόλλου ROI των έξω ημισφαιρικών περιοχών.
- Πίνακας 2. Σύγκριση των μετρήσεων κλασματικής ανισοτροπίας (fractional anisotropy; FA) και αριθμού ινών (number of fibers; NoF) μέσω των λογισμικών Philips FiberTrak Package και Brainance MD, από τα πρωτόκολλα ROI της περιοχής Broca και των έξω ημισφαιρικών περιοχών
- Πίνακας 3. Δημογραφικά δεδομένα της ομάδας των αφασικών ασθενών και της ομάδας των υγιών συμμετεχόντων.
- Πίνακας 4. Παρουσίαση του όγκου της βλάβης σε κυβικά εκατοστά (cc) καθώς και των τιμών FA για τις δεσμίδας AF, SLF II, SLF III και TFexcF των ασθενών με αφασία.
- Πίνακας 5. Μέσος όρος FA και τυπική απόκλιση (Τ.Α.) των δεσμίδων του αριστερού ημισφαιρίου των υγιών συμμετεχόντων (ομάδα ελέγχου
- Πίνακας 6. Μέσος όρος (Μ.Ο.) και τυπική απόκλιση (Τ.Α.) των τιμών FA, AD και RD της λευκής ουσίας των δεσμίδων του δεξιού ημισφαιρίου UF, TFexcF, AF, SLF III και SLF II για όλους τους συμμετέχοντες.

- Πίνακας 7. Συντελεστές συσχέτισης Spearman rho που υποδεικνύουν την σχέση ανάμεσα στις τιμές FA, AD και RD της λευκής ουσία του δεξιού ημισφαιρίου και την νευροψυχολογική επίδοση.
- Πίνακας 8. Η νευροψυχολογική επίδοση των αφασικών συμμετεχόντων
- Πίνακας 9. Δημογραφικά δεδομένα των τριών ασθενών και της ομάδας ελέγχου
- Πίνακας 10. Παρουσίαση των τιμών κλασματικής ανισοτροπίας (Fractional Anisotropy; FA) της κροταφομετωπιαίας δεσμίδας της εξώτατης κάψας (temporo-frontal extreme capsule fasciculus; TFexcF), της άνω επιμήκους δεσμίδας, δεύτερος κλάδος (superior longitudinal fasciculus branch II; SLF II) και τρίτος κλάδος (superior longitudinal fasciculus branch II; SLF II), της τοξοειδούς δεσμίδας (arcuate fasciculus; AF), της κάτω επιμήκους δεσμίδας (inferior longitudinal fasciculus; ILF), της μέσης επιμήκους δεσμίδας (middle longitudinal fasciculus; MdLF) στο αριστερό ημισφαίριο των τριών ασθενών και της ομάδας ελέγχου

Πίνακας 11. Νευροψυχολογική και Γλωσσική επίδοση των τριών ασθενών ΑΑ, ΜΜ και ΤΑ

Κατάλογος με εικόνες/ γραφήματα

- Εικόνα 1. Η τροχιά διάχυσης, το ελλειψοειδές διάχυσης και ο τανυστής διάχυσης στην περίπτωση της ισοτροπικής μη περιοριζόμενης διάχυσης (όπως π.χ. στο νερό), της ισοτροπικής περιορισμένης διάχυσης (όπως π.χ. στην παρουσία τυχαίων εμποδίων) και της ανισοτροπικής περιορισμένης διάχυσης (όπως π.χ. στην παρουσία μιας συμπαγούς αξονικής δεσμίδας).
- Εικόνα 2. Παραδείγματα (A) μιας συμβατικής απεικόνισης MRI (T1-weighted image), (B) ενός χάρτη ανισοτροπικής διάχυσης (FA map), και (Γ) ενός χάρτης όπου η κατεύθυνση της διάχυσης κωδικοποιείται χρωματικά (color-coded map). Στον χάρτη ανισοτροπικής διάχυσης (B) η φωτεινότητα, όπως και η ένταση του χρώματος, στον έγχρωμο χάρτη (Γ) κωδικοποιείται σε συνάρτηση με τα δεδομένα της ανισοτροπίας. Τα χρώματα κόκκινο, πράσινο και μπλε, αναπαριστούν ίνες λευκής ουσίας με προσανατολισμό αριστερά-δεξιά, μπρος-πίσω και πάνω-κάτω, αντίστοιχα.

- Εικόνα 3. Παρουσίαση του πρωτοκόλλου ανακατασκευής της δεσμίδας του μεσολοβίου (corpus callosum; Wakana et al., 2007), με μια μεμονωμένη περιοχή ενδιαφέροντος (single inclusion ROI).
- Εικόνα 4. Παρουσίαση του πρωτοκόλλου ανακατασκευής της αγκιστροειδούς δεσμίδας (uncinate fasciculus; Wakana et al., 2007), με την χρήση ενός συνδυασμού δύο περιοχών ενδιαφέροντος (inclusion ROIs).
- Εικόνα 5. Παρουσίαση των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs) για την ανακατασκευή της άνω επιμήκους δεσμίδας ΙΙ (superior longitudinal fasciculus II) σε τρεις οβελιαίες τομές με την χρήση ενός συνδυασμού δύο περιοχών ενδιαφέροντος συμπερίληψης (inclusion ROIs).
- *Εικόνα 6.* Παρουσίαση κλασσικών συνειρμικών και προβλητικών δεσμίδων λευκής ουσίας του αριστερού ημισφαιρίου, του εγκεφάλου ενός υγιούς συμμετέχοντα σε φυσικό χώρο.
- *Εικόνα 7.* Σειριακή παρουσίαση συνειρμικών και προβλητικών δεσμίδων λευκής ουσίας του αριστερού ημισφαιρίου του εγκεφάλου ενός υγιούς συμμετέχοντα σε φυσικό χώρο.
- Εικόνα 8. Η περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) της λευκής ουσίας κάτω από την περιοχή του κάτω μετωπιαίου φλοιού (Broca ROI; κόκκινο περίγραμμα) και η έξω ημισφαιρική περιοχή ενδιαφέροντος (Εξω ημισφαιρική ROI; μπλε περίγραμμα), σχεδιασμένες σε μια οβελιαία τομή που διασχίζει την νήσο του δεξιού ημισφαιρίου.
- Εικόνα 9. Μεσολοβιακές ίνες που συνδέουν τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς με την χρήση του Philips FiberTrak Package (αριστερά), και Brainance MD (δεξιά), στους ουδούς FA_{min} 0,10 και γωνίας 40°, του συμμετέχοντα NM.
- Εικόνα 10. Παρουσίαση στις δεσμίδας που συνδέει στις δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς του συμμετέχοντα NM, στις οδούς ελαχίστης FA 0,10 και γωνίας 40°, σε διαδοχικές οριζόντιες τομές, στις ανακατασκευάστηκε με το λογισμικό Brainance MD.
- Εικόνα 11. Παρουσίαση των μεσολοβιακών ινών που συνδέουν στις δύο έξω περιοχές των ημισφαιρίων των με την χρήση του λογισμικού Brainance MD σε διαδοχικές οριζόντιες τομές για στις 6 συμμετέχοντες ΓΑ, ΣΤΙΣ, ΡΚ,ΝΜ,ΛΣ Κ και ΧΣ.

- Εικόνα 12. Παρουσίαση των περιοχών ενδιαφέροντος (regions of interest; ROIs) που χρησιμοποιήθηκαν για την ανακατασκευή στις κροταφομετωπιαίας δεσμίδας στις εξώτατης κάψας [temporo-frontal extreme capsule fasciculus (TFexcF)].
- Εικόνα 13. Παρουσίαση των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs) που χρησιμοποιήθηκαν για την ανακατασκευή των ραχιαίων δεσμίδων, δηλαδή της τοξοειδούς δεσμίδας (AF) και του τρίτου (SLF III) και δεύτερου (SLF II) κλάδου της άνω επιμήκους δεσμίδας, σε στεφανιαίες τομές (A-Γ) και σε θέσεις που υποδεικνύονται στις οβελιαίες όψεις (Δ) και (E).
- Εικόνα 14. Οβελιαίες όψεις της ανακατασκευασμένης κροταφομετωπιαίας δεσμίδας της εξώτατης κάψας (TFexcF) στο αριστερό (Α) και δεξιό (Β) ημισφαίριο ενός υγιούς συμμετέχοντος. Το χρώμα των ανακατασκευασμένων ινών αναπαριστά την κατεύθυνση της εκάστοτε ίνας. Πράσινο: μπρος-πίσω, κόκκινο: αριστερά-δεξιά και μπλε: πάνω-κάτω.
- Εικόνα 15. Οβελιαίες όψεις της ανακατασκευασμένης τοξοειδούς δεσμίδας (AF) στο αριστερό (A) και δεξιό (B) ημισφαίριο ενός υγιούς συμμετέχοντος.
- Εικόνα 16. Εγκάρσια όψη (A) και οβελιαίες όψεις της ανακατασκευασμένης άνω επιμήκους δεσμίδας ΙΙ (SLF II) στο αριστερό (B) και δεξιό (Γ) ημισφαίριο ενός υγιούς συμμετέχοντος.
- Εικόνα 17. Εγκάρσια όψη (A) και οβελιαίες όψεις της ανακατασκευασμένης άνω επιμήκους δεσμίδας ΙΙΙ (SLF III) στο αριστερό (B) και δεξιό (Γ) ημισφαίριο ενός υγιούς συμμετέχοντος.
- Εικόνα 18. Παρουσίαση της αλληλοεπικάλυψης των χαρτογραφημένων βλαβών της υποομάδας AG1 σε τρισδιάστατες όψεις του τυπικού μέσου εγκεφάλου.
- Εικόνα 19. Παρουσίαση της αλληλεπικάλυψης των χαρτογραφημένων βλαβών της υποομάδας AG2 σε τρισδιάστατες όψεις του τυπικού μέσου εγκεφάλου.
- Εικόνα 20. Διαγράμματα Διασποράς των σημαντικών συσχετίσεων ανάμεσα στην γλωσσική επίδοση και την ακτινική διαχυτότητα (RD) της δεξιάς TFexcF στην υποομάδα αφασικών ασθενών AG1.
- Εικόνα 21. Διαγράμματα Σκεδασμού των σημαντικών συσχετίσεων ανάμεσα στην γλωσσική επίδοση και την ακτινική διαχυτότητα (RD; radial diffusivity) ή την κλασματική ανισοτροπία (FA;

fractional anisotropy) των δεσμίδων TFexcF, SLF III και AF του δεξιού ημισφαιρίου της υποομάδας AG2

- Εικόνα 22. Διαδοχικές στεφανιαίες εικόνες MRI, σε συντεταγμένες MNI (Υ), που απεικονίζουν την βλάβη του ασθενούς ΑΑ. Η βλάβη εμφανίζεται στο σημείο Υ35 και συνεχίζει ως το Υ20, περιλαμβάνοντας μέρος της τριγωνικής μοίρας (περιοχή BA45), καθώς και την υποκείμενη λευκή ουσία (βλέπε Υ26, Υ21).
- Εικόνα 23. Εξωτερική όψη της αριστερής ημισφαιρικής βλάβης του ασθενούς με βλάβη στο κοιλιακό γλωσσικό δίκτυο (ασθενής ΑΑ).
- Εικόνα 24. Διαδοχικές στεφανιαίες εικόνες MRI, σε στερεοτακτικές συντεταγμένες MNI (Y,) που απεικονίζουν την βλάβη του ασθενούς MM.
- Εικόνα 25. Εξωτερική όψη του αριστερού ημισφαιρίου του ασθενούς MM, με βλάβη στην ραχιαία οπίσθια γλωσσική περιοχή.
- Εικόνα 26. Στεφανιαίες εικόνες MRI σε στερεοτακτικές συντεταγμένες MNI, που απεικονίζουν την βλάβη του ασθενούς ΤΑ.
- Εικόνα 27. Έξω όψη του αριστερού ημισφαιρίου του ασθενούς ΤΑ. Η περιοχή που καταλαμβάνεται από την βλάβη υπογραμμίζεται με κίτρινο χρώμα και εμπλέκει κυρίως τον βρεγματικό λοβό, συμπεριλαμβάνοντας κάποιες γειτονικές οπίσθιες κροταφικές και ινιακές περιοχές.
- Εικόνα 28. Παρουσίαση της ανακατασκευής της τοξοειδούς δεσμίδας (arcuate fasciculus; AF) με την χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI)
- Εικόνα 29. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Κροταφομετωπιαίας Δεσμίδας της Εξώτατης Κάψας (temporo-frontal extreme capsule fasciculus;TFexcF) με την χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI)
- Εικόνα 30. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Κάτω Επιμήκους Δεσμίδας (inferior longitudinal fasciculus; ILF) με την χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI).

- Εικόνα 31. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Μέσης Επιμήκους Δεσμίδας
 (middle longitudinal fasciculus; MdLF) με την χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI).
- Εικόνα 32. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Άνω Επιμήκους Δεσμίδας ΙΙ (superior longitudinal fasciculus II; SLF II) με την χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI).
- Εικόνα 33. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Άνω Επιμήκους Δεσμίδας ΙΙΙ (superior longitudinal fasciculus III; SLF III) με την χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI)
- Εικόνα 34. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Αγκιστροειδούς Δεσμίδας (uncinate fasciculus; UF) με την χρήση Τανυστή Διάχυσης (DTI).
- Γράφημα 1. Μέσος αριθμός ινών (mean NoF) που ανακασκευάστηκε στο πρωτόκολλο ROI της περιοχής Broca με την χρήση των δύο λογισμικών, Philips FiberTrak Package και Brainance MD, σε κάθε ένα από τους 13 συνδυασμούς ουδών γωνίας (angle threshold) και ελαχίστης FA (FA_{min).}
- Γράφημα 2. Μέσος αριθμός ινών (mean NoF) που ανακασκευάστηκε στο πρωτόκολλο ROI των έξω ημισφαιρικών περιοχών με την χρήση των δύο λογισμικών, Philips FiberTrak Package και Brainance MD, σε κάθε ένα από τους 13 συνδυασμούς ουδών γωνίας (angle threshold) και ελαχίστης FA (FA_{min).}
- Γράφημα 3. Ατομικά γλωσσικά/νοητικά προφίλ για τους τρεις ασθενείς ΑΑ, ΜΜ και ΤΤ.

Περίληψη

Η περιοχή Broca – οριζόμενη εδώ ως τα κυτταροαρχιτεκτονικά πεδία BA44 και BA45 στην κάτω μετωπιαία έλικα του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου – διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη γλωσσική παραγωγή, ανεξάρτητα από τις επιμέρους, γλωσσικές και μη, λειτουργίες στις οποίες πιστεύεται ότι συμμετέχει. Η μελέτη των συνδέσεων της περιοχής Broca μπορεί να συμβάλει στην κατανόηση της ακριβούς συμβολής τους στις γλωσσικές λειτουργίες, τόσο των ίδιων των συνδέσεων όσο και των συνδεόμενων δομών, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου.

Η διατριβή αυτή διερεύνησε έτσι τρία ζητήματα: τα δύο αφορούν τη συμμετοχή των δομών του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου στο δίκτυο της γλώσσας, πρώτον μέσω της τεκμηρίωσης των συνδέσεων του αριστερού και του δεξιού κυκλώματος για τη γλώσσα – εν προκειμένω δια της περιοχής Broca – και, δεύτερον, μέσω της τεκμηρίωσης των αλλαγών που υφίσταται το δεξιό σύστημα σε περίπτωση βλάβης του αριστερού ημισφαιρίου και ιδιαίτερα της περιοχής Broca. Το τρίτο ζήτημα αφορά την περαιτέρω κλινική τεκμηρίωση των διαφορετικών λειτουργιών των δύο οδών του διπλού κυκλώματος του Broca στις δύο οδούς.

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν επομένως:

a) Η διερεύνηση των διημισφαιρικών συνδέσεων της περιοχής Βroca με τη δεξιά ομόλογή της περιοχή. Πώς συνδέεται το αριστερό δίκτυο για τον λόγο με τις περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου που, σύμφωνα με πολλά στοιχεία, συμμετέχουν στη λειτουργία του λόγου; Διερευνήσαμε την πολύ πιθανή – αλλά εν πολλοίς ατεκμηρίωτη επί του ζώντος ανθρώπου –σύνδεση της περιοχής του Broca, ως κόμβου του αριστερού δικτύου για τον λόγο, με την ομόλογή της στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο. Επιλέχθηκε η συγκεκριμένη περιοχή λόγω της συμμετοχής της και στις δύο οδούς του αριστερού διπλού συστήματος, ραχιαία και κοιλιακή, και του κεντρικού ρόλου της στη λειτουργία του λόγου. Η σύνδεση της περιοχής της θεωρείται πολύ πιθανή αφενός βάσει δεδομένων από τα πρωτεύοντα και, αφετέρου, από ενδείζεις στον άνθρωπο προερχόμενες από διάφορες μελέτες διακρανιακής μαγνητικής αναστολής της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας σε αφασικά άτομα με βλάβη στην περιοχή Broca οι οποίες οδήγησαν σε βελτίωση της σύνδεσης της περιοχής Βιοτα με τη δεξιά ομόλογή της επί του ζώντος ανθρώπου δίνει μια καινούργια σημασία στον ρόλο των δομών του δεξιού ημισφαιρίου και άλλα. Η επιβεβαίωση της σύνδεσης της περιοχής Broca με τη δεξιά ομόλογή της επί του ζώντος ανθρώπου δίνει μια καινούργια σημασία στον ρόλο των δομών του δεξιού ημισφαιρίου για τον λόγο.

β) Η διερεύνηση των συνδέσεων ανάμεσα στη δεξιά ομόλογη της περιοχής Broca και άλλων περιοχών του δεξιού ημισφαιρίου. Σε περιπτώσεις αφασίας λόγω καταστροφών του αριστερού δικτύου για τον λόγο και, συγκεκριμένα, της ίδιας της περιοχής του Broca, τροποποιούνται οι συνδέσεις της ομόλογής της περιοχής στο δεξιό ημισφαίριο και με ποιον τρόπο; Ενδεχόμενες αλλαγές του δεξιού δικτύου σε περιπτώσεις αριστερών βλαβών ενισχύουν την ιδέα της αλληλεπίδρασης των περιοχών στο πλαίσιο ενός συνολικού δικτύου και των δύο ημισφαιρίων. Η συμμετοχή στις γλωσσικές λειτουργίες περιοχών του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου προκύπτει από μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης των γλωσσικών λειτουργιών αλλά καμία μελέτη, απ' όσο γνωρίζουμε, δεν έχει διερευνήσει την επιμέρους σημασία συγκεκριμένων δεσμίδων του δεξιού ημισφαιρίου.

γ) Το δεξιό αυτό σύστημα είναι αντίστοιχο της διπλής οδού για τον λόγο (ραχιαία και κοιλιακή οδός) στο αριστερό ημισφαίριο. Η περιοχή Broca συμμετέχει σε αυτό μέσω των συνδέσεών της με περιοχές του υπόλοιπου αριστερού ημισφαιρίου. Η κλινική τεκμηρίωση της ταυτόχρονης συμμετοχής της ίδιας της περιοχής του Broca σε διαφορετικές γλωσσικές λειτουργίες, μέσω των δύο οδών του παραπάνω συστήματος, επιβεβαιώνει την ύπαρξή του καθώς και τον ρόλο των πεδίων της περιοχής, ο οποίος μέχρι στιγμής αναδεικνύεται κυρίως από ιστολογικά και οδολογικά-ανατομικά επιχειρήματα (Petrides & Pandya 2002; 2009). Ο καταμερισμός της περιοχής του Broca σε διακριτά πεδία με διαφορετικές συνδέσεις εντός του αριστερού ημισφαιρίου υποδεικνύει, από μια ανατομική οπτική, τον κομβικό ρόλο της στις λειτουργίες που συνθέτουν τον λόγο, καθώς πλέον γίνεται αντιληπτή ως ένα σύνολο υποπεριοχών στις οποίες κατανέμονται διαφορετικές αρμοδιότητες εντός της ίδιας της περιοχής Broca. Παρεμπιπτόντως, αυτή η «αποδόμηση» του διάσημου «κέντρου», τόσο ανατομικά (πεδία BA44 και BA45), όσο και λειτουργικά (συμμετοχή στη ραχιαία και στην κοιλιακή οδό, με διαφορετικές λειτουργίες), επανακαθορίζει διαφορετικά το φρενολογικό πρόβλημα και, αντί να τεμαχίζει τα «κέντρα» σε ακόμη μικρότερες περιοχές, επανεστιάζει το θέμα της εντόπισης των λειτουργιών (π.χ. «λόγος») στην αναζήτηση απλούστερων φυσιολογικά λειτουργιών οι οποίες μπορούν να μελετηθούν κάτω από μια συγκριτική εξελικτική οπτική σε άλλα ζώα και, ειδικότερα, στα πρωτεύοντα (Petrides, 2005; Cadoret & Petrides, 2007). Η δυνατότητα κλινικής τεκμηρίωσης στον άνθρωπο ενός τέτοιου επιχειρήματος είναι σπάνια και πολύτιμη. Γι' αυτό και θεωρήσαμε σημαντικό να μελετήσουμε συγκριτικά τρεις περιπτώσεις αφασίας στις οποίες έχουν θιγεί επιλεκτικά το πεδίο BA45 της περιοχής Broca και η κοιλιακή οδός, σε μία περίπτωση, και η ραχιαία οδός σε δύο άλλες, με δύο διαφορετικές κλινικές εικόνες. Καμία μελέτη, από όσα γνωρίζουμε, δεν έχει διερευνήσει μέσω της σύγκρισης των κλινικών εικόνων διαφορετικών επιλεκτικών βλαβών την ξεχωριστή συμβολή των συνδέσεων της περιοχής Broca στο πλαίσιο της ραχιαίας και της κοιλιακής οδού, εντός του ίδιου του αριστερού ημισφαιρίου.

<u>Μέθοδος</u>: Στη μελέτη συνολικά συμμετείχαν 25 άτομα με αφασία και μεμονωμένο αριστερό εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς και 24 υγιείς μάρτυρες, αντιστοιχισμένοι για την ηλικία, το φύλο και το μορφωτικό επίπεδο. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με λήψη ακολουθιών υψηλής ανάλυσης για τη διερεύνηση της φαιάς ουσίας (HR_3DT1w) και της λευκής ουσίας (30dir-DTI). Με τη χρήση γνωστών αλλά και πρωτότυπων πρωτοκόλλων δεσμιδογραφίας τανυστή διάχυσης (diffusion tensor imaging tractography, DTI tractography), πραγματοποιήθηκε ανακατασκευή 7 δεσμίδων καθώς και της μεσολοβιακής δεσμίδας που ενώνει τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς, δηλαδή την περιοχή Broca με τη δεξιά ομόλογή της περιοχή.

Επιπλέον, οι ασθενείς εξετάστηκαν για τις γλωσσικές και άλλες νοητικές λειτουργίες.

Σε αυτό το πλαίσιο, μια σπάνια περίπτωση ασθενούς με επιλεκτική βλάβη της κοιλιακής οδού μελετήθηκε συγκριτικά με δύο ασθενείς με επιλεκτική βλάβη στη ραχιαία γλωσσική οδό.

<u>Αποτελέσματα</u>: 1. Σε 9/10 συμμετέχοντες, χωρίς εγκεφαλική βλάβη, δεν ανιχνεύθηκε καμία μεσολοβιακή ίνα που να συνδέει τις δύο κάτω μετωπιαίες έλικες με τη χρήση του ευρέως διαδεδομένου αλγορίθμου της Philips (FiberTrak). Αντίθετα, σε όλους τους συμμετέχοντες επιτεύχθηκαν ανακατασκευές μεσολοβιακών ινών με τη χρήση ενός πιο εξελιγμένου αλγορίθμου (Brainance MD). Πρόκειται για μια πρώτη τεκμηρίωση επί του ζώντος ανθρώπου της σύνδεσης της περιοχής Broca με τη δεξιά ομόλογή της.

2. Στους αφασικούς ασθενείς βρέθηκαν σημαντικές δομικές διαφορές σε όλες τις άθικτες δεξιές δεσμίδες που μελετήθηκαν, συγκριτικά με τους υγιείς συμμετέχοντες, οι οποίες αφορούσαν σημαντικά αυξημένη αξονική διαχυτότητα (AD). Βρέθηκαν επιπλέον στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στις τιμές ακτινικής διαχυτότητας (RD) των δεξιών δεσμίδων και τη γλωσσική επίδοση των αφασικών ασθενών. Σε μια υποομάδα αφασικών στους οποίους μια μεγάλη αριστερή βλάβη έπληττε το σύνολο των δεσμίδων της διπλής οδού για τη γλώσσα, σημαντικές συσχετίσεις με τη γλωσσική επίδοση παρουσίασε μόνο η δεξιά κοιλιακή δεσμίδα της εξωτάτης κάψας.

3. Σε έναν ασθενή με επιλεκτική βλάβη της αριστερής κοιλιακής οδού η οποία έθιγε τη δεσμίδα της εξώτατης κάψας, περιοχές του πρόσθιου κροταφικού φλοιού και το πεδίο BA45 της περιοχής Broca – αφήνοντας άθικτο το πεδίο BA44 – παρατηρήθηκε ελλειμματική

επίδοση μόνο σε δοκιμασίες επιλεκτικής και στρατηγικής ανάκλησης λεξικοσημασιακού υλικού, όπως η δοκιμασία προσληπτικού λεξιλογίου (PPVT-R) ενώ η ομιλία, η επανάληψη και η γλωσσική κατανόηση ήταν άθικτες. Η εικόνα αυτή ήταν αντιδιαμετρικά αντίθετη εκείνης δύο ασθενών με επιλεκτική βλάβη της ραχιαίας οδού, οι οποίοι έκαναν φωνημικά και σημασιακά λάθη κατά την ομιλία και εμφάνιζαν διαταραχές κατανόησης, επανάληψης και κατονομασίας, με φυσιολογική όμως επίδοση στη δοκιμασία PPVT-R.

<u>Συμπερασματικά</u>: Φιλοδοξία της παρούσας διατριβής είναι η συμβολή στην τεκμηρίωση της δικτυακής υπόθεσης της λειτουργίας του εγκεφάλου όσον αφορά τον λόγο και τις επιμέρους γλωσσικές λειτουργίες με σκοπό την παροχή επιπλέον δεδομένων που συνεισφέρουν στην απεξάρτηση αυτής της υπόθεσης από την επίδραση της φρενολογίας. Η νευρολογική κλινική, στο πλαίσιο αυτής της υπόθεσης, δεν αναζητά πια μια ακριβή αντιστοίχηση συμπτώματος-βλάβης αλλά ένα σύνολο συμπτωμάτων που εκφράζουν τις αλλοιώσεις που υφίσταται ολόκληρο το δίκτυο και οι επιμέρους δομές του μετά από μια βλάβη σε κάποιο σημείο του. Η πρόταση της αλληλεπίδρασης εντός του δικτύου, της τροποποίησης δηλαδή της λειτουργίας ολόκληρου του συστήματος αλλά και των επιμέρους δομών που συμμετέχουν σε αυτό σε περίπτωση εστιακής βλάβης οποιουδήποτε σημείου του δεν αποκλείει εντούτοις το γεγονός ότι οι επιμέρους δομές και δεσμίδες που το αποτελούν έχουν ιδιαίτερους ρόλους και συμμετέχουν σε επιμέρους λειτουργίες. Αναζητήσαμε επομένως τεκμήρια αφενός για την τροποποίηση της λειτουργίας δομών άσχετων με την εστιακή βλάβη και αφετέρου για τη συγκεκριμένη λειτουργία τμημάτων του δικτύουσυστήματος, σε μια προσπάθεια απομάκρυνσης από μια άκαμπτη σύλληψη της λειτουργίας των δομών του εγκεφάλου.

Στην πρώτη μας μελέτη αναδείχθηκαν οι περιορισμοί της μεθοδολογίας DTI στην ανακατασκευή ινών που διέρχονται μέσα από voxels όπου συναντώνται μεγάλα δεμάτια διαφορετικών κατευθύνσεων και οι δυνατότητες πιο εξελιγμένων αλγορίθμων με αποτελέσματα πιο συμβατά με την ανατομική γνώση που έχουμε από τη μελέτη πρωτευόντων. Στο μέλλον, νέες μεθοδολογίες μελέτης της λευκής ουσίας ενδεχομένως θα είναι σε θέση να διαφωτίσουν τη διακριτή συμμετοχή συγκεκριμένων μεσολοβιακών ινών στις γλωσσικές λειτουργίες και την ανάρρωση μετά από μια επίκτητη βλάβη του αριστερού ημισφαιρίου.

Στη δεύτερη μελέτη φάνηκε πως οι δεξιές δεσμίδες (που αντιστοιχούν στην αριστερή διπλή οδό για τον λόγο) παίζουν ρόλο στη γλωσσική επεξεργασία και μάλιστα σε μια λειτουργική αναλογία με τις δεσμίδες του αριστερού ημισφαιρίου, όταν το τελευταίο έχει

υποστεί βλάβη. Υπογραμμίζεται συγκεκριμένα η σημασία της δεσμίδας της εξώτατης κάψας, σε γλωσσικές λειτουργίες όπως η λεκτική ροή και η ανάγνωση, όταν η αριστερή βλάβη είναι τόσο μεγάλη ώστε να πλήττει το σύνολο των σημαντικών αριστερών γλωσσικών δεσμίδων.

Τέλος, στην τρίτη μελέτη μας, χάρη σε σπάνιες περιπτώσεις επιλεκτικών βλαβών των επιμέρους οδών, η περιοχή Broca φάνηκε ότι συμμετέχει με διαφορετικό τρόπο στις γλωσσικές λειτουργίες: το πεδίο BA44, μέσω των συνδέσεων με οπίσθιες περιοχές (ραχιαία οδός), συμμετέχει στη φωνημική και σημασιακή επεξεργασία, την κατανόηση προτάσεων και την επανάληψη ενώ το πεδίο BA45, μέσω της σύνδεσής του με τις πρόσθιες κροταφικές περιοχές (κοιλιακή οδός) συμμετέχει στην επιλεκτική στρατηγική ανάκληση λεξικοσημασιακού υλικού.

Εισαγωγή

Είναι πολλά χρόνια τώρα που η νοητική νευροεπιστήμη αποποιείται την κληρονομιά της φρενολογίας έχοντας αφήσει πίσω της τον νεοσυνδεσμισμό και την αποδοχή των εγκεφαλικών «κέντρων» για τις νοητικές λειτουργίες και ειδικότερα για τον λόγο. Ήταν ακριβώς η μελέτη των διαταραχών του που οδήγησε στην εδραίωση της ιδέας ότι τόσο ο λόγος όσο και οι άλλες νοητικές λειτουργίες μπορεί να «χωράνε» σε κάποια μικρά τεμάχια εγκεφαλικού φλοιού, τα κέντρα, ήδη από τους πρώτους κλινικούς, τους Broca, Wernicke και άλλους, που έδωσαν ωστόσο ταυτόχρονα και το εναρκτήριο λάκτισμα της νευροψυχολογίας. Στην προσπάθεια να εισαχθεί ένα νέο επιστημονικό παράδειγμα για τις νοητικές λειτουργίες και αυτόχοι αροτάθεια να εισαχθεί ένα νέο επιστημονικό παράδειγμα για τις νοητικές λειτουργίες και φυσιολογία προτάθηκαν τα ευρέως κατανεμημένα δίκτυα για τις νοητικές λειτουργίες και, σταδιακά, η περίφημη «διπλή οδός», η οποία μέσω ενός ραχιαίου και ενός κοιλιακού συστήματος δεσμίδων και δομών αποτελεί το κοινό υπόστρωμα για όλες τις νοητικές λειτουργίες ή, τουλάχιστον, για πολλές από αυτές: το «common dual loop for attention, action and language».

Το βασικό πρόβλημα ωστόσο, ακόμη και εντός αυτής της θεώρησης, εμμένει, εμποδίζοντας την εισαγωγή ενός πραγματικά καινούργιου επιστημονικού παραδείγματος. Σύμφωνα και με κάποιους βασικούς υποστηρικτές της διπλής οδού: «το να αποδίδουμε λειτουργίες σε δεσμίδες αντί σε περιοχές απλώς μετατοπίζει την οπτική, δεν λύνει το γενικό πρόβλημα της φρενολογίας» (Rijntjes et al., 2012). Πράγματι, παρά την αίσθηση παρωχημένου και ψευδοεπιστήμης που αποπνέει η αναφορά στη φρενολογία, η επίδρασή της εξακολουθεί να είναι βαθιά στον τρόπο με τον οποίο αντιλαμβανόμαστε τους όποιους εγκεφαλικούς μηγανισμούς «παραγωγής» της νόησης: η αναζήτηση - και η εύρεση εστιακών βλαβών και αντίστοιχων συμπτωμάτων στην κλινική νευρολογία επηρεάζει τη γνωσιακή ψυχολογία και τη νευροεπιστημονική έρευνα οι οποίες εξακολουθούν να αναζητούν εστιακούς μηχανισμούς που υπόκεινται των νοητικών λειτουργιών. Η βιβλιογραφία βρίθει δημοσιεύσεων για περιοχές ή έστω συνδυασμούς περιοχών του φλοιού που φαίνεται να υποστηρίζουν, με έναν λίγο έως πολύ άκαμπτο τρόπο, κάποιες υποθετικές λειτουργίες, από τη διαδικασία λήψης αποφάσεων μέχρι τη ρομαντική αγάπη (Bartels & Zeki, 2000; Kennedy, 2005). Είτε πρόκειται για «κέντρα» είτε για «δίκτυα» η βασική φρενολογική οπτική που αντιμετωπίζει την εγκεφαλική λειτουργία με εντοπιστικό τρόπο είναι δύσκολο να ξεπεραστεί – πώς δηλαδή θα μας ήταν δυνατό να συλλάβουμε κάποιον άλλον τρόπο λειτουργίας του εγκεφάλου. Οι Rijntjes et al. θεωρούν ως κρίσιμη διαφορά της δικτυακής προσέγγισης (network approach) το ότι «οι διάφορες περιοχές του φλοιού αλληλεπιδρούν στενά και δεν είναι ανεξάρτητες. Μια διακοπή του δικτύου έχει επίπτωση στα εναπομένοντα («άθικτα») τμήματα του δικτύου». Αν και «αυτή η άποψη δεν αντιφάσκει με την υπόθεση ότι μια συγκεκριμένη σύνδεση ενός δικτύου είναι καθαυτό απαραίτητη π.χ. για την επανάληψη. Εντούτοις, η καταστροφή της διασύνδεσης μπορεί να μην καταλήγει σε μια μεμονωμένη αδυναμία επανάληψης αλλά σε έναν εντελώς καινούργιο φαινομενολογικό αστερισμό, καθώς η βλάβη της δεσμίδας επηρεάζει τη λειτουργία των περιοχών που συνδέει ενώ και άλλες περιοχές του εναπομένοντος δικτύου, συμπεριλαμβανομένων και περιοχών στο άλλο ημισφαίριο, μπορεί να καταστούν λειτουργικές (Weiller et al., 1995). Αυτές οι υποθέσεις καθιστούν την πολυπλοκότητα και την ασαφή σχέση των αφασικών συνδρόμων με τις εστιακές βλάβες πιο κατανοητή»¹.

Αυτά όμως μένει να αποδειχτούν και να τεκμηριωθούν. Η παρούσα διατριβή εντάσσεται στον προβληματισμό της αλληλεπίδρασης των περιοχών που συνδέονται μεταξύ τους στο πλαίσιο του δικτύου της γλώσσας με επίκεντρο την περιοχή του Broca, καθώς και της διαφορετικής λειτουργίας των επιμέρους οδών του διπλού συστήματος για τη γλώσσα.

Η περιοχή Broca ως κόμβος ενός πολύπλοκου δικτύου για τη γλώσσα: Η περιοχή Broca βρίσκεται στο οπίσθιο τμήμα της κάτω μετωπιαίας έλικας του αριστερού ημισφαιρίου. Αν και οι αντιπαραθέσεις συνεχίζονται σχετικά με τις ανατομικές και κυτταροαρχιτεκτονικές περιοχές που την αποτελούν (Keller et al., 2009; Tremblay & Dick, 2016), οι περισσότεροι μελετητές σήμερα ορίζουν ως περιοχή Broca την καλυπτρική και την τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας, στις οποίες αντιστοιχούν οι κυτταροαρχιτεκτονικές περιοχές (Brodmann areas, BA) BA44 και BA45 (Amunts et al., 2010; Petrides, 2015).

Η καταστροφή του συνόλου αυτής της περιοχής συνδυάστηκε με την «αφημία», για πρώτη φορά, από τον Paul Broca το 1861 (Broca, 1861a). Πολύ γρήγορα, σε δεύτερο χρόνο, ο Broca έκανε ένα λογικό άλμα δηλώνοντας ότι ο συνδυασμός αυτός βλάβης-συμπτώματος επιβεβαίωνε τη φρενολογική ιδέα περί ύπαρξης, σε αυτό το σημείο, της έδρας της ιδιότητος

¹ Το πλήρες παράθεμα: "However, attributing functions to tracks rather than to regions would just shift the focus but not solve the general problem of phrenology. In a network approach, the different cortical regions interact closely, and thus are not independent. Interruption of the network has an impact on the remaining ("intact") parts of the network. In other words, the functions of Broca's or Wernicke's area with an intact AF may not be the same as after that fascicle's destruction. This view does not contradict the assumption that a particular connection in a network on its own is necessary for e.g., repetition. However, the destruction of the interconnection may not result in a solitary repetition failure, but in a complete new phenomenological constellation, as the tract lesion affects the function of the regions it connects, and other regions in the remaining network, including in the other hemisphere, may become operational (Weiller et al., 1995). These assumptions make the complexity and fuzzy link of aphasic syndromes to focal lesions more understandable". (Rijntjes et al., 2012)

του λόγου (Broca, 1861b). Έκτοτε, η «περιοχή του Broca» καθιερώθηκε ως το «κέντρο της ομιλίας», με γενικότερη συνέπεια την επικράτηση της θεωρίας των «κέντρων» των νοητικών λειτουργιών καθορίζοντας έτσι την πορεία της νευροεπιστήμης για έναν αιώνα και περισσότερο. Στη δεκαετία του 1970 ο νεοσυνδεσμισμός και τα κέντρα μοιάζουν να κυριαρχούν απόλυτα χάρη στα κλινικά επιχειρήματα της λεγόμενης σχολής της Boστώνης (Geschwind 1970).

Όπως προαναφέρθηκε, θεωρούμε σήμερα ότι η «νόηση» και η «συμπεριφορά» εξυπηρετούνται από ευρέως κατανεμημένα νευρωνικά δίκτυα, αφιερωμένα σε επιμέρους λειτουργίες, που επιτρέπουν τη γρήγορη, παράλληλη επεξεργασία δεδομένων (Mesulam, 1990). Στο πλαίσιο αυτό, η περιοχή Broca εξακολουθεί να κατέχει έναν κομβικό ρόλο στο λεγόμενο «περικεντρικό» δίκτυο για τον λόγο, κυρίως περί τη σχισμή του Sylvius, αριστερά (Mesulam, 2000).

Αλλά σταδιακά, ο ρόλος της γίνεται πιο σύνθετος χάρη σε μια πρώτη γραμμή έρευνας: πέρα από τις γλωσσικές λειτουργίες όπως η παραγωγή λέξεων, η απόκτηση γραμματικών κανόνων, η σημασιακή επεξεργασία, η σύνταξη, η φωνημική διάκριση (Bookheimer, 2002), η κατονομασία (Salmelin et al., 1994) και η κατανόηση σύνθετων προτάσεων (Schaffler et al., 1993), η περιοχή Broca έχει σχετισθεί και με άλλες λειτουργίες, όπως η αναπαραγωγή ρυθμού (Bookheimer, 2002), η κινητική νοερή αναπαράσταση (Binkofski et al., 2000), ο χειρισμός και η σύλληψη αντικειμένων (Binkofski et al., 2000), η κινητική προετοιμασία (Krams, et al., 1998), η μουσική (Maess et al., 2001). Θεωρείται επίσης μέρος του συστήματος κατοπτρικών νευρώνων που σχετίζεται με την παρακολούθηση, τη νοερή αναπαράσταση και τη μίμηση πράξεων (Grafton et al., 1996; Krams et al., 1998; Rizzolatti et al., 1996). Έχουν έτσι διατυπωθεί υποθέσεις που αποδίδουν στην περιοχή αυτή έναν κεντρικό ρόλο σε αντιληπτικές και κινητικές λειτουργίες που υπόκεινται τόσο της λεκτικής όσο και της μη λεκτικής επικοινωνίας (Nishitani et al., 2005) και, παράλληλα, στην ανίχνευση και την αναπαράσταση σύνθετων ιεραρχικών δομών, όπως αυτές που χαρακτηρίζουν τη γλώσσα, τη μουσική και την πράξη (Fadiga et al.,2009).

Μια δεύτερη γραμμή έρευνας, ανατομική, έχει ταυτοποιήσει πολλαπλές συνδέσεις της περιοχής Broca με πληθώρα περιοχών του ίδιου ημισφαιρίου (Petrides, 2014), που σχετίζονται με γλωσσικές ή μη λειτουργίες. Συνδέεται με περιοχές του έσω μετωπιαίου φλοιού (BA9, BA8 και BA6) (Ford et al., 2010), με την ομόπλευρη αύλακα του μεσολοβίου (Jakobsen et al., 2016) και με υποφλοιικές περιοχές, όπως το πρόσθιο κέλυφος και ο κοιλιακός πρόσθιος πυρήνας του θαλάμου (Ford et al., 2013). Η σύνδεσή της, μέσω της μετωπιαίας επικλινούς δεσμίδας (frontal aslant tract, FAT), με την έξω άνω μετωπιαία έλικα και τη συμπληρωματική κινητική περιοχή (οπίσθια BA6) έχει σχετισθεί με επιτελικές και γλωσσικές αλλά και μη γλωσσικές λειτουργίες όπως η στοματοπροσωπική κινητικότητα και η μουσική επεξεργασία (Dick et al., 2019; La Corte et al., 2021).

Το ίδιο το δίκτυο για τον λόγο σταδιακά αναλύθηκε σε δύο ανατομικές οδούς με διακριτές λειτουργίες: αρχικά, οι Hickok και Poeppel (2004) προτείνουν ένα μοντέλο «διπλής οδού» με δύο οδούς επεξεργασίας, μία ραχιαία (που εμπλέκεται στη χαρτογράφηση ήχου-άρθρωσης) και μία κοιλιακή (χαρτογράφηση ήχου-έννοιας). Το μοντέλο αυτό επιβεβαιώθηκε με την ταυτόχρονη χρήση απεικονιστικών και νευροψυχολογικών μεθόδων, αφενός της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας και της δεσμιδογραφίας με τανυστή διάχυσης και, αφετέρου, δύο γλωσσικών δοκιμασιών υπολεξικής επανάληψης και γλωσσικής κατανόησης. Η ραχιαία οδός ταυτίστηκε έτσι με την τοξοειδή δεσμίδα (η βλάβη της οποίας έχει σχετισθεί από παλιά με την αφασία αγωγής) και την άνω επιμήκη δεσμίδα που συνδέουν τον οπίσθιο άνω κροταφικό λοβό και τον παραπλήσιο βρεγματικό φλοιό με προμετωπιαίες περιοχές, και η κοιλιακή οδός κυρίως με την εξώτατη κάψα (EmC) που συνδέει τον πρόσθιο και μέσο κροταφικό φλοιό με τον κάτω έξω προμετωπιαίο λοβό (Saur et al., 2008). Τα όσα αφορούν τη διπλή γλωσσική οδό και τις επιμέρους λειτουργίες της εκτίθενται στο Κεφάλαιο 6.2. Αναλυτικά, οι ενδοημισφαιρικές συνδέσεις της περιοχής Broca και ο λειτουργικός ρόλος των ξεχωριστών πεδίων της στο πλαίσιο των δύο οδών του αριστερού συστήματος για τη γλώσσα παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 6.5.

Συνοπτικά, η περιοχή Broca είναι κομβική μέσα σε ένα εξαιρετικά πολύπλοκο δίκτυο: πρώτον, συμμετέχει σε πλήθος στοιχειωδών λειτουργιών που υποστηρίζουν «κλασικές» λειτουργίες, τόσο τις λεγόμενες «επιτελικές» όσο και τις «γλωσσικές» δεύτερον, είναι καταμερισμένη σε δύο διαφορετικά πεδία που, σε συνεργασία με άλλες, γειτονικές περιοχές, συνδέονται με απομακρυσμένες περιοχές του ίδιου ημισφαιρίου για να εξυπηρετήσουν τις παραπάνω λειτουργίες. Πλήθος δεδομένων υποστηρίζουν αυτά τα δύο συμπεράσματα που έχουν προκύψει από μια μακροχρόνια δουλειά μυρμηγκιού ενός πλήθους ερευνητών, όπως οι χρησιμοποιούν διάφορες μεθόδους, ιστογημικές, παραπάνω, που απεικονιστικές, συμπεριφορικές και συνδυασμούς τους. Εκείνο που ενδεχόμενα απαιτείται είναι η κλινική τεκμηρίωση, τόσο των επιμέρους λειτουργιών, όσο και του ρόλου των πεδίων της περιοχής σε αυτές, μέσω της κλασικής μεθόδου των βλαβών. Ελπίζουμε να συμβάλουμε σε αυτό με την τρίτη μελέτη, περιπτώσεων με επιλεκτικές βλάβες, της παρούσας διατριβής (Κεφάλαιο 9).

Η συμμετοχή του δεξιού ημισφαιρίου στο δίκτυο για τον λόγο: Το δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γλωσσική επεξεργασία, όπως προκύπτει τόσο από μελέτες διατομής του μεσολοβίου (Gazzaniga, 1970; 1998), όσο και από μελέτες λειτουργικής απεικόνισης που υπογραμμίζουν τη σημασία του στην ακουστική κατανόηση προτάσεων αλλά και άλλων όψεων της γλωσσικής λειτουργίας (Pell, 1999; Vigneu et al., 2011; Gajardo-Vidal et al., 2018). Επιπλέον, μετά από βλάβες του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου και των δεσμίδων του που συμμετέχουν στον λόγο, εκτός από τις άθικτες αριστερές περιοχές, επιστρατεύονται και περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου για την αντιστάθμιση των διαταραγμένων γλωσσικών λειτουργιών (Saur et al., 2006; Zipse et al., 2012).

Η απεικόνιση των δεσμίδων λευκής ουσίας μέσω του τανυστή διάχυσης: Η επί του ζώντος ανθρώπου μελέτη των δεσμίδων λευκής ουσίας του εγκεφάλου έχει γίνει πλέον εφικτή μέσω της νευροαπεικόνισης με μαγνητική τομογραφία τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging, DTI) που χρησιμοποιεί την ταχύτητα και την κατεύθυνση της κίνησης των μορίων του νερού κατά μήκος των νευρωνικών αξόνων προκειμένου να υπολογίσει τον βαθμό ακεραιότητας των δεσμίδων λευκής ουσίας (Alexander et al., 2007). Τα μόρια του νερού τείνουν να κινούνται ταχύτερα κατά μήκος του κυρίου άξονα μιας δεσμίδας λευκής ουσίας, γεγονός που επηρεάζεται από παράγοντες του μικροδομικού περιβάλλοντος όπως η ποιότητα της μυελίνωσης, η πυκνότητα των αξόνων και η ομοιογένεια της κατεύθυνσης των ινών. Όταν η κίνηση των μορίων του νερού γίνεται προς μια συγκεκριμένη κατεύθυνση μιλάμε για ανισοτροπική διάχυση (anisotropic diffusion). Αντιθέτως, όταν τα μόρια κατευθύνονται εξίσου προς όλες τις κατευθύνσεις, μιλάμε για ισοτροπική διάχυση. Έτσι, όσο πιο καλοσχηματισμένη, πυκνή, χωρίς αξονικές βλάβες (όπως π.χ. σε αγγειακές βλάβες) ή διαταραχές μυελίνωσης (όπως π.χ. σε απομυελινωτικές νόσους), είναι μια δεσμίδα λευκής ουσίας, τόσο περισσότερο εμποδίζεται η διάχυση των μορίων του νερού προς όλες τις κατευθύνσεις, ενώ αυξάνεται προς μια κατεύθυνση, αυτή δηλαδή της υπό μελέτη δεσμίδας. Ο βαθμός διάχυσης συχνά μετριέται με την κλασματική ανισοτροπία (Fractional anisotropy, FA): εάν η δεσμίδα έχει πληγεί και η κίνηση των μορίων του νερού δεν γίνεται αποτελεσματικά προς μια κατεύθυνση, η κλασματική ανισοτροπία παρουσιάζεται μειωμένη. Συνεπώς, πρόκειται για έναν δείκτη DTI που εμφανίζεται αυξημένος στις υγιείς, καλοσχηματισμένες δεσμίδες, αντανακλώντας τον βαθμό της ευθυγράμμισης των ινών και τη δομική τους ακεραιότητα (Alexander et al., 2007). Ο συντελεστής φαινομενικής διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) είναι ένας δεύτερος δείκτης DTI που αντανακλά τη μέση ισοτροπική διάχυση των μορίων του νερού σε μία περιοχή και εμφανίζεται ευαίσθητος στην απομυελίνωση των ινών, τον αυξημένο εξωκυττάριο χώρο και τη μειωμένη πυκνότητα και διάμετρο των ινών (Alexander et al., 2007; Le Bihan & van Zijl, 2002). Έτσι, σε αντίθεση με την FA, ο δείκτης ADC αυξάνεται όταν υπάρχει βλάβη με διαταραχή μυελίνωσης ή μειωμένη πυκνότητα /διάμετρο ινών. Αναλυτικά, η μέθοδος αυτή που χρησιμοποιήθηκε στις δύο πρώτες μελέτες της διατριβής (Κεφάλαια 7 και 8), παρουσιάζεται στο Κεφάλαιο 2.

Οι συνδέσεις της περιοχής Broca, με την ομόλογή της στο δεξιό ημισφαίριο: Στο πλαίσιο της συμμετοχής του δεξιού ημισφαιρίου στις γλωσσικές λειτουργίες αλλά και της ανάρρωσης μετά από βλάβες του αριστερού ημισφαιρίου και της μερικής αποκατάστασης της αφασίας, καίρια σημασία έχει η τεκμηρίωση της επικοινωνίας των δεξιών ανατομικών δικτύων στο δίκτυο του λόγου μέσω των δεσμίδων που συνδέουν την περιοχή Broca και άλλες κομβικές περιοχές του αριστερού δικτύου με τις δεξιές ομόλογές τους. Οι διημισφαιρικές, μεσολοβιακές συνδέσεις του ανθρώπινου εγκεφάλου έχουν μελετηθεί εκτεταμένα, in vivo με τη μεθοδολογία DTI, σε υγιείς αλλά και σε ομάδες παθολογικού πληθυσμού (Hasan et al., 2009; Huang et al., 2005; Kourtidou et al., 2013; Wilde et al., 2006). Η συμμετοχή των μεσολοβιακών συνδέσεων στη γλωσσική λειτουργία συμπεραίνεται από δεδομένα που συσγετίζουν την ακεραιότητά τους με την ανάρρωση μετά από ΑΕΕ και αφασία (Pani et al., 2016; Yu et al., 2018) αλλά και από δεδομένα μεμονωμένων βλαβών των ίδιων των μεσολοβιακών συνδέσεων, όπου η εμφάνιση γλωσσικών διαταραχών έχει αποδοθεί στο φαινόμενο της διάσχισης, με την υπόθεση ότι σχετίζεται με βλάβη των μεσολοβιακών αξόνων που προέρχονται από τον αριστερό κάτω μετωπιαίο λοβό προς τη δεξιά ομόλογη περιοχή, μέσα από το γόνυ και το ρύγχος του μεσολοβίου (Saba & Blum, 2014; Aiba et al., 2021). Αναλυτική παρουσίαση των δεδομένων για τη συμμετοχή των ίδιων των μεσολοβιακών συνδέσεων στον λόγο γίνεται στο Κεφάλαιο 4.

Οι συνδέσεις του δεξιού κάτω μετωπιαίου φλοιού με άλλες περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου: Στη δεύτερη μελέτη του Ειδικού Μέρους της παρούσας διατριβής μελετήθηκαν οι αλλαγές που υφίστανται οι δεσμίδες του δεξιού ημισφαιρίου μετά από βλάβη του αριστερού ημισφαιρίου σε μια προσπάθεια τεκμηρίωσης της συμβολής αυτών των μετατροπών στη γλωσσική λειτουργία των ασθενών με αφασία. Πράγματι, έχει βρεθεί πως και το δεξιό ημισφαίριο διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στη γλωσσική επεξεργασία,

όπως προκύπτει από μελέτες διατομής του μεσολοβίου (Gazzaniga, 1970; 1998) αλλά και από μελέτες λειτουργικής απεικόνισης που υπογραμμίζουν τη σημασία του δεξιού ημισφαιρίου στην ακουστική κατανόηση προτάσεων αλλά και άλλων όψεων της γλωσσικής λειτουργίας (Pell, 1999; Vigneu et al., 2011; Gajardo-Vidal et al., 2018). Είναι επίσης γνωστό πως μετά από ένα αριστερό ΑΕΕ και τη βλάβη των σημαντικών για τον λόγο δεσμίδων, εκτός από τις άθικτες αριστερές περιοχές, περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου μπορεί επίσης να επιστρατευτούν για την αντιστάθμιση των διαταραγμένων γλωσσικών λειτουργιών (Saur et al., 2006; Zipse et al., 2012). Θεωρείται σχεδόν δεδομένο ότι οι συνδέσεις εντός του δεξιού ημισφαιρίου είναι όμοιες με εκείνες του αριστερού και ότι η ομόλογη της περιοχής Broca δεξιά επαναλαμβάνει κατοπτρικά τις ίδιες ανατομικές συνδέσεις στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο (δες και την Παράγραφο 8.3.3.2 στη δεύτερη μελέτη του Ειδικού Μέρους). Οι κοιλιακές και ραχιαίες δεσμίδες που συνδέουν πρόσθιες με οπίσθιες περισιλούιες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου, στο πλαίσιο της διπλής οδού για τον λόγο, έχουν εντοπιστεί και στο δεξιό ημισφαίριο, τόσο in vitro, με μεθόδους ιστοχημείας (Petrides & Pandya, 2009), όσο και in vivo, με τη χρήση DTI (de Schotten et al., 2011; Catani et al., 2007; Wakana et al., 2007). Υπάρχουν πολλές συγκριτικές μελέτες των δεμίδων λευκής ουσίας στα δύο ημισφαίρια που έχουν σταθεί ιδιαίτερα στο θέμα της ενδεχόμενης ασυμμετρίας όλων ή κάποιων από αυτές, σε σχέση κυρίως με τη δεξιοχειρία αλλά και το φύλο.

Οι συνδέσεις της περιοχής Broca εντός του αριστερού ημισφαιρίου και ο ρόλος τους στο πλαίσιο της διπλής οδού για τον λόγο: Η περιοχή Broca συμμετέχει και στις δύο οδούς του διπλού συστήματος με τις δύο υποπεριοχές της: η καλυπτρική μοίρα (πεδίο BA44) συνδέεται με τον οπίσθιο άνω κροταφικό φλοιό μέσω της τοξοειδούς δεσμίδας (Breier et al., 2008; Shinoura et al., 2013) και με την υπερχείλια έλικα του βρεγματικού λοβού, μέσω της άνω επιμήκους δεσμίδας III (SLFIII) (Petrides & Pandya, 2002; Petrides, 2014). Η τριγωνική μοίρα, όπου το πεδίο BA45, συνδέεται με τη γωνιώδη έλικα του βρεγματικού λοβού, μέσω τοβού, μέσω της άνω επιμήκους δεσμίδας III (SLFIII) (Petrides & Pandya, 2002; Petrides, 2014). Η τριγωνική μοίρα, όπου το πεδίο BA45, συνδέεται με τη γωνιώδη έλικα του βρεγματικού λοβού, μέσω τοβού, μέσω της άνω επιμήκους δεσμίδας II (SLFII) (Petrides & Pandya, 2002; Petrides, 2014). Η τριγωνική μοίρα, όπου το πεδίο BA45, συνδέεται με τη γωνιώδη έλικα του βρεγματικού λοβού, μέσω της άνω επιμήκους δεσμίδας II (SLFII) (Petrides & Pandya, 2002; Petrides, 2014) και με την πρόσθια-ενδιάμεση έξω φλοιϊκή περιοχή του κροταφικού λοβού με ένα διακριτό άμεσο μονοσυναπτικό μονοπάτι (την TFexcF) (Frey et al., 2008; Petrides & Pandya, 2002; Petrides & Pandya, 2002; Petrides & Pandya, 2009; Kelly et al., 2010; Petrides, 2014; Frey et al., 2014). Ως πρόσθιο κροταφικό δίκτυο, η σύνδεση αυτή θεωρείται «σύστημα-κλειδί» του κοιλιακού δικτύου για τη γλώσσα. Στο πλαίσιο δηλαδή του διπλού συστήματος για τον λόγο, τα δύο πεδία BA44 και BA45 της περιοχής Broca αυτονομούνται, τόσο ανατομικά όσο και
λειτουργικά. Η κλινική τεκμηρίωση της ταυτόχρονης συμμετοχής της ίδιας της περιοχής του Broca σε δύο διαφορετικές γλωσσικές λειτουργίες, μέσω των δύο οδών του παραπάνω συστήματος, επιβεβαιώνει την ύπαρξή του καθώς και τον ρόλο των διαμερισμάτων της περιοχής, ο οποίος μέχρι στιγμής αναδεικνύεται κυρίως από ιστολογικά και οδολογικάανατομικά επιχειρήματα (Petrides & Pandya, 2009, Petrides, 2005; 2016). Ο καταμερισμός της περιοχής του Broca σε διακριτά πεδία με διαφορετικές συνδέσεις εντός του αριστερού ημισφαιρίου υποδεικνύει, από μια ανατομική οπτική, τον κομβικό ρόλο της στις λειτουργίες που συνθέτουν τον λόγο, καθώς πλέον γίνεται αντιληπτή ως ένα σύνολο υποπεριοχών στις οποίες κατανέμονται διαφορετικές αρμοδιότητες εντός της ίδιας της περιοχής Broca. Η δυνατότητα κλινικής τεκμηρίωσης στον άνθρωπο ενός τέτοιου επιχειρήματος είναι σπάνια και πολύτιμη.

Σκοπός

Η διατριβή αυτή έχει ως γενικό σκοπό τη συμβολή στην τεκμηρίωση της δικτυακής υπόθεσης της λειτουργίας του εγκεφάλου όσον αφορά τον λόγο και τις επιμέρους γλωσσικές λειτουργίες. Στο Γενικό Μέρος συγκεντρώθηκαν κατά το δυνατόν τα υπάρχοντα σχετικά δεδομένα της βιβλιογραφίας και στο Ειδικό Μέρος προσπαθήσαμε να συλλέξουμε νέα στοιχεία. Έτσι, με βάση τον κομβικό ρόλο που η περιοχή Broca εξακολουθεί να κατέχει στο πλαίσιο της δικτυακής υπόθεσης για τον λόγο, διερευνήθηκαν τρεις επιμέρους σκοποί: η ανατομική ύπαρξη διημισφαιρικών συνδέσεων της περιοχής αυτής με την ομόλογή της περιοχή στον δεξιό κάτω μετωπιαίο φλοιό ώστε να υποστηριχθεί η συμμετοχή του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίω στο εγκεφαλικό δίκτυο για τον λόγο, οι τροποποιήσεις που υφίστανται οι ενδοημισφαιρικές συνδέσεις εντός του δεξιού ημισφαιρίου σε περίπτωση αριστερών βλαβών και αφασίας ως επιπλέον τεκμήρια της συμβολής των δομών του δεξιού ημισφαιρίου στην πορεία της αφασίας και, τέλος, η ύπαρξη κλινικών στοιχείων υπέρ του ιδιαίτερου ρόλου των ενδοημισφαιρικών συνδέσεων της περιοχής Broca στις γλωσσικές λειτουργίες στο πλαίσιο του ευρέως κατανεμημένου δικτύου για τον λόγο.

Το **Γενικό Μέρος** της διατριβής δομείται σύμφωνα με τους τρεις αυτούς σκοπούς, με μια κατά το δυνατόν διεξοδική συλλογή δεδομένων από διάφορους άξονες έρευνας της βιβλιογραφίας σχετικά με τις διημισφαιρικές συνδέσεις της περιοχής Broca, τις αλλαγές στις συνδέσεις εντός του δεξιού ημισφαιρίου και τις επιμέρους αρμοδιότητες της περιοχής Broca εντός του αριστερού δικτύου. Έτσι, τα κεφάλαια του Γενικού Μέρους ακολουθούν τη δομή της έρευνάς μας:

Στο **Κεφάλαιο 1** γίνεται λεπτομερής ανασκόπηση των δεδομένων για την ανατομία της περιοχής Broca σε επίπεδο κυτταροαρχιτεκτονικής, αρχιτεκτονικής των υποδοχέων και προτύπων συνδεσιμότητας.

Στο **Κεφάλαιο 2** εκτίθενται αναλυτικά οι δύο βασικές προσεγγίσεις διερεύνησης της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, δηλαδή οι μέθοδοι ιστοχημείας και οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι – κυρίως η απεικόνιση της λευκής ουσίας μέσω τανυστή διάχυσης (DTI) – και περιγράφονται επιπλέον τα στοιχεία που αφορούν τις πιο ευρέως μελετημένες δεσμίδες λευκής ουσίας μέσω αυτής της μεθόδου. Η έκθεση αυτή των μεθόδων και η περιγραφή των δεσμίδων είναι απαραίτητη για την κατανόηση των κεφαλαίων του Γενικού Μέρους που ακολουθούν αλλά και των μελετών του Ειδικού Μέρους. Στο πλαίσιο της αφασίας και της συμμετοχής του δεξιού ημισφαιρίου στην πορεία της, ιδιαίτερη κλινική σημασία αποκτά η μελέτη της δομικής και λειτουργικής αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου μετά από ΑΕΕ, κατά την οξεία, υποξεία και χρόνια φάση, καθώς και του ρόλου του ίδιου του δεξιού ημισφαιρίου. Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας σχετικά με τα παραπάνω παρουσιάζονται στο **Κεφάλαιο 3**.

Στο **Κεφάλαιο 4** παρουσιάζονται τα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με τις διημισφαιρικές συνδέσεις της περιοχής Broca στα πρωτεύοντα και στον άνθρωπο, οι συνδέσεις της δηλαδή με περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου για να μπορέσει να τεκμηριωθεί η δυνατότητα της συμμετοχής του δεξιού ημισφαιρίου σε ένα ευρύτερο δίκτυο για τον λόγο.

Στο **Κεφάλαιο 5** παρουσιάζονται τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με τις ενδοημισφαιρικές συνδέσεις του δεξιού ημισφαιρίου και κατά πόσον αυτές είναι «ομόλογες» εκείνων στο αριστερό ημισφαίριο, ιδιαίτερα όσον αφορά τις συνδέσεις του δεξιού κάτω μετωπιαίου φλοιού, οι οποίες θεωρητικά είναι κατοπτρικές της αριστερής «διπλής οδού για τον λόγο». Τα παραπάνω δεδομένα επιτρέπουν την περαιτέρω συζήτηση, στο ίδιο κεφάλαιο για τις δομικές αλλαγές στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο μετά από αριστερό ΑΕΕ και αφασία.

Τέλος, στο **Κεφάλαιο 6** συζητείται η σύγχρονη δικτυακή υπόθεση για τη λειτουργία του εγκεφάλου σε σχέση με τις γλωσσικές λειτουργίες, εστιάζοντας στους ειδικούς ρόλους των πεδίων που περιλαμβάνονται στην περιοχή Broca (BA44 και BA45) στο πλαίσιο της δικτυακής αυτής θεώρησης. Γίνεται σύντομη αναφορά στο κλασικό γλωσσικό μοντέλο, το οποίο δεν περιελάμβανε τις περιοχές του πρόσθιου κροταφικού λοβού και τις συνδέσεις τους με τον μετωπιαίο φλοιό που περιγράφονται εδώ και, στη συνέχεια, παρουσιάζεται η προαναφερθείσα υπόθεση της «διπλής οδού για τον λόγο» και του δικτύου των συνδέσεων των περιοχών γύρω από την αριστερή σχισμή του Sylvius και του ιδιαίτερου ρόλου τους για τις γλωσσικές λειτουργίες.

Στο Ειδικό Μέρος της διατριβής περιγράφονται τρεις μελέτες μας στις οποίες διερευνήθηκαν, με τη χρήση δεσμιδογραφίας, οι διημισφαιρικές συνδέσεις της περιοχής Broca με τη δεξιά ομόλογή της περιοχή και οι αλλαγές που υφίστανται οι ενδοημισφαιρικές συνδέσεις στο δεξιό ημισφαίριο σε περίπτωση βλαβών του αριστερού ημισφαιρίου, καθώς και, με τη μελέτη κλινικών περιπτώσεων επιλεκτικών βλαβών, οι ενδοημισφαιρικές συνδέσεις της περιοχής Broca στο αριστερό ημισφαίριο και ο ρόλος τους στις γλωσσικές λειτουργίες. Οι συμμετέχοντες στις τρεις αυτές μελέτες προήλθαν από μια ομάδα 25 χρόνιων αφασικών

ασθενών καθώς και από μια ομάδα 24 υγιών ενηλίκων με αντίστοιχα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Για την ανακατασκευή και μέτρηση της λευκής ουσίας χρησιμοποιήθηκε η απεικόνιση τανυστή διάχυσης (diffusion tensor imaging, DTI) (Alexander et al., 2007; Arfanakis et al., 2002).

Στο Κεφάλαιο 7 (πρώτη μελέτη) επιχειρείται η ανακατασκευή της λευκής ουσίας που συνδέει την περιοχή Broca, στο αριστερό ημισφαίριο, με τη δεξιά ομόλογή της. Πολλές μελέτες έχουν δείξει τη σημασία του δεξιού ημισφαιρίου στη γλωσσική λειτουργία και, επομένως, η μελέτη των διημισφαιρικών συνδέσεων που μεταφέρουν πληροφορίες ανάμεσα στα δύο ημισφαίρια είναι βαρύνουσας σημασίας. Μέχρι στιγμής διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει το μεσολόβιο αλλά καμία εξ όσων γνωρίζουμε δεν έχει επιχειρήσει την ανακατασκευή των μεσολοβιακών ινών που ενώνουν συγκεκριμένες περιοχές στις έξω επιφάνειες των ημισφαιρίων. Πρόκειται για ένα πρωτότυπο πειραματικό πρωτόκολλο για την ανακατασκευή των δεματίων λευκής ουσίας στο οποίο συμπεριλήφθηκαν 10 υγιείς συμμετέχοντες και χρησιμοποιήθηκαν δύο λογισμικά, το FiberTrack της Philips, και το Brainance MD της Advantis, σε 12 συνδυασμούς ουδών ελαχίστης FA και γωνίας.

Στο **Κεφάλαιο 8** (δεύτερη μελέτη) διερευνώνται οι πιθανές δομικές αλλαγές στο δεξιό ημισφαίριο χρόνιων αφασικών ασθενών, συγκριτικά με υγιείς συμμετέχοντες, και συσχετίζονται οι ιδιότητες των περισιλούιων δομών του δεξιού ημισφαιρίου με τις γλωσσικές επιδόσεις των αφασικών ατόμων και, ιδιαίτερα, χρόνιων αφασικών στους οποίους η αριστερή βλάβη έχει πλήξει το σύνολο των δεσμίδων του αριστερού ημισφαιρίου που συμμετέχουν στο δίκτυο για τον λόγο και εξ ορισμού εξαρτώνται στον μέγιστο βαθμό από το δεξιό ημισφαίριο όσον αφορά τις εναπομείνασες γλωσσικές λειτουργίες.

Στο Κεφάλαιο 9 (τρίτη μελέτη) συγκρίνονται τρεις ασθενείς με επιλεκτικές βλάβες των δύο οδών του διπλού συστήματος για τον λόγο, στο αριστερό ημισφαίριο, με βασικό σκοπό την κλινική τεκμηρίωση των διαφορετικών ρόλων των δύο αυτών οδών. Σε μια ιδιαίτερα σπάνια περίπτωση μεμονωμένης διακοπής της κοιλιακής οδού, ένας ασθενής παρουσιάζει βλάβη λόγω ΑΕΕ η οποία περιορίζεται στον πρόσθιο κροταφικό φλοιό και στο πεδίο BA45 στον κάτω μετωπιαίο φλοιό, αφήνοντας άθικτο το γειτονικό του πεδίο BA44. Οι γλωσσικές επιδόσεις του ασθενούς αυτού συγκρίνονται με εκείνες δύο αφασικών ασθενών με διακοπή της ραχιαίας οδού, υπογραμμίζοντας τη σημασία του πρόσθιου κροταφικού λοβού στη γλωσσική λειτουργία και δίνοντας την ευκαιρία διερεύνησης της λειτουργίας του αριστερού πεδίου BA45, μιας περιοχής της οποίας η ηλεκτρική διέγερση έχει ως αποτέλεσμα ασαφείς δυσκολίες, μεταξύ των οποίων μια ήπια δυσκολία εύρεσης λέξεων. Τέλος, στο **Κεφάλαιο 10** γίνεται μια γενική συζήτηση στην οποία συνοψίζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις τρεις μελέτες. Διατυπώνονται υποθέσεις που αφορούν τη γλωσσική λειτουργία σε σχέση με α. τα δίκτυα λευκής ουσίας στο αριστερό ημισφαίριο, β. τα ομόλογα δίκτυα στο δεξιό ημισφαίριο και γ. τις δεσμίδες που συνδέουν τα αριστερά γλωσσικά δίκτυα με τα αντίστοιχα δεξιά. Επιπλέον, συζητούνται οι πιθανοί περιορισμοί της έρευνάς μας και γίνονται προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1.

Η περιοχή Broca

1.1. Η ανατομία

Από την εποχή που ο Paul Broca περιέγραψε τον «Ταν» (Broca, 1861a) η επιστημονική κοινότητα γνωρίζει πως στην κάτω μετωπιαία έλικα του εγκεφάλου υπάρχει μια περιοχή, βλάβη της οποίας προκαλεί διαταραχές στην εκπομπή του λόγου και η οποία μάλιστα, σε αντίθεση με την έως την εποχή του Broca κρατούσα αντίληψη περί συμμετρίας της ανατομίας και της λειτουργίας του εγκεφάλου (Hécaen & Lanteri-Laura, 1977), βρίσκεται ειδικά στο αριστερό ημισφαίριο. Οι περισσότεροι μελετητές σήμερα – αν και υπάρχουν διάφορες αντιτιθέμενες απόψεις (Keller et al., 2009; για μια ανασκόπηση των διαφόρων απόψεων βλέπε το Tremblay & Dick, 2016) – ορίζουν ως περιοχή Broca την καλυπτρική και την τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας, στις οποίες αντιστοιχούν οι κυτταροαρχιτεκτονικές περιοχές (Brodmann areas, BA) BA44 και BA45 (Amunts et al., 2010; Petrides, 2015), που εμπλέκονται σε διάφορες πλευρές της γλωσσικής παραγωγής (Friederici, 2011). Το πεδίο BA44 στην καλυπτρική μοίρα (pars opercularis) βρίσκεται πρόσθια του στοματοπροσωπικού μέρους της κάτω προκινητικής περιοχής (BA6) και, ακόμη πιο πρόσθια, βρίσκεται το πεδίο BA45 στην τριγωνική μοίρα (pars triangularis) της κάτω μετωπιαίας έλικας (Petrides, 2014, 2016).

Ο Korbinian Brodmann (1909) ήταν μεταξύ των πρώτων ανατόμων που παρουσίασαν μια κυτταροαρχιτεκτονική περιγραφή του εγκεφαλικού φλοιού στον άνθρωπο. Σήμερα, νέες νευροαρχιτεκτονικές προσεγγίσεις είναι σε θέση να παρέχουν μια συνδυαστική και πιο λεπτομερή εικόνα των υποδιαιρέσεων των περιοχών του φλοιού (Toga et al., 2006): 1. αναλύσεις που βασίζονται στην κυτταροαρχιτεκτονική και, συγκεκριμένα, στην πυκνότητα των διαφόρων τύπων νευρώνων στον φλοιό (Amunts et al., 1999), 2. υποδοχοαρχιτεκτονικές αναλύσεις (receptorarchitectonic analyses) που βασίζονται στην κατανομή διαφορετικών τύπων νευροδιαβιβαστών στον φλοιό (Amunts et al., 2010) και 3. προσεγγίσεις βάσει συνδεσιμότητας (connectivity-based parcellation approaches) οι οποίες διαχωρίζουν τις εγκεφαλικές περιοχές ανάλογα με τη σύνδεση της κάθε περιοχής με άλλες περιοχές του εγκεφάλου (Anwander et al., 2007).

1.2. Η κυτταροαρχιτεκτονική

Το πεδίο BA45 ή, αλλιώς, FDΓ (Economo & Koskinas, 1925), στην τριγωνική μοίρα της κάτω έλικας του μετωπιαίου λοβού (Amunts et al., 1999; Brodmann, 1909), περιλαμβάνει 6 στιβάδες, με τα εξής χαρακτηριστικά: α. η στιβάδα ΙΙΙ περιέχει μικρά έως μέτρια πυραμιδικά κύτταρα στο ανώτερο τμήμα της και συσσωρευμένους μεγάλους νευρώνες στο κατώτερο, β. η στιβάδα ΙV είναι πολύ ευκρινώς σχηματισμένη και ευθύνεται για τον χαρακτηρισμό του του πεδίου 45 ως «κοκκώδους» (granular) φλοιού, καθώς και γ. η στιβάδα Va έγει μέτρια πυραμιδικά κύτταρα ενώ η Vb έχει αραιά κύτταρα και διαχωρίζει σαφώς την Va, από την VI (Petrides & Pandya, 2002). Το πεδίο BA44 στην καλυπτρική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας διαχωρίζεται από το πεδίο BA45 κυρίως γιατί η στιβάδα IV, παρότι υπάρχει, δεν έχει αναπτυχθεί όσο στο πεδίο BA45 (Petrides & Pandya, 2002) και, ως εκ τούτου, χαρακτηρίζεται ως «δυσκοκκώδης» (dysgranular) φλοιός. Το πεδίο BA47/12, μπροστά και κάτω από την BA45, στην κογχική μοίρα (pars orbitalis) της κάτω μετωπιαίας έλικας, παρόλο που δεν εντάσσεται τυπικά στην περιοχή Broca (Keller et al., 2009), έχει επίσης συσχετισθεί με σημαντικές γλωσσικές λειτουργίες (Badre & Wagner, 2007; Zhu et al., 2012). Δεν διαθέτει τα μεγάλα πυραμιδικά κύτταρα της στιβάδας ΙΙΙ των δύο προηγούμενων και χαρακτηρίζεται, όπως και το πεδίο BA44, από μια «δυσκοκκώδη» στιβάδα IV, που δεν είναι τόσο ανεπτυγμένη όσο στο πεδίο BA45 (Petrides & Pandya, 2002).

1.3. Η αρχιτεκτονική των υποδοχέων

Η ποσοτική αυτοραδιογραφία υποδοχέων (quantitative receptor autoradiography), μια μέθοδος που αναζητά τα πρότυπα κατανομής των υποδοχέων των διαφόρων νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο, έχει αποδειχθεί ισχυρό εργαλείο χαρτογράφησης (Zilles & Amunts, 2009). Η μέθοδος αυτή, χάρη στην ποσοτική ανάλυση της πυκνότητας των διαφόρων υποδοχέων σε συγκεκριμένες περιοχές του φλοιού, αποκαλύπτει έναν λειτουργικό διαχωρισμό των φλοιϊκών περιοχών βασισμένο στον ρόλο τους στη νευροδιαβίβαση (Ziles & Amunts, 2009).

Οι Amunts et al. (2010) μελέτησαν, μέσω της αυτοραδιογραφίας υποδοχέων, την «υποδοχοαρχιτεκτονική» της περιοχής του Broca αλλά και άλλων περιοχών όπως η προκινητική (BA6), η κινητική (BA4), η BA47 και η μετωπιαία καλύπτρα, εστιάζοντας σε 6 διαφορετικές ομάδες υποδοχέων: α1, AMPA, GABAergic, GABAa, M₁ και M₂. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν πως, από τη σκοπιά της υποδοχοαρχιτεκτονικής, το πεδίο BA45 υποδιαιρείται σε δύο μέρη, ένα πρόσθιο που συνορεύει με το πεδίο BA47 (45a) και ένα

οπίσθιο (45p) που συνορεύει με το πεδίο BA44. Με τον ίδιο τρόπο, και το πεδίο BA44 υποδιαιρείται υποδοχοαρχιτεκτονικά σε ένα ραχιαίο τμήμα BA44d και ένα κοιλιακό τμήμα BA44v) (Amunts et al., 2010).

Καθώς διαφορετικά γλωσσικά πειράματα έχουν αποδώσει διαφορετικές λειτουργίες τόσο στο πεδίο BA45 όσο και στο πεδίο BA44 (Rasmussen & Milner, 1975; Poldrack et al., 1999; Bookheimer, 2002; Petrides, 2014, 2016), έχει προταθεί πως ίσως αυτές θα μπορούσαν να σχετίζονται με διαφορετικές υποπεριοχές της περιοχής Broca.

1.4. Τα πρότυπα συνδεσιμότητας της περιοχής Broca

Όπως αναφέρεται παραπάνω, ένας ακόμη τρόπος υποδιαίρεσης των φλοιϊκών περιοχών, είναι βάσει της συνδεσιμότητας (connectivity-based parcellation). Η κεντρική ιδέα πίσω από τη διαίρεση βάσει συνδεσιμότητας είναι πως ο φλοιϊκός ιστός με παρόμοια συνδεσιμότητα λευκής ουσίας συνιστά μια περιοχή η οποία μπορεί να διακριθεί από γειτονικές περιοχές με διαφορετική συνδεσιμότητα. Έτσι, σύμφωνα με τους Passingham, Stephan, και Kotter (2002), κάθε φλοιϊκή περιοχή κατέχει ένα μοναδικό πρότυπο φλοιοφλοιϊκών συνδέσεων, που ονομάζουν "συνδεσιακό δακτυλικό αποτύπωμα" (connectional fingerprint).

Μέσω της προσέγγισης βάσει συνδεσιμότητας, η περιοχή του κάτω μετωπιαίου φλοιού διακρίνεται:

α. σε μια περιοχή που συνδέεται με τον κροταφικό φλοιό μέσω μιας ραχιαίας δεσμίδας (η οποία περιλαμβάνει την τοξοειδή δεσμίδα και την άνω επιμήκη δεσμίδα), την περιοχή BA44, καθώς και

β. σε μια περιοχή μπροστά από την BA44, την BA45, η οποία συνδέεται με τον κροταφικό φλοιό μέσω μιας κοιλιακής δεσμίδας, της δεσμίδας της εξωτάτης κάψας (Anwander et al., 2007).

Κεφάλαιο 2.

Οι μέθοδοι μελέτης των συνδέσεων των εγκεφαλικών περιοχών

2.1. In Vitro: Ιστοχημικές μέθοδοι

Ο μεγαλύτερος όγκος πληροφοριών που έχουμε για τις συνδέσεις των εγκεφαλικών περιοχών προέρχεται από μελέτες σε ιστό ζώντων ζώων. Οι μελέτες αυτές είτε μετρούν εκφυλιζόμενους άξονες κατόπιν βλάβης, είτε ανιχνεύουν την ενεργή μεταφορά ουσιώνδεικτών μετά από έγχυση στον εγκέφαλο των ζώων.

Έτσι, η κλασσική μέθοδος μελέτης των συνδέσεων χρησιμοποιεί δύο βασικές προσεγγίσεις: α. την εμπροσθόδρομη εκφύλιση: στην περίπτωση αυτή, μετά από βλάβη, οι αξονικές απολήξεις και η περιβάλλουσα μυελίνη υφίστανται εκφύλιση και οι εκφυλιζόμενοι άξονες χρωματίζονται επιλεκτικά και β. την οπισθόδρομη εκφύλιση: στην περίπτωση αυτή η μελέτη εστιάζεται στα κυτταρικά σώματα τα οποία εκφυλίζονται αφού χάσουν τη μετασυναπτική τους προσαγωγή μετά από βλάβη (Cowan, 1970).

Οι πιο σύγχρονες μέθοδοι ωστόσο χρησιμοποιούν την ενσωμάτωση ανιχνευτών (tracers) στους νευρώνες μέσω παθητικών ή ενεργητικών διαδικασιών, όπως η πρόσληψη και η μεταφορά. Αναλόγως της ανιχνευτικής ουσίας και της μεθοδολογίας, το είδος της μεταφοράς μπορεί να περιλαμβάνει εμπροσθόδρομη, οπισθόδρομη ή διανευρωνική μεταφορά.

Στην οπισθόδρομη νευροανίχνευση, 01 ανιχνευτές (retrograde tracers) χρησιμοποιούνται για τη μελέτη των περιοχών από τις οποίες λαμβάνει πληροφορίες μια αρχική περιοχή στην οποία γίνεται η έγχυση του ανιχνευτή (LaVail, 1975). Μερικοί από τους πιο ευρέως διαδεδομένους ανιχνευτές είναι οι φθορίζουσες χρωστικές (fluorescent dyes) όπως η μπλε (fast blue) και η κίτρινη (diamidino yellow), η Fluoro-Gold, η Cholera toxin, η β-subunit και η Horseradish Peroxidase (HRP), η οποία αποτελεί και ανιγνευτή διπλής κατεύθυνσης (Xiao & Barbas, 2004). Συγκεκριμένα, όταν το ένζυμο HRP εγχέεται στο σημείο απόληξης των νευρικών ινών, προσλαμβάνεται από τις νευρικές απολήξεις και μεταφέρεται οπισθόδρομα στο περικάρυο, όπου γίνεται ορατό από μια ενζυμική ιστοχημική τεχνική με τη μορφή μπλέ η καφέ κόκκων στο σώμα και τους δενδρίτες (Purves & Lichtman, 1985). Στην εμπροσθόδρομη ανίχνευση, κατά την οποία ανιχνεύονται οι αξονικές προβολές από το κυτταρικό σώμα, χρησιμοποιείται η έγχυση ουσιών, όπως η πράσινη φθορίζουσα πρωτεΐνη (Rizzo et al., 2009), λιπόφιλες χρωστικές (Progatzky et al., 2013) ή ραδιοενεργά

σημασμένα αμινοξέα (Scott Young, 1985), που απορροφώνται τοπικά από το κυτταρικό σώμα των νευρώνων και μεταφέρονται στις αξονικές απολήξεις. Τέλος, συχνή είναι και η χρήση ιών στην ανίχνευση των νευρωνικών συνδέσεων (McGovern et al., 2012; Ugolini, 2011).

Η χρήση ανιχνευτών μετά θάνατον μπορεί επίσης να επιτρέψει την ανίχνευση δεσμίδων, τόσο σε αλδεϋδούχο εγκεφαλικό παρασκεύασμα (Haber, 1988), όσο και σε μη προετοιμασμένο ιστό (McConnell et al., 1989). Μέχρι περίπου 20 χρόνια πριν, η ανίχνευση μετά θάνατον μπορούσε να επιτευχθεί μόνο για αποστάσεις της τάξης των 10 χιλιοστών (Mufson et al., 1990). Πιο πρόσφατα έχουν χρησιμοποιηθεί νέες μέθοδοι που μπορούν να ανιχνεύσουν την πορεία αξόνων σε μεγάλες αποστάσεις post mortem (Petrides & Pandya, 2002). Ακόμη μακρύτερες συνδέσεις μπορούν να διερευνηθούν μέσω ανατομικών (dissection) μελετών (Klingler & Gloor, 1960) και μέσω έμμεσων ενδείξεων από εμπροσθόδρομη εκφύλιση λόγω εγκεφαλικής βλάβης (Di Virgilio & Clarke, 1997).

Ωστόσο, οι πληροφορίες για την μεγαλύτερης εμβέλειας συνδεσιμότητα, όπως π.χ. οι μεσολοβιακές συνδέσεις, επί του ζώντος, φυσιολογικού ανθρώπινου εγκεφάλου παραμένουν περιορισμένες (Crick & Jones, 1993; Miklossy et al., 1991).

2.2. In Vivo: Νευροαπεικονιστικές μέθοδοι

2.2.1. Μαγνητική Τομογραφία Απεικόνισης Τανυστή Διάχυσης (DTI)

Οι τεχνικές απεικόνισης μοριακής διάχυσης (DWI) και τανυστή διάχυσης (DTI) είναι από τις πιο δημοφιλείς τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στην έρευνα του εγκεφάλου. Οι απεικονιστικές αυτές τεχνικές βασίζονται στο φαινόμενο της διάχυσης ή, αλλιώς, θερμικής κίνησης Brown (Phillips, 2013), ένα φαινόμενο που περιγράφει την τυχαία μετακίνηση υλικού (π.χ. μόρια νερού) από μία θέση στον χώρο σε μία άλλη με την πάροδο του χρόνου (**Εικόνα 1**). Πρόκειται για μη επεμβατικές τεχνικές οι οποίες επιτρέπουν τη χαρτογράφηση της λευκής ουσίας (όπως π.χ. την ακεραιότητα και την αρχιτεκτονική των νευραξόνων) του ανθρώπινου εγκεφάλου ενώ, παράλληλα, με την ανάπτυξη της τεχνικής της δεσμιδογραφίας (Fiber Tractography) δίνεται η δυνατότητα απεικόνισης των συνδέσεων της λευκής ουσίας και της κατεύθυνσης (**Εικόνα 2**) των νευρικών ινών (Mukherjee et al., 2008). Η διάχυση του νερού σε βιολογικούς ιστούς παρατηρείται μέσα, έξω και γύρω από τις κυτταρικές δομές και είναι αποτέλεσμα της θερμικής ενέργειας των μορίων. Σε ινώδεις ιστούς, όπως π.χ. η λευκή ουσία, το νερό διαχέεται σε κατεύθυνση παράλληλη προς την κατεύθυνση και τον προσανατολισμό των ινών (**Εικόνα 1**). Αντίθετα, η διάχυση του νερού εμποδίζεται και είναι εξαιρετικά περιορισμένη στην κάθετη προς τις ίνες κατεύθυνση (Εικόνα 1). Έτσι, η διάχυση του νερού σε ινώδεις ιστούς χαρακτηρίζεται ως ανισοτροπική – εφόσον γίνεται προς μια κατεύθυνση – ενώ στην αντίθετη περίπτωση η διάχυση θα χαρακτηριζόταν ως ισοτροπική.



Εικόνα 1. Η τροχιά διάχυσης, το ελλειψοειδές διάχυσης και ο τανυστής διάχυσης στην περίπτωση της ισοτροπικής μη περιοριζόμενης διάχυσης (όπως π.χ. σε μια ελεύθερη συγκέντρωση νερού), της ισοτροπικής περιορισμένης διάχυσης (όπως π.χ. σε παρουσία τυχαίων εμποδίων) και της ανισοτροπικής περιορισμένης διάχυσης (όπως π.χ. σε μια συμπαγή δεσμίδα). Προσαρμογή στα ελληνικά από το πρωτότυπο στο άρθρο των Mukherjee et al. (2008).

Μια εξελιγμένη μέθοδος αναπαράστασης της διάχυσης εντός σύνθετων υλικών, είναι ο τανυστής διάχυσης, δηλαδή ένας πίνακας 3x3, στον οποίο η διάταξη των στοιχείων αντιστοιχεί στον ρυθμό διάχυσης των μορίων του νερού, σε κάθε συνδυασμό κατευθύνσεων (*Εικόνα 1*). Συγκεκριμένα, στην περίπτωση της *ανισοτροπικής διάχυσης*, τα τρία διαγώνια στοιχεία του πίνακα (D_{xx} , D_{yy} και D_{zz}) αναπαριστούν τους συντελεστές διάχυσης κατά μήκος του κάθε κύριου άξονα (x-, y- και z-), ενώ έξι μη διαγώνια στοιχεία (D_{xy} , D_{yz} κτλ.) αναπαριστούν τη σχέση των τυχαίων κινήσεων για κάθε συνδυασμό κυρίων κατευθύνσεων. Στην περίπτωση της *ισοτροπικής διάχυσης* (όπως πχ. σε υγρά υλικά), όλα τα μη διαγώνια στοιχεία είναι 0, ενώ τα διαγώνια στοιχεία είναι όλα ίδια και ίσα με τον μοναδικό συντελεστή διάχυσης, D ($D_{xx=} D_{yy} = D_{zz} = D$)(Kingsley et al., 2006; Mukherjee et al., 2008).



Εικόνα 2. Παραδείγματα (Α) μιας συμβατικής απεικόνισης MRI (T1-weighted image), (B) ενός χάρτη ανισοτροπικής διάχυσης (FA map) και (Γ) ενός χάρτη όπου η κατεύθυνση της διάχυσης κωδικοποιείται χρωματικά (color-coded map). Στον χάρτη ανισοτροπικής διάχυσης (B) η φωτεινότητα όπως και η ένταση του χρώματος στον έγχρωμο χάρτη (Γ) κωδικοποιείται σε συνάρτηση με τα δεδομένα της ανισοτροπίας. Τα χρώματα κόκκινο, πράσινο και μπλε, αναπαριστούν ίνες λευκής ουσίας με προσανατολισμό αριστερά-δεζιά, μπρος-πίσω και πάνω-κάτω, αντίστοιχα.

Δείκτες Διάχυσης

Οι αλλαγές στη διάχυση των μορίων του νερού σχετίζονται γενικά με αλλαγές στην αξονική στοίχιση, τη διάμετρο του άξονα και το πάχος της αξονικής μεμβράνης, το πάχος του ελύτρου μυελίνης και τη σχετική διαπερατότητα του νερού μέσω της μεμβράνης (Yuan et al., 2007). Οι δύο πιο διαδεδομένοι δείκτες διάχυσης είναι ο δείκτης κλασματικής ανισοτροπίας (fractional anisotropy, FA) και ο συντελεστής φαινομενικής διάχυσης (apparent diffusion coefficient, ADC) (Alexander et al., 2007). Η ποσοτική επεξεργασία των τιμών που προκύπτουν κυρίως από τους παραμετρικούς χάρτες FA και ADC οδηγούν σε ποιοτικά συμπεράσματα για την ακεραιότητα και αρχιτεκτονική των νευρικών ινών.

Ο δείκτης Κλασματικής Ανισοτροπίας (Fractional Anisotropy, FA) μπορεί να πάρει τιμές από 0 έως 1 και παρέχει έναν δισδιάστατο χάρτη σε αποχρώσεις του γκρι. Στις περιοχές της λευκής ουσίας η ανισοτροπία είναι υψηλή και αντανακλά τη γρήγορη διάχυση κατά μήκος των ινών και την αργή διάχυση κάθετα σε αυτές. Αντίθετα, στη φαιά ουσία αλλά και στις περιοχές του εγκεφαλονωτιαίου υγρού η ανισοτροπία είναι κοντά στο 0, καθώς η διάχυση είναι σχεδόν ίδια προς όλες τις κατευθύνσεις (Pierpaoli & Basser, 1996). Η FA που συνιστά μια συνολική μέτρηση της μικροδομικής ακεραιότητας, χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία στην παρουσία αλλαγών της λευκής ουσίας (όπως π.χ. στην πυκνότητα των ινών, την αξονική διάμετρο ή την ποιότητα της μυελίνωσης). Εντούτοις, βάσει του μαθηματικού τύπου από τον οποίο υπολογίζεται, και ο οποίος δεν είναι σε θέση να περιγράψει την πλήρη μορφή ή κατανομή του τανυστή (Alexander et al., 2007), η FA δεν μπορεί να παρέχει πληροφορίες για το είδος των αλλαγών, καθώς διαφορετικοί συνδυασμοί ιδιοδιανυσμάτων μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα ίδιες τιμές FA (Pierpaoli & Basser, 1996; Alexander et al., 2007).

Ο συντελεστής Φαινομενικής Διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient; ADC) ή αλλιώς ο δείκτης Μέσης Διαχυτότητας (Mean Diffusivity; MD) δείχνει πόσο διαφέρει η διάχυση στην περιοχή ενδιαφέροντος σε σχέση με τη μέση τιμή διάχυσης. Καθώς ο βαθμός διάχυσης σχετίζεται με την κυτταρική πυκνότητα και τον όγκο του εξωκυττάριου χώρου, η χρήση του εν λόγω δείκτη χρησιμοποιείται για την εξαγωγή διαγνωστικών συμπερασμάτων, ιδίως σε τομείς όπως η ογκολογία (Guo et al., 2002), ενώ θεωρείται ευαίσθητος στο οίδημα, τη νέκρωση και τον αριθμό των κυττάρων στον υπό μελέτη ιστό (Alexander et al., 2007). Περιοχές με υψηλό βαθμό διάχυσης θα έχουν υψηλή τιμή ADC και θα εμφανίζονται πιο έντονα στους χάρτες ADC, ενώ περιοχές με περιορισμένη διάχυση, όπως αυτές της λευκής ουσίας, θα εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές ADC και θα παρουσιάζονται λιγότερο έντονες (Huisman, 2010).

Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή που εστιάζει στη μελέτη των δύο παραπάνω δεικτών αδυνατεί να χαρακτηρίσει το είδος των διαφορών του ιστού, καθώς, όπως προαναφέρεται, μείωση στην FA μπορεί να προκύπτει είτε α. λόγω μεγαλύτερης διάχυσης κάθετα (radial diffusivity/RD) στην πορεία των αξόνων λόγω π.χ. διαταραχών στη μυελίνωση, είτε β. λόγω μεγαλύτερης διάχυσης παράλληλα (axial diffusivity/AD) στην πορεία των αξόνων λόγω αξονικών διαταραχών (Alexander et al., 2007). Έτσι, οι πιο πρόσφατες μελέτες εξετάζουν επιπλέον δείκτες όπως οι AD και RD οι οποίοι επίσης μπορούν να λάβουν τιμές από 0 έως 1.

Η Αξονική διαχυτότητα (Axial Diffusivity, AD) μετρά τη διάχυση παράλληλα στην πορεία των αξόνων και τείνει να μειώνεται στην παρουσία αξονικής βλάβης ή απώλειας αξόνων ενώ έχει παρατηρηθεί αύξηση του εν λόγω δείκτη κατά την ωρίμανση του εγκεφάλου (Alexander et al., 2007).

Η Ακτινική διαχυτότητα (Radial Diffusivity, RD) μετρά τη διάχυση κάθετα στους άξονες της λευκής ουσίας και αυξάνεται όταν υπάρχουν διαταραχές της μυελίνωσης των αξόνων. Επίσης διαταραχές στην πυκνότητα ή τη διάμετρο των αξόνων μπορεί να επηρεάσουν τον δείκτη RD (Alexander et al., 2007).

2.2.1.1. Νευροπαθολογία και ερμηνεία των δεικτών διάχυσης

Η ερμηνεία των δεικτών διάχυσης μπορεί να γίνει πιο ακριβής όταν λαμβάνεται υπόψη η υποκείμενη νευροπαθολογία. Για παράδειγμα, στην περίπτωση ενός ΑΕΕ γνωρίζουμε πως η κλασματική ανισοτροπία (FA) του ημισφαιρίου που έχει πληγεί αρχικά αυξάνεται ενώ κατόπιν, κατά τη χρόνια φάση, παρουσιάζει μείωση σε σχέση με το άθικτο αντίπλευρο ημισφαίριο (Liu et al., 2007).

Σε διαταραχές της μυελίνωσης έχει βρεθεί ότι η απουσία της μυελίνης αυξάνει την ακτινική διαχυτότητα (RD) αλλά δεν επηρεάζει την αξονική διαχυτότητα (AD) (Harsan et al., 2006). Έτσι, αυξημένη RD έχει παρατηρηθεί στη λευκή ουσία ασθενών με υποτροπιάζουσα Σκλήρυνση κατά Πλάκας, στην περικοιλιακή λευκή ουσία ασθενών με νόσο του Altzheimer, στην περικοιλιακή λευκή ουσία ασθενών με υδροκέφαλο και στο μεσολόβιο ατόμων με αυτισμό (Alexander et al., 2007; Choi, et al., 2005; Henry et al., 2003). Αξίζει να αναφερθεί ότι παρόλο που η σχέση της RD με τις διαταραχές μυελίνωσης έχει επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες (Roosendaal et al., 2009; Schmierer et al., 2007; Schwartz et al., 2005), δεν φαίνεται να ισχύει το ίδιο για τον ρόλο της AD. Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δίνει

αντικρουόμενα αποτελέσματα για τις αλλαγές της AD σε παθολογικούς πληθυσμούς (Della Nave et al., 2011; Onu, et al., 2013; Roosendaal et al., 2009; Schmierer et al., 2007; Schwartz et al., 2005; Song et al., 2003), γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη τόσο της ερμηνείας της AD βάσει της εκάστοτε υποκείμενης παθολογίας και των αναμενόμενων αλλαγών, όσο και της συστηματικότερης και εκτενέστερης μελέτης της διακύμανσής της σε διάφορους πληθυσμούς.

2.2.1.2. Δισδιάστατη οπτικοποίηση των δεδομένων DTI

Δύο είναι οι πιο συνηθισμένοι τύποι δισδιάστατων εικόνων που παράγονται ως αποτέλεσμα της ανάλυσης των δεδομένων DTI: ο χάρτης ανισοτροπίας και ο έγχρωμος χάρτης (**Εικόνα 2**). Ο χάρτης ανισοτροπίας παρέχει πληροφορίες για το μέγεθος του μήκους (δηλαδή της ανισοτροπίας), του ελλειψοειδούς της διάχυσης, με τη λευκή ουσία να εμφανίζεται πιο φωτεινή από την φαιά. Παράγοντες όπως η αξονική πυκνότητα, η μυελίνωση και η ομοιογένεια της κατεύθυνσης των αξόνων θεωρείται πως επηρεάζουν τον βαθμό ανισοτροπικής διάχυσης (Alexander et al., 2007; Mukherjee et al., 2008). Στον έγχρωμο χάρτη, η γωνία του μεγαλύτερου άξονα του ελλειψοειδούς οπτικοποιείται με βάση 3 χρώματα, κόκκινο, πράσινο και μπλε, δείχνοντας την κυρίαρχη κατεύθυνση των ινών (αριστερά-δεξιά, μπρος-πίσω και πάνω-κάτω, αντίστοιχα). Οι έγχρωμοι χάρτες μπορεί να είναι πολύ χρήσιμοι για την επισκόπηση της οργάνωσης της λευκής ουσίας του εγκεφάλου και για την ταυτοποίηση μεγάλων δεσμίδων λευκής ουσίας σε δισδιάστατες τομές (Pajevic & Pierpaoli, 1999).

2.2.1.3. Τρισδιάστατη οπτικοποίηση των δεδομένων DTI

Μια άλλη προσέγγιση για την εκτίμηση της λευκής ουσίας, σε τρεις διαστάσεις, είναι η δεσμιδογραφία (tractography). Στην προσέγγιση αυτή τα πρότυπα της λευκής ουσίας υπολογίζονται ξεκινώντας από μια συγκεκριμένη θέση (seed point), εκτιμώντας την κατεύθυνση της επέκτασης των ινών (fiber propagation) και προχωρώντας σε μια μικρή απόσταση στην ίδια κατεύθυνση.



Εικόνα 3. Παρουσίαση του πρωτοκόλλου ανακατασκευής της δεσμίδας του μεσολοβίου (Wakana et al., 2007), με μια μεμονωμένη περιοχή ενδιαφέροντος (single inclusion ROI) με τη χρήση του λογισμικού Brainance MD. Στα αριστερά παρουσιάζεται η μεμονωμένη ROI συμπερίληψης, σε κίτρινο χρώμα, μέσα από την οποία θα περνούν οι ίνες του μεσολοβίου. Στα δεξιά παρουσιάζεται η ανακατασκευασμένη δεσμίδα του μεσολοβίου, με τα χρώματα που υποδηλώνουν την κατεύθυνση

των ινών στον άξονα μπρος-πίσω (πράσινο), πάνω-κάτω (μπλε) και αριστερά-δεξιά (κόκκινο).

Η κατεύθυνση της δεσμίδας τότε επανεκτιμάται και ο υπολογισμός προχωρά ακόμη ένα βήμα, και ούτω καθεξής, ωσότου η δεσμίδα τερματιστεί (Alexander et al., 2007). Με την τεχνική αυτή δίνεται η δυνατότητα ανακατασκευής συγκεκριμένων δεσμίδων με τη χρήση μίας ή περισσοτέρων περιοχών ενδιαφέροντος (Catani, et al., 2002). Έτσι, μπορεί να επιλεγεί α. μία μεμονωμένη περιοχή ενδιαφέροντος από την οποία πρέπει να περνά η δεσμίδα ενδιαφέροντος (ROI συμπερίληψης / inclusion ROI), όπως π.χ. στην περίπτωση του μεσολοβίου (Wakana et al., 2007; Βλέπε Εικόνα 3), β. ένας συνδυασμός δύο ή περισσοτέρων ROIs συμπερίληψης, όπως π.χ. στην περίπτωση της αγκιστροειδούς δεσμίδας (βλέπε Εικόνα 4) ή γ. συνδυαστική χρήση inclusion ROIs αλλά και περιοχών ενδιαφέροντος αποκλεισμού (exclusion ROIs) οι οποίες ορίζουν τις περιοχές από όπου ΔΕΝ πρέπει να περνούν και να ανακατασκευάζονται ίνες λευκής ουσίας, όπως π.χ. στην περίπτωση της τοξοειδούς δεσμίδας (Barbeau et al., 2020; Βλέπε Εικόνα 5).



Εικόνα 4. Παρουσίαση του πρωτοκόλλου ανακατασκευής της αγκιστροειδούς δεσμίδας (uncinate fasciculus; Wakana et 2007), τŋ al., με χρήση συνδυασμού δύο περιοχών Πάνω ενδιαφέροντος (ROIs). αριστερά (Α) παρουσιάζεται η ανακατασκευασμένη αγκιστροειδής δεσμίδα, με τα γρώματα που υποδηλώνουν την κατεύθυνση των ινών στον άζονα μπρος-πίσω (πράσινο), πάνωκάτω (μπλε) και αριστερά-δεξιά (κόκκινο). Στο Β, σε στεφανιαία τομή, παρουσιάζονται με πράσινο και γαλάζιο χρώμα οι δύο περιοχές ενδιαφέροντος. Οι ίνες της δεσμίδας θα πρέπει να διέρχονται και από τις δύο αυτές ROIs $\sigma \upsilon \mu \pi \varepsilon \rho i \lambda \eta \psi \eta \varsigma$ (inclusion

ROIs) προκειμένου να ανακατασκευαστούν. Στο Γ παρουσιάζονται οι δυο περιοχές ενδιαφέροντος σε μια οβελιαία τομή. Στο Δ παρουσιάζεται η ανακατασκευασμένη λευκή ουσία της αγκιστροειδούς δεσμίδας μαζί με τις δύο ROIs συμπερίληψης που χρησιμοποιήθηκαν (πράσινο και μπλε χρώμα). Για τον σχεδιασμό των εν λόγω ROIs και την ανακατασκευή της διερχόμενης λευκής ουσίας, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Brainance MD (Advantis Medical Imaging, Eindhoven, The Netherlands).



Εικόνα 5. Παρουσίαση των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs) για την ανακατασκευή της άνω επιμήκους δεσμίδας ΙΙ (SLFII), σε τρεις οβελιαίες τομές (A, B και Γ)

, με τη χρήση συνδυασμού δύο περιοχών ενδιαφέροντος συμπερίληψης (inclusion ROIs; Β και Γ), με την πρώτη να σχεδιάζεται σε μια στεφανιαία τομή, περίπου στο ύψος της κεντρικής αύλακας (γαλάζιο χρώμα) και τη δεύτερη ακριβώς

πριν τη γωνιώδη έλικα (μπλε χρώμα). Στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο περιλαμβάνονται και δύο περιοχές αποκλεισμού (B και Γ) που αποκλείουν ίνες που κατευθύνονται πρόσθια προς τον μετωπιαίο φλοιό (κόκκινο χρώμα) αλλά και προς τον οπίσθιο κροταφικό ή ινιακό φλοιό (πορτοκαλί χρώμα). Στο Γ παρουσιάζονται οι περιοχές ενδιαφέροντος μαζί με την ανακατασκευασμένη δεσμίδα, με χρώματα που υποδηλώνουν την κατεύθυνση των ινών στον άζονα μπρος-πίσω (πράσινο), πάνω-κάτω (μπλε) και αριστερά-δεξιά (κόκκινο) . Για τον σχεδιασμό των εν λόγω ROIs και την ανακατασκευή της διερχόμενης λευκής ουσίας χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Brainance MD (Advantis Medical Imaging, Eindhoven, The Netherlands).

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί όσον αφορά την έγχρωμη κωδικοποίηση της ανισοτροπικής διάχυσης, οι οποίοι είναι βασικοί για την κατανόηση των έγχρωμων χαρτών (Mori et al., 2006). Σύμφωνα με τους συγγραφείς αυτούς η μέθοδος DTI υποθέτει ότι η δομή των ινών εντός ενός εικονοστοιχείου (pixel) είναι ομοιογενής. Όμως, εξαιτίας του σχετικά μεγάλου μεγέθους των pixel στα δεδομένα DTI (2-3mm), ένα pixel συχνά περιλαμβάνει δεσμίδες με διαφορετικές κατευθύνσεις. Η ενσωμάτωση δεσμίδων με διαφορετικές κατευθύνσεις έχει ως αποτέλεσμα το pixel να χάνει σε ανισοτροπία. Γι' αυτό και η φαιά ουσία παρουσιάζει χαμηλή ανισοτροπία, όχι δηλαδή επειδή δεν υπάρχουν αξονικές ίνες αλλά επειδή η αρχιτεκτονική των ινών είναι μπερδεμένη συγκριτικά με το μέγεθος του pixel (Campbell & Pike, 2014; Mori et al., 2006).

Παρόμοια κατάσταση μπορεί να συναντάται και στη λευκή ουσία, για παράδειγμα σε περιοχές όπως είναι το σημείο ανάμεσα στο μεσολόβιο και τον ακτινωτό στέφανο, η οποία προκαλεί την εμφάνιση μιας σκοτεινής περιοχής στον χάρτη ανισοτροπίας. Περιοχές όπως αυτή δεν πρέπει επομένως να ερμηνεύονται ως χαμηλής αξονικής περιεκτικότητας (Mori et al., 2006).

Η χαμηλή χωρική ανάλυση είναι ένας μεγάλος περιορισμός στη μαγνητική τομογραφία διάχυσης και μια ελλιπής κατανόηση αυτού του περιορισμού μπορεί να οδηγήσει σε μη πραγματικές προσδοκίες από την τεχνική. Οι μελέτες μαγνητικής τομογραφίας διάχυσης στον άνθρωπο τυπικά χρησιμοποιούν μεγέθη ογκοστοιχείου (voxel) της τάξης περίπου των 2x2x2mm³ ενώ, ακόμη και πολύ προηγμένη τεχνολογία και λογισμικά, επιτρέπουν ισοτροπική ανάλυση περίπου 1 mm (Sotiropoulos, Behrens, & Jbabdi, 2012). Σε αυτή την ανάλυση υπάργουν περίπου 10^5 άξονες ανά voxel και η πιθανότητα ένα συγκεκριμένο voxel να καταλαμβάνεται από μια μεμονωμένη δεσμίδα χωρίς συνύπαρξη άλλων δεσμίδων, φαιάς ουσίας ή φλοιονωτιαίου υγρού, είναι χαμηλή. Η συνύπαρξη διαφορετικών ιστών, δομών ή ουσιών σε ένα voxel έχει ως αποτέλεσμα αυτό που ονομάζεται «υπολογισμός μερικού όγκου» (partial volume averaging), ένα φαινόμενο ή αλλιώς σφάλμα (artifact) που λαμβάνει χώρα όταν οι διαστάσεις του απεικονιζόμενου αντικειμένου είναι μικρότερες από ένα μεμονωμένο voxel. Έτσι, στη περίπτωση αυτή, η κίνηση (των μορίων του νερού, εν προκειμένω) προς μια κατεύθυνση, υποβαθμίζεται από την συνύπαρξη επιπλέον ιστών ή δομών εντός του voxel . Το ποσοστό των voxel του εγκεφάλου που περιλαμβάνει πολλαπλές δεσμίδες λευκής ουσίας υπολογίζεται γύρω στο 90% (Jones, 2010). Όμως, ακόμη και εάν ένα voxel περιλαμβάνει μόνο μια δεσμίδα κανείς δεν μπορεί να υποθέσει ότι οι ίνες περνούν μέσα από αυτό μόνο σε μία συγκεκριμένη κατεύθυνση και δεν σχηματίζουν καμπύλη ή δεν ανοίγουν σε διαφορετικές κατευθύνσεις (Jones, 2010).

Επιπλέον, η ανακατασκευή δεσμίδων μέσω DTI δεν μπορεί να διαχωρίσει μεταξύ εισερχόμενων και εξερχόμενων ινών ενώ η ανακατασκευή μεμονωμένων αξόνων περιορίζεται, ,λόγω της σχετικά χαμηλής χωρικής ανάλυσης. Τέλος, στην περίπτωση που η επέκταση συναντήσει pixels με δεσμίδες περισσοτέρων κατευθύνσεων, προκαλείται τερματισμός της ανίχνευσης προτού ανακατασκευαστεί όλο το μήκος της δεσμίδας (Mori et al., 2006; Campbell & Pike, 2014).

2.2.2. Μέθοδοι Νευροαπεικόνισης Λειτουργικής Συνδεσιμότητας: η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας (resting state FMRI)

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional magnetic resonance imaging; fMRI) χρησιμοποιεί την τεχνολογία της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) και «μετρά» την εγκεφαλική λειτουργία εντοπίζοντας αλλαγές στη ροή του αίματος (Huettel,

Song, & McCarthy, 2009). Η τεχνική αυτή βασίζεται στη σχέση της αιματικής ροής με τη νευρωνική ενεργοποίηση, θεωρώντας ότι όταν μια περιοχή του εγκεφάλου ενεργοποιείται αυξάνεται και η αιματική ροή στη συγκεκριμένη περιοχή (Logothetis et al., 2001). Έτσι, η εγκεφαλική ενεργοποίηση εντοπίζεται μέσα από αλλαγές στην αιματική ροή του εγκεφάλου η οποία δημιουργεί αυτό που ονομάζεται σήμα BOLD (blood-oxygen-level dependent), μέσω του οποίου μετράται η αιμοδυναμική απάντηση.

Η fMRI σε κατάσταση ηρεμίας (resting state fMRI, rsfMRI), είναι μια μέθοδος λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ περιοχών όταν τα άτομα που μελετώνται δεν τελούν κάποιο έργο ή δοκιμασία (Biswal, 2012) αλλά βρίσκονται σε κατάσταση «ανάπαυσης». Η μέθοδος αυτή βασίστηκε σε μια μελέτη των Biswal et al. (1995) οι οποίοι είχαν παρατηρήσει ότι συγκεκριμένες περιοχές του αισθητικού και του κινητικού φλοιού στο ίδιο ή και στα δύο ημισφαίρια εμφάνιζαν τις ίδιες, χαμηλής συχνότητας, διακυμάνσεις σήματος BOLD (<0.1 Hz), όταν ένα άτομο που εξεταζόταν με fMRI δεν έκανε απολύτως τίποτα (Biswal et al., 1995).

Οι μελέτες resting-state fMRI μετρούν τις συσχετίσεις ανάμεσα στα αυθόρμητα πρότυπα ενεργοποίησης διαφόρων εγκεφαλικών περιοχών. Σε ένα πείραμα αυτού του τύπου οι συμμετέχοντες εγκαθίστανται στον μαγνητικό τομογράφο και τους ζητείται να κλείσουν τα μάτια τους και να μη σκέπτονται τίποτε συγκεκριμένο, χωρίς να αποκοιμηθούν. Όπως και στην συμβατική fMRI – όπου οι συμμετέχοντες πρέπει να εκτελέσουν ένα συγκεκριμένο έργο (task-related) – το σήμα BOLD μετράται καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος. Για την εξέταση του επιπέδου λειτουργικής συνδεσιμότητας ανάμεσα σε ένα επιλεγμένο αρχικό voxel και μια άλλη εγκεφαλική περιοχή, οι resting-state χρονικές ακολουθίες της άλλης περιοχής. Μία υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στις χρονικές ακολουθίες των δύο περιοχών αντικατοπτρίζει ένα υψηλό επίπεδο λειτουργικής συνδεσιμότητας ανάμεσά τους (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

Οι αναλύσεις δεδομένων rsfMRI έχουν δείξει χρονικές συσχετίσεις του σήματος BOLD μεταξύ διαφόρων περιοχών που βρίσκονται σε μεγάλες αποστάσεις μεταξύ τους (Biswal et al., 1995). Αυτές οι χρονικές συσχετίσεις θεωρείται πως αντικατοπτρίζουν μια λειτουργική συνδεσιμότητα και έχουν παρατηρηθεί μεταξύ διαφορετικών σημείων αρκετών δικτύων που εξυπηρετούν σημαντικές λειτουργίες, όπως η όραση, η ακοή αλλά και η γλώσσα (Beckmann et al., 2005; Hampson et al., 2002). Έτσι, μέσω πολλών μελετών rsfMRI έχουν σχηματιστεί δίκτυα διαφόρων σημείων του εγκεφαλικού φλοιού με ισχυρή λειτουργική σύνδεση μεταξύ τους κατά την κατάσταση ηρεμίας, τα οποία ονομάζονται «δίκτυα κατάστασης ηρεμίας» (resting state networks) (Beckmann et al., 2005). Αυτά τα «δίκτυα κατάστασης ηρεμίας» αποτελούνται επομένως από ανατομικά διαχωρισμένες αλλά λειτουργικά συνδεδεμένες εγκεφαλικές περιοχές οι οποίες παρουσιάζουν υψηλό επίπεδο διαρκούς λειτουργικής συνδεσιμότητας κατά την ανάπαυση.

Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί περίπου οκτώ τέτοια δίκτυα λειτουργικής συνδεσιμότητας (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; van den Heuvel et al., 2008). Τα δίκτυα αυτά περιλαμβάνουν ένα κινητικό δίκτυο, ένα οπτικό, δύο πλαγιωμένα δίκτυα που αποτελούνται από άνω βρεγματικές και άνω μετωπιαίες εγκεφαλικές περιοχές, το επονομαζόμενο «δίκτυο αυτόματης λειτουργίας» (default mode network) που αποτελείται από το προσφηνοειδές λοβίο, μέσες μετωπιαίες, κάτω βρεγματικές και κροταφικές περιοχές, και ένα δίκτυο που αποτελείται από αμφοτερόπλευρες κροταφικές περιοχές και περιοχές της νήσου καθώς και από το πρόσθιο προσαγώγιο (Beckmann et al., 2005; B. Biswal et al., 1995; Damoiseaux et al., 2006; Greicius et al., 2009; van den Heuvel et al., 2008; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

Παρά το γεγονός ότι στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί μαγνητικοί τομογράφοι και διαφορετικές τεχνικές ανάλυσης, παρατηρείται μεγάλη αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στα δίκτυα που αναφέρουν, δείχνοντας έτσι ότι ο σχηματισμός των δικτύων σε κατάσταση ηρεμία είναι ιδιαίτερα ισχυρός (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Επιπλέον, τα περισσότερα από αυτά τα δίκτυα αντικατοπτρίζουν γνωστά λειτουργικά δίκτυα και αφορούν περιοχές που είναι γνωστό ότι μοιράζονται κοινές λειτουργίες, υποστηρίζοντας έτσι τη λειτουργική υπόσταση αυτών των δικτύων (Van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

Ωστόσο, παρά τον αυξανόμενο αριθμό μελετών που χρησιμοποιούν resting state fMRI, εξακολουθεί να υφίσταται προβληματισμός ως προς την υποκείμενη πηγή των συσχετίσεων του σήματος BOLD. Για παράδειγμα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι φυσιολογικοί «θόρυβοι» (π.χ. από το καρδιοαναπνευστικό σύστημα) μπορεί να διαστρεβλώσει αυτές τις χαμηλής συχνότητας διακυμάνσεις του σήματος BOLD πάνω στις οποίες βασίζεται η μέθοδος rsfMRI (Birn et al., 2006; Cordes et al., 2001), εγείροντας σκεπτικισμό για το κατά πόσο η μέθοδος αυτή πράγματι αντικατοπτρίζει τη νευρωνική συνδεσιμότητα (Maldjian, 2001).

2.2.3. Η χαρτογράφηση των σημαντικών δεσμίδων λευκής ουσίας μέσω DTI

Τα τελευταία χρόνια, με την ανάπτυξη μεθόδων όπως η DTI και η δεσμιδογραφία, που αναφέρθηκαν προηγουμένως, πληθώρα μελετών έχουν επιχειρήσει να ανακατασκευάσουν σημαντικές δεσμίδες λευκής ουσίας του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα τη δημιουργία λεπτομερών οδηγών και ατλάντων που περιλαμβάνουν αναλυτική περιγραφή των δεσμίδων αλλά και οδηγίες για τον εντοπισμό και την ανακατασκευή τους (Hua et al., 2008; Lawes et al., 2008; Mori et al., 2006; Verhoeven et al., 2010; Wakana et al., 2004). Έτσι, μέχρι σήμερα έχουν ανακατασκευαστεί και μελετηθεί μέσω δεσμιδογραφίας δεσμίδες προβλητικές (projection fiber tracts), συνδεσμικές (commisural fiber tracts) και συνειρμικές (association fiber tracts).



Εικόνα 6. Παρουσίαση των κλασσικών συνειρμικών και προβλητικών δεσμίδων λευκής ουσίας στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου ενός υγιούς ατόμου σε φυσικό χώρο. Απεικονίζονται: άνω επιμήκης δεσμίδα (SLF) με μώβ χρώμα, τοζοειδής δεσμίδα (AF), με πράσινο ανοιχτό χρώμα, κάτω επιμήκης δεσμίδα (ILF) με κόκκινο χρώμα, κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα (IFOF) με λαδί χρώμα, φλοιονωτιαία

δεσμίδα (corticospinal tract, CST), με σκούρο μωβ χρώμα, μετωπιαία επικλινής δεσμίδα (frontal aslant tract, FAT) με ροζ χρώμα, αγκιστροειδής δεσμίδα (UF) με μπλέ χρώμα, πρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (anterior thalamic radiation, ATR), με πορτοκαλί χρώμα. Η ανακατασκευή των δεσμίδων έγινε με τη χρήση του λογισμικού Brainance MD (Advantis Medical Imaging, Eindhoven, The Netherlands).



Εικόνα 7. Παρουσίαση κατά σειρά συνειρμικών και προβλητικών δεσμίδων του αριστερού ημισφαιρίου του εγκεφάλου ενός υγιούς ατόμου. Οι δεσμίδες αφαιρούνται σταδιακά, ζεκινώντας από αυτές που βρίσκονται πιο κοντά στην έξω επιφάνεια του ημισφιαρίου. Κάθε δεσμίδα διαφορετικό αναπαρίσταται με χρώμα. Απεικονίζονται: τοζοειδής δεσμίδα (AF) με πράσινο ανοιχτό χρώμα, κάτω επιμήκης δεσμίδα (ILF) με κόκκινο χρώμα, κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα (IFOF) με λαδί χρώμα, φλοιονωτιαία δεσμίδα (CST) με σκούρο μωβ χρώμα, μετωπιαία επικλινής δεσμίδα (FAT) με ροζ χρώμα, αγκιστροειδής δεσμίδα (UF) με μπλέ χρώμα, πρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (ATR) με πορτοκαλί χρώμα. Η ανακατασκευή των δεσμίδων έγινε με τη χρήση του λογισμικού Brainance MD (Advantis Medical Imaging, Eindhoven, Netherlands).

Οι προβλητικές δεσμίδες συνδέουν τον φλοιό με υποφλοιϊκές δομές στον εγκέφαλο και στον νωτιαίο μυελό. Από αυτές, μέσω DTI ανακατασκευάζονται συνήθως οι φλοιοθαλαμικές/θαλαμοφλοιϊκές (corticothalamic/thalamocortical tracts) ίνες και οι απαγωγές μακρές ίνες του φλοιού (corticofugal) που περιλαμβάνουν την φλοιοπρομηκική (corticomedullary) δεσμίδα, την φλοιοδικτυωτή (corticoreticular) και την φλοιονωτιαία (corticospinal) οδό, οι οποίες κοντά στον φλοιό σχηματίζουν τον ακτινωτό στέφανο (corona radiata) και μετά διέρχονται από την έσω κάψα.

Οι συνειρμικές δεσμίδες συνδέουν διαφορετικές περιοχές του φλοιού μεταξύ τους και ταξινομούνται σε βραχείες, οι οποίες συνδέουν περιοχές του ίδιου λοβού και γειτονικές έλικες, και επιμήκεις, οι οποίες συνδέουν τους διαφορετικούς λοβούς. Η θέση και η πορεία των επιμήκων συνειρμικών δεσμίδων είναι καλά τεκμηριωμένη στη βιβλιογραφία καθώς περιλαμβάνουν την άνω επιμήκη (SLF), την κάτω επιμήκη (ILF), την κάτω μετωποϊνιακή (IFOF), την αγκιστροειδή (UF) και την τοξοειδή δεσμίδα (AF) και τη δεσμίδα του προσαγωγίου (CG). Στις Εικόνες 6 και 7 παρουσιάζονται μερικές από τις πιο ευρέως μελετημένες συνειρμικές και προβλητικές δεσμίδες.

Οι συνδεσμικές δεσμίδες περιλαμβάνουν τον πρόσθιο σύνδεσμο και τη λευκή ουσία του μεσολοβίου, τις ίνες δηλαδή που συνδέουν τα δύο ημισφαίρια και περνούν ως επί το πλείστον από τη δομή του μεσολοβίου που περιλαμβάνει περισσότερους από 300 εκατομμύρια άξονες, αποτελώντας έτσι τη μεγαλύτερη δεσμίδα λευκής ουσίας στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Ενώ πληθώρα μελετών έχει ανακατασκευάσει το μεσολόβιο μέσω της χρήσης δεσμιδογραφίας τανυστή διάχυσης, η μέθοδος αυτή συχνά αποτυγχάνει να ανακατασκευάσει τις μεσολοβιακές ίνες στα σημεία κάτω από τις έξω περιοχές των ημισφαιρίων (Mori et al., 2006; Wakana et al., 2004).

Κεφάλαιο 3.

Η εγκεφαλική αναδιοργάνωση μετά από αριστερό ΑΕΕ και αφασία και ο ρόλος του δεξιού ημισφαιρίου

Λίγες νευρολογικές νόσοι είναι τόσο σύνθετες και τόσο καταστροφικές όσο το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (AEE), τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως, με 5.5 εκατομμύρια θανάτους να αποδίδονται σε αυτήν ετησίως (GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, 2018). Τα θύματα του ΑΕΕ μπορεί να βιώσουν αιφνίδια παράλυση, διαταραχή του λόγου, απώλεια της όρασης ή άλλες νοητικές, αισθητηριακές ή κινητικές διαταραχές, λόγω διακοπής της αιματικής ροής (ισχαιμία) από θρόμβο ή εμβολή ή, λιγότερο συχνά, λόγω αιμορραγίας ή καρδιακής ανακοπής. Στην Ευρώπη, περισσότερα από ένα εκατομμύριο νέα περιστατικά ΑΕΕ λαμβάνουν χώρα ετησίως ενώ 6 εκατομμύρια υπολογίζεται πως είναι αυτή τη στιγμή οι επιζώντες μετά ΑΕΕ. Έτσι, στις 27 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, το ετήσιο κόστος της φροντίδας των πασχόντων από ΑΕΕ υπολογίζεται σε 27 εκατομμύρια ευρώ, με άλλα 11,1 εκατομμύρια ευρώ να υπολογίζονται ως ανεπίσημο κόστος (Truelsen et al., 2006).

Η αφασία, δηλαδή η απώλεια ή η διαταραχή του λόγου που προκαλείται από εγκεφαλική βλάβη, είναι μια από τις πιο σημαντικές και επιζήμιες νοητικές διαταραχές λόγω ΑΕΕ. Από τους ασθενείς που παρουσιάζουν για πρώτη φορά ΑΕΕ, το 30% υπολογίζεται ότι θα παρουσιάσουν αφασία (Engelter et al., 2006). Η αφασία στους ασθενείς με ΑΕΕ σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα (Laska et al., 2001), μειωμένο ποσοστό λειτουργικής ανάκαμψης (Paolucci et al., 1998) και μειωμένη πιθανότητα επιστροφής στην εργασία, συγκριτικά με τους μη αφασικούς ασθενείς (Tanaka et al., 2014).

Είναι γνωστό ότι η γλώσσα είναι οργανωμένη σε ένα δίκτυο, που περιλαμβάνει περιοχές του μετωπιαίου, κροταφικού και βρεγματικού λοβού (Hickok & Poeppel, 2004a), και του οποίου η πλαγίωση μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των ατόμων, σε αριστερή, δεξιά ή αμφοτερόπλευρη (Knecht et al., 2002). Συνήθως, βλάβη σε περιοχές του αριστερού περισιλούϊου δικτύου, που περιλαμβάνουν τον κάτω και τον μέσο μετωπιαίο φλοιό, την γωνιώδη και την υπερχείλιο έλικα του βρεγματικού φλοιού, καθώς και τον άνω, μέσο και κάτω κροταφικό φλοιό, μπορεί να προκαλέσει αφασικές διαταραχές (Hickok & Poeppel, 2004).

Η αποκατάσταση του διαταραχών του λόγου μετά από βλάβη στις περιοχές αυτές θεωρείται πως πραγματοποιείται με μία αναδιοργάνωση του εναπομείναντος άθικτου μέρους του μετωποκροταφικού δικτύου (Warburton et al., 1999), καθώς και με τη συμμετοχή ομόλογων γλωσσικών περιοχών του άλλου ημισφαιρίου (Crinion & Price, 2005; Leff et al., 2002).

Έχει προταθεί ότι η αποκατάσταση των γλωσσικών λειτουργιών μετά από ΑΕΕ λαμβάνει χώρα σε τρεις αλληλοεπικαλυπτόμενες φάσεις, σε κάθε μία εκ των οποίων συμμετέχει ένα διακριτό σύνολο υποκείμενων νευρωνικών μηχανισμών (Hillis, 2005). Στην οξεία φάση η βελτίωση του λόγου προκύπτει λόγω της αποκατάστασης της λειτουργίας του ιστού και λαμβάνει χώρα σε ώρες έως και ημέρες μετά την εγκεφαλική βλάβη. Η υποξεία ανάρρωση θεωρείται ότι οφείλεται κυρίως στην νευρωνική αναδιοργάνωση και είναι μια πιο μακρά και πιο σύνθετη διαδικασία που έπεται της οξείας φάσης και διαρκεί από εβδομάδες έως και μήνες, με τη δημιουργία νέων νευρωνικών συνδέσεων. Τέλος, στη χρόνια φάση η αποκατάσταση θεωρείται ότι συντελείται μέσω αναδιοργάνωσης και αντιστάθμισης των νοητικών λειτουργιών. Αυτή η φάση ξεκινά από μήνες έως και έτη μετά τη βλάβη και μπορεί να συνεχιστεί καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου (Hillis, 2005).

3.1. Η οξεία φάση

Αμέσως μετά το ΑΕΕ λαμβάνει χώρα πληθώρα μοριακών και κυτταρικών αλλαγών, όπως έχει φανεί από μελέτες κυρίως στα ζώα αλλά και στον άνθρωπο (Cramer, 2008). Τέτοιες αλλαγές είναι η αύξηση των συνάψεων, των αυξητικών πρωτεϊνών και παραγόντων, της συναπτογένεσης, των δενδριτών, του φλοιϊκού πάχους, της νευρωνικής βλάστησης και των δεικτών φλεγμονής (Cramer, 2008). Η αποκατάσταση του λόγου στην οξεία φάση είναι πιθανόν να οφείλεται σε δύο λόγους, τη νευρωνική πλαστικότητα και την αποκατάσταση της λειτουργίας του τραυματισμένου ιστού μέσω επαναιμάτωσης της δυσλειτουργικής περιοχής.

Το 2002, οι Hillis και Heidler (2002) μελέτησαν την ανάκαμψη της ακουστικής λεκτικής κατανόησης σε 18 ασθενείς που είχαν υποστεί ισχαιμικό ΑΕΕ. Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με δοκιμασίες του λόγου και με απεικόνιση εγκεφάλου εντός του πρώτου 24ώρου από το επεισόδιο και, ξανά, από 3 έως 5 ημέρες αργότερα. Η μελέτη έδειξε πως όσοι είχαν επαναιμάτωση του κυτταροαρχιτεκτονικού πεδίου BA22 (θεωρητικώς η περιοχή Wernicke) παρουσίασαν ανάκαμψη ενώ όσοι δεν είχαν επαναιμάτωση της εν λόγω περιοχής συνέχισαν να παρουσιάζουν σημαντικές δυσκολίες (Hillis & Heidler, 2002). Αρκετές ακόμη μελέτες έχουν δείξει ότι η επαναιμάτωση συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου σχετίζεται με αποκατάσταση συγκεκριμένων γλωσσικών λειτουργιών (Hillis et al., 2001; Hillis et al., 2003) και πως, σε κάθε περίπτωση, η βελτίωση σε ένα συγκεκριμένο έργο ακολουθούσε την παρέμβαση για αποκατάσταση της αιματικής ροής (π.χ. αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή τοποθέτηση stent καρωτίδας). Έτσι, φαίνεται πως η επαναιμάτωση της περιοχής που υποαιματώνεται είναι ένας κρίσιμος παράγοντας για την ανάκαμψη στην οξεία φάση, καθώς οι γλωσσικές λειτουργίες φάνηκε να αποκαθίστανται μόνο όταν υπήρχε επαναιμάτωση συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών.

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις πως πρώιμη αναδιοργάνωση λειτουργιών μπορεί επίσης να λάβει χώρα μέσω νευρωνικής πλαστικότητας, τουλάχιστον σε ζώα. Συγκεκριμένα, μελέτες καταγραφής μεμονωμένων κυττάρων έχουν δείξει πως, ήδη από τις πρώτες ώρες μετά από την πρόκληση βλάβης στον σωματοαισθητικό φλοιό αρουραίων αλλά και πρωτευόντων, λαμβάνει χώρα αναδιοργάνωση των άθικτων φλοιϊκών περιοχών πέριξ της βλάβης, αλλά και πιο απομακρυσμένων περιοχών (Coq & Xerri, 1999; Jenkins & Merzenich, 1987).

3.2. Η υποξεία φάση

Διάφοροι νευρωνικοί μηχανισμοί πιθανολογείται πως παίζουν ρόλο στην υποξεία φάση της αποκατάστασης, με κυριότερους την ανάκαμψη από το φαινόμενο της διάσχισης (von Monakow, 1914) και τη νευρωνική αναδιοργάνωση (Cramer, 2008). Ο όρος «διάσχιση» (diaschisis) προτάθηκε το 1914 από τον von Monakow για να περιγράψει την απώλεια της λειτουργίας σε ένα μέρος του εγκεφάλου που δέχεται προσαγωγές από την περιοχή της βλάβης αλλά βρίσκεται μακρυά από αυτήν (von Monakow, 1914). Σύμφωνα με τον von Monakow, η δυσλειτουργία οφείλεται στον μειωμένο μεταβολισμό που λαμβάνει χώρα σε ένα απομακρυσμένο σημείο ενός νευρωνικού δικτύου ως αποτέλεσμα της απώλειας νευρωνικών προσαγωγών από την πληγείσα περιοχή. Αποκατάσταση παρουσιάζεται όταν υπάρχουν επιπλέον προσαγωγές από άλλες, άθικτες, περιοχές του εγκεφάλου. Το φαινόμενο της διάσχισης μελετήθηκε από τους Price et al. (2001), με χρήση PET, σε 4 ασθενείς με αφασία και βλάβη στον κάτω μετωπιαίο λοβό, 6 μήνες μετά το ΑΕΕ. Ενώ οι συμμετέχοντες χωρίς βλάβη έδειχναν ενεργοποίηση στις περιοχές του κάτω και μέσου μετωπιαίου φλοιού και στον κάτω κροταφικό φλοιό, οι ασθενείς έδειξαν μειωμένη ενεργοποίηση στον μέσο μετωπιαίο φλοιό (αλλά όχι στον κάτω κροταφικό) καθώς αυτή η περιοχή θεωρείται πως δέχεται προσαγωγές από τον κάτω μετωπιαίο φλοιό, που σε αυτή την περίπτωση ήταν κατεστραμμένος.

3.3. Η χρόνια φάση

Οι μελέτες που εξετάζουν την αποκατάσταση της γλώσσας στη χρόνια φάση έχουν διερευνήσει το κατά πόσον η ανάκαμψη των γλωσσικών λειτουργιών είναι μια απλή

αντιστροφή της φυσιολογικής αριστερόπλευρης πλαγίωσης, με τη μεταφορά των λειτουργιών αυτών στο δεξιό ημισφαίριο, μια αποκλειστική στρατολόγηση των αριστερών περιοχών γύρω από τη βλάβη και άλλων γλωσσικών περιοχών (Crinion & Leff, 2007; Price & Crinion, 2005) ή, τέλος, εάν πρόκειται για έναν συνδυασμό των δύο πρώτων μηχανισμών.

Εάν οι νευροπλαστικές αλλαγές στην αφασία είναι συνεπείς μεταξύ των μελετών, τότε θα αναμένεται και οι μηχανισμοί ανάκαμψης να έχουν μια σχετική στερεοτυπία. Αυτή την υπόθεση έκαναν οι Turkeltaub et al. (2011), προχωρώντας σε μία μετα-ανάλυση μελετών λειτουργικής νευροαπεικόνισης ασθενών με αφασία μετά από ΑΕΕ στην οποία αναλύθηκαν 12 μελέτες, με συνολικά 105 αφασικούς ασθενείς και 129 υγιείς συμμετέχοντες. Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης έδειξαν πως τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα των αφασικών υπήρχε ενεργοποίηση αλληλοεπικαλυπτόμενων περιοχών στον αριστερό μετωπιαίο και κροταφικό φλοιό. Στους αφασικούς ασθενείς υπήρχε ενεργοποίηση σε περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου, όπως ο κάτω μετωπιαίος φλοιός και ο μέσος κροταφικός φλοιός, που παρατηρήθηκε και στους φυσιολογικούς συμμετέχοντες, αλλά στους αφασικούς ασθενείς υπήρχε ενεργοποίηση αριστερών περιοχών, όπως η πρόσθια νήσος και ο μέσος μετωπιαίος φλοιός, που δεν υπήρχε στους φυσιολογικούς. Τέλος, στους ασθενείς παρατηρήθηκε ενεργοποίηση δεξιών ομόλογων περιοχών, όπως ο δεξιός κάτω μετωπιαίος φλοιός, η δεξιά οπισθοκεντρική έλικα και ο δεξιός μέσος κροταφικός φλοιός, που δεν υπήρχε στους φυσιολογικούς. Η μετα-ανάλυση αυτή κατέληξε έτσι στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με περιορισμένη βλάβη στο επικρατούν για τη γλώσσα αριστερό ημισφαίριο μπορεί να δείχνουν βελτιώσεις λόγω της στρατολόγησης άθικτων περιοχών και περιοχών γύρω από τη βλάβη για την εξυπηρέτηση της γλωσσικής ανάκαμψης ενώ, στους ασθενείς με μεγάλες αριστερές βλάβες, η συμμετοχή ετερόπλευτων δεξιών ομόλογων περιοχών και, ιδίως, του δεξιού κάτω μετωπιαίου φλοιού είναι καθοριστική για την επιτυχημένη ανάκαμψη της γλώσσας (Turkeltaub et al., 2011).

3.4. Δεξιό ημισφαίριο και γλώσσα

Παρά τον αδιαμφισβήτητο ρόλο του αριστερού ημισφαιρίου στη γλωσσική λειτουργία, στο μεγαλύτερο ποσοστό του γενικού πληθυσμού, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις πως, στον ίδιο αυτόν πληθυσμό, το δεξιό ημισφαίριο παίζει επίσης έναν σημαντικό ρόλο στη γλωσσική επεξεργασία. Μερικά από τα πιο ενδιαφέρονται στοιχεία προκύπτουν από μελέτες σε επιληπτικούς ασθενείς που υπέστησαν διατομή του μεσολοβίου (callosotomy) με σκοπό την ανακούφιση από τις επιληπτικές κρίσεις. Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει ότι το

«αποσυνδεδεμένο» δεξιό ημισφαίριο επεξεργάζεται σε έναν βαθμό γλωσσικές πληροφορίες απαραίτητες για την κατανόηση λέξεων, την ορθογραφία, την ομοιοκαταληξία, την κατηγοριοποίηση αντικειμένων, ενώ παρουσιάζει ένα εντυπωσιακό εύρος λεξικής γνώσης (Gazzaniga, 1970, 1998). Για παράδειγμα, το δεξιό ημισφαίριο επέδειξε ένα υψηλό επίπεδο γλωσσικής κατανόησης όταν ζητήθηκε από ασθενείς με διατομή του μεσολοβίου (split-brain patients) να βρουν μια σειρά από αντικείμενα μέσω διχωτικής ακρόασης (dichotic listening, Milner et al., 1968). Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης υπογραμμίσει τον ρόλο του δεξιού ημισφαιρίου στην ακουστική κατανόηση προτάσεων μέσω της συμβολής της μη-γλωσσικής ενεργού μνήμης που υποστηρίζεται από συγκεκριμένες περιοχές του δεξιού κάτω μετωπιαίου φλοιού (Vigneau et al., 2011; Gajardo-Vidal et al., 2018). Άλλες μελέτες διατομής του μεσολοβίου (Levy & Trevarthen, 1977) και μελέτες βλαβών (Sidtis et al., 2009) έχουν επίσης δείξει ότι το δεξιό ημισφαίριο μπορεί να παράγει ακούσιο, μη-προτασιακό, λόγο. Επιπλέον, συγκεκριμένες συνιστώσες της γλωσσικής επεξεργασίας, όπως η αντίληψη και παραγωγή προσωδιακών στοιχείων (Pell, 1999), καθώς και η πραγματολογία (Gernsbacher & Kaschak, 2003), βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στη λειτουργία του δεξιού ημισφαιρίου.

3.5. Το δεξιό ημισφαίριο μετά από αριστερό ΑΕΕ και αφασία

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω δεδομένα, περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου υποστηρίζουν σε έναν βαθμό κάποιες γλωσσικές λειτουργίες. Όμως, ποια είναι η σχέση των δεξιών αυτών περιοχών με την ανάρρωση από την αφασία και την έκβασή της μετά από αριστερό ΑΕΕ;

Με την πρόοδο της λειτουργικής νευροαπεικόνισης, αρκετές μελέτες fMRI έχουν δείξει ότι, κατά την εκτέλεση διαφόρων γλωσσικών δοκιμασιών, εκτός από την αναμενόμενη ενεργοποίηση περιοχών εντός του αριστερού ημισφαιρίου, υπήρχε συχνά ενεργοποίηση και στις αντίστοιχες περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου (Price, 2000; Gernsbacher & Kaschak, 2003). Γλωσσικές δοκιμασίες που ελέγχουν την επεξεργασία προτάσεων και την ανάκληση λέξεων έχει φανεί ότι προκαλούν αμφοτερόπλευρη ενεργοποίηση έξω μετωπιαίων, κροταφικών και βρεγματικών περιοχών (Bavelier et al., 1997; Gernsbacher & Kaschak, 2003; Vigneau et al., 2011; Price, 2012), επιβεβαιώνοντας τη συμμετοχή του δεξιού ημισφαιρίου στις γλωσσικές λειτουργίες.

Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε ήδη, υπάρχουν ενδείξεις ότι, μετά από αριστερή εγκεφαλική βλάβη που οδηγεί σε αφασία, εγκεφαλικός ιστός σε ομόπλευρες αλλά και ετερόπλευρες περιοχές, επιστρατεύεται για να υποστηριχθεί η ανάρρωση (Kiran, 2012; Gainotti, 2015). Οι Saur et al. (2006) έδειξαν ότι μετά από αριστερό ΑΕΕ – και εφόσον η

πορεία της αφασίας είναι θετική – απεικονίζεται, στην οξεία φάση, μια εξαιρετικά μειωμένη ενεργοποίηση των εναπομενουσών γλωσσικών περιοχών του αριστερού ημισφαιρίου η οποία ακολουθείται, στην υποξεία φάση, από μια αύξηση της επιστράτευσης των δεξιών ομόλογων περιοχών και, τέλος, στη χρόνια φάση, από μια αριστερή μετατόπιση της ενεργοποίησης σε κανονικά επίπεδα, ανάλογα των υγιών μαρτύρων. Ωστόσο, επιστράτευση περιοχών του δεξιού ημισφαιρίου έχει βρεθεί ακόμη και σε όψιμα στάδια της ανάρρωσης (Crinion & Price, 2005; Crosson et al., 2009).

3.6. Είναι η αύξηση της ενεργοποίησης του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου μετά από αριστερό ΑΕΕ θετική για τις γλωσσικές λειτουργίες;

Πολλές συζητήσεις έχουν λάβει χώρα σχετικά με τον ρόλο και την αποτελεσματικότητα αυτής της ενεργοποίησης του δεξιού ημισφαιρίου μετά από αριστερό ΑΕΕ. Στη μελέτη των Perani et al. (2003), οι αφασικοί ασθενείς με βλάβη στην αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα έδειξαν ενεργοποίηση της δεξιάς ομόλογής της σε δοκιμασίες εύρεσης λέξεων. Ωστόσο, ενώ σε κάποιους ασθενείς η ενεργοποίηση του δεξιού κάτω μετωπιαίου φλοιού μπορεί να είναι κρίσιμη για την εναπομείνασα γλωσσική λειτουργία, η αντιστάθμιση αυτή έχει αποδειχτεί λιγότερο αποτελεσματική στους ασθενείς που τελικά ανακτούν τη λειτουργία της αριστερής κάτω μετωπιαίας περιοχής (Winhuisen et al., 2005). Πράγματι, κάποιοι ερευνητές έχουν υποστηρίζει πως η ενεργοποίηση του δεξιού ημισφαιρίου σχετίζεται με μειωμένες γλωσσικές επίιδόσεις (Postman-Caucheteux et al., 2010; Allendorfer et al., 2012). Στην ίδια γραμμή, οι Szaflarsky et al. (2013), μελετώντας αφασικούς ασθενείς με fMRI, υποστήριζαν ότι η μετατόπιση της γλωσσικής λειτουργίας στο δεξιό ημισφαίριο κατά την ανάρρωση μετά από ΑΕΕ είναι ένας μη αποτελεσματικός τρόπος γλωσσικής ανάκαμψης, καθώς η αυξημένη δεξιόπλευρη μετατόπιση της λειτουργίας σχετίστηκε στη μελέτη τους επίσης με μειωμένες γλωσσικές επιδόσεις.

Βασιζόμενες σε ευρήματα όπως τα παραπάνω που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου ίσως δρούν ανασταλτικά σε γλωσσικές περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου, διάφορες μελέτες που χρησιμοποιούσαν μεθόδους διακρανιακής εγκεφαλικής διέγερσης (transcranial magnetic stimulation, TMS), επιχείρησαν να εφαρμόσουν θεραπευτικά πρωτόκολλα που περιλάμβαναν την αναστολή του άθικτου δεξιού ημισφαιρίου (Turkeltaub, 2015). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έδειξαν πως πράγματι, η αναστολή συγκεκριμένων περιοχών του άθικτου δεξιού ημισφαρίου βελτίωσε συγκεκριμένες γλωσσικές ικανότητες στους ασθενείς με αφασία. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Naeser et al. (2005), η εφαρμογή 1Hz επαναλαμβανόμενου TMS στο πρόσθιο τμήμα (τριγωνική μοίρα, πεδίο 45) της δεξιάς ομολόγου της περιοχής Broca για 10 ημέρες, σε ασθενείς με μη ρέουσα αφασία, βελτίωσε την κατονομασία εικόνας για δύο μήνες, με διάρκεια έως 8 μηνών σε 3 ασθενείς. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, η καταστολή της τριγωνικής μοίρας (pars triangularis) της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της κατονομασίας εικόνας, ενώ καταστολή της δεξιάς καλυπτρικής μοίρας (pars opercularis) δεν είχε κανένα αποτέλεσμα (Naeser et al., 2011).. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι Thiel et al. (2013) οι οποίοι έδειξαν ότι 10 συνεδρίες ανασταλτικής rTMS στον δεξιό οπίσθιο κάτω μετωπιαίο φλοιό, συνδυαστικά με λογοθεραπεία, βελτίωσε σημαντικά τη γλωσσική επίδοση στην υποξεία φάση μετά το ΑΕΕ, ενισχύοντας τη στρατολόγηση αριστερών γλωσσικών περιοχών.

Ωστόσο, κατά άλλους συγγραφείς, η δεξιά ενεργοποίηση κατά τη χρόνια φάση όχι μόνο δεν φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη έκβαση της αφασίας αλλά, αντίθετα, συσχετίζεται με αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση (Crosson et al., 2009; Mohr et al., 2014; Kiran et al., 2015). Οι Richter et al. (2008), μελετώντας αφασικούς ασθενείς με τη χρήση fMRI πριν και μετά από λογοθεραπευτική παρέμβαση βρήκαν ότι η επιτυχία της σχετιζόταν αρχικά με αυξημένη δεξιόπλευρη ενεργοποίηση ενώ, μετά τη θεραπεία, ακολουθείτο από μειωμένη ενεργοποίηση των δεξιών εγκεφαλικών περιοχών. Συμπέραναν έτσι ότι η δεξιόπλευρη εγκεφαλική ενεργοποίηση στη χρόνια φάση πιθανόν να υποδεικνύει τη δυνατότητα του ασθενούς για περαιτέρω γλωσσική βελτίωση.

Η ενεργοποίηση περιοχών του δεξιού ημισφαιρίου κατά τη γλωσσική ανάκαμψη ίσως δεν είναι απλά αποτέλεσμα της βλάβης του αριστερού ημισφαιρίου. Την πρόταση αυτή διερεύνησαν οι Raboyeau et al. (2008) σε μια μελέτη 10 αφασικών ασθενών με δυσκολία στην εύρεση λέξεων, οι οποίοι εξασκήθηκαν εντατικά στην ανάκτηση ονομάτων αντικειμένων στα γαλλικά μέσα σε ένα διάστημα 4 εβδομάδων. Στο ίδιο διάστημα, 20 υγιείς συμμετέχοντες εξασκήθηκαν στην κατονομασία των ίδιων αντικειμένων σε μια ξένη γλώσσα (είτε ισπανικά, είτε αγγλικά) την οποία διδάχθηκαν στο σχολείο αλλά δεν κατείχαν καλά. Έτσι, όπως και οι αφασικοί ασθενείς, είχαν να εργαστούν πάνω στις φωνημικές αναπαραστάσεις λέξεων που είχαν μάθει πολύ παλιά αλλά είχαν ξεχάσει. Οι αλλαγές στην εγκεφαλική λειτουργία εκτιμήθηκαν πριν και μετά την εξάσκηση μέσω PET. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υπέδειξαν αλλαγές στην αιματική ροή κυρίως στη δεξιά κάτω μετωπιαία περιοχή καθώς και στη δεξιά νήσο, τόσο των αφασικών όσο και των φυσιολογικών συμμετεχόντων, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι η αυξημένη δραστηριότητα στις περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου των αφασικών δεν είναι μόνο συνέπεια βλάβης στο αριστερό ημισφαίριο αλλά θα μπορούσε να αντανακλά τα νευρωνικά αντίστοιχα της λεξικής εκμάθησης, όπως φάνηκε στους φυσιολογικούς συμμετέχοντες.

Τέλος, πρόσφατα έχει προταθεί πως ένα μεγάλο μέρος της ενεργοποίησης που παρατηρείται σε περιοχές του γλωσσικά «ελάσσονος» δεξιού ημισφαιρίου, δεν αντιπροσωπεύει μια γλωσσικά εξειδικευμένη (language-specific) ενεργοποίηση αλλά μάλλον μια αύξηση της ενεργοποίησης άθικτων, γενικών συστημάτων (domain-general) για τον νοητικό έλεγχο και την προσοχή, ως απάντηση στην αυξημένη προσπάθεια που απαιτείται όταν τα εξειδικευμένα για τον λόγο δίκτυα έχουν διαταραχθεί (Geranmayeh et al., 2014).

Η συνεισφορά επομένως του δεξιού ημισφαιρίου στην έκβαση της αφασίας παραμένει ακόμη ασαφής βάσει των παραπάνω διαφωνιών στη βιβλιογραφία. Οι διαφωνίες αυτές, κατά μια υπόθεση, ενδεχομένως προκύπτουν από τις υπάρχουσες ατομικές διαφορές. Έτσι, ασθενείς με μικρή αριστερή βλάβη και λιγότερο σοβαρή αφασία μπορεί να είναι σε θέση να στρατολογούν εναπομένουσες αριστερές γλωσσικές περιοχές (Heiss et al., 1999) και, ως εκ τούτου, να έχουν μικρή δεξιά ενεργοποίηση. Αντιθέτως, άτομα με μεγάλες αριστερές βλάβες και πιο σοβαρή αφασία εξαιτίας της έκτασης της βλάβης στο αριστερό ημισφαιρικό γλωσσικό δίκτυο θα πρέπει να βασιστούν περισσότερο στο δεξιό ημισφαίριο (Anglade, Thiel, & Ansaldo, 2014). Αυτή η σχέση θα μπορούσε να οδηγήσει στη λανθασμένη εντύπωση ότι μεγαλύτερη δεξιά ημισφαιρική ενεργοποίηση σχετίζεται αιτιολογικά με χειρότερη έκβαση, όταν στην πραγματικότητα μπορεί η αιτιακή αυτή σχέση να αντιστρέφεται. Την ιδέα αυτή μελέτησαν οι Anglade et al. (2014), μετά από ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας στην οποία βρήκαν ότι η στρατολόγηση του δεξιού ημισφαιρίου κατά τη διαδικασία της ανάκαμψης από την αφασία μπορεί να είναι αποτελεσματική εάν συμβεί κατά τη διάρκεια ενός κρίσιμου χρονικού διαστήματος μετά το ΑΕΕ. Η αποτελεσματικότητα της στρατολόγησης αυτής θα εξαρτάται από τη θέση της βλάβης, την έκταση και τη μονιμότητά της. Επιπλέον, βρήκαν πως η διατήρηση βασικών περιοχών επεξεργασίας της γλώσσας αριστερά θα παράγει ελάχιστη δεξιά ημισφαιρική στρατολόγηση, και το αντίστροφο. Έτσι λοιπόν, παράγοντες όπως τα χαρακτηριστικά της βλάβης, η σοβαρότητα της αφασίας και ο χρόνος μετά το ΑΕΕ, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Ενώ αντίστροφες συσχετίσεις ανάμεσα στη δραστηριότητα του δεξιού ημισφαιρίου και τη γλωσσική επίδοση μπορεί να υποδεικνύουν μια δυσλειτουργική συμμετοχή του δεξιού ημισφαιρίου, μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική υπόθεση μπορεί να είναι ότι τα άτομα με πιο σοβαρή αφασία θα πρέπει να καταβάλλουν μεγαλύτερη προσπάθεια για να εκτελέσουν ένα γλωσσικό έργο και, έτσι, να χρησιμοποιούν σε μεγαλύτερο βαθμό το δεξιό ημισφαίριο (Fridriksson & Morrow, 2005).

Κεφάλαιο 4.

Η σύνδεση του δεξιού ημισφαιρίου με το γλωσσικό δίκτυο. Οι διημισφαιρικές συνδέσεις της περιοχής Broca.

Από τις μελέτες λειτουργικής αναδιοργάνωσης του δεξιού ημισφαιρίου μετά από επίκτητη βλάβη του αριστερού ημισφαιρίου και αφασία προκύπτουν έμμεσες ενδείξεις για τη σύνδεση της περιοχής Broca με τη δεξιά ομόλογή της και άλλες αντίπλευρες περιοχές (Berthier et al., 2011; Crinion & Leff, 2007; Warburton et al., 1999). Όπως είδαμε, οι μελέτες αυτές υπογραμμίζουν την εμπλοκή των δεξιών ημισφαιρικών περιοχών, συμπεριλαμβανομένου του κάτω μετωπιαίου φλοιού, στη διαδικασία της ανάκαμψης (Perani et al., 2003; Saur et al., 2006; Szaflarski, et al., 2013).

4.1. Βλάβες του μεσολοβίου και γλωσσικές διαταραχές και ο ρόλος του μεσολοβίου στην πορεία της αφασίας μετά από αριστερό ΑΕΕ

Ένδειξη για τη συμμετοχή των μεσολοβιακών συνδέσεων στη γλωσσική λειτουργία αποτελεί η εμφάνιση γλωσσικών διαταραχών σε περιπτώσεις μεμονωμένης επίκτητης βλάβης του μεσολοβίου (Saba & Blum, 2014). Αν και δεν είναι συνήθης, κατά καιρούς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών που μετά από βλάβη του μεσολοβίου εμφάνισαν διαταραχές, όπως δυσαρθρία (Chung et al., 2013), γαλλική προφορά (Hall et al., 2003) ή υποφωνία και δυσπροσωδία (Ishizaki et al., 2012). Οι Saba και Blum (2014) περιγράφουν μια ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα περίπτωση ενός 63χρονου άνδρα με μεμονωμένη βλάβη του μεσολοβίου ο οποίος, πέραν των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων του συνδρόμου μεσολοβιακής αποσύνδεσης (callosal disconnection syndrome), όπως αριστερή οπτική απόσβεση και ανομία, διαχείρια διαμάχη κ.λπ., παρουσίασε και καθαρά γλωσσικά ελλείμματα, όπως μειωμένη λεκτική ροή, δυσκολία εύρεσης λέξεων, δυσπροσωδία και υποφωνία. Καθώς έναν μήνα μετά, και με ταυτόχρονη λογοθεραπευτική παρέμβαση, τα εν λόγω συμπτώματα βελτιώθηκαν σημαντικά, οι συγγραφείς αποδίδουν τη συγκεκριμένη κλινική εικόνα στο φαινόμενο της διάσχισης, αφήνοντας ανοιχτό το ενδεχόμενο η συγκεκριμένη εικόνα να σχετίζεται με βλάβη των μεσολοβιακών αξόνων που προέρχονται από τον αριστερό κάτω μετωπιαίο λοβό και διέρχονται μέσα από το γόνυ του μεσολοβίου προς τη δεξιά ομόλογή του περιοχή. Ομοίως, σε ένα πρόσφατο άρθρο των Aiba et al. (2021) περιγράφεται διαφλοιϊκή αφασία σε μια γυναίκα 90 ετών μετά από βλάβη του μεσολοβίου. Στη μελέτη αυτή προτάθηκε επίσης ως υπεύθυνος μηχανισμός η βλάβη αξόνων από τον αριστερό κάτω

μετωπιαίο φλοιό που περνούν μέσα από το γόνυ και το ρύγχος του μεσολοβίου. Η υπόθεση αυτή υποστηρίχτηκε από την εμφάνιση υποαιμάτωσης στην περιοχή του αριστερού μετωπιαίου φλοιού και του φλοιού του μεσολοβίου, κατά την εξέταση τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (Single Photon Emission Computed Tomography; SPECT). Εναλλακτικά, οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η συγκεκριμένη κλινική εικόνα ενδεχομένως να οφείλεται σε διακοπή των διημισφαιρικών μεσολοβιακών ινών που ενώνουν τις γλωσσικές περιοχές του αριστερού με το δεξιό ημισφαίριο, μέσω του σώματος του μεσολοβίου (Aiba et al., 2021).

Οι μεσολοβιακές συνδέσεις φαίνεται επίσης να παίζουν ρόλο και στην ανάρρωση μετά από ΑΕΕ και αφασία (Yu et al., 2018). Στη μελέτη των Yu et al. (2018) η βελτίωση των γλωσσικών ελλειμμάτων ενός ασθενή που υπέστη αριστερό ΑΕΕ, συνοδεύτηκε από αύξηση των μεσολοβιακών ινών που συνδέουν την αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα με το γόνυ του μεσολοβίου.

Μια μελέτη που επιχείρησε να διερευνήσει τη σχέση της ακεραιότητας συγκεκριμένων μεσολοβιακών συνδέσεων με την πορεία της αφασίας μετά αριστερή βλάβη, είναι αυτή των Pani et al. (2016). Οι συγγραφείς διαίρεσαν το μεσολόβιο σε 7 μοίρες βάσει των φλοιϊκών περιοχών που αυτές συνδέουν. Μέσω δεσμιδογραφίας DTI βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ της ακεραιότητας της λευκής ουσίας στη μοίρα πίσω από το γόνυ του μεσολοβίου (μέσω της οποίας συνδέονται οι δύο συμπληρωματικές κινητικές περιοχές) και τη λεκτική ροή χρόνιων αφασικών ασθενών.

4.2. Οι συνδέσεις των κάτω μετωπιαίων ελίκων και της περιοχής Broca με τη δεξιά ομόλογή της

Γνωρίζουμε πως τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω δεσμίδων λευκής ουσίας όπως ο πρόσθιος σύνδεσμος και το μεσολόβιο (Wassermann et al., 2013). Λόγω των περιορισμών στην ανατομική μελέτη της συνδεσιμότητας στον άνθρωπο δεν υπάρχουν λεπτομερείς ανατομικές μελέτες των διημισφαιρικών συνδέσεων μεταξύ συγκεκριμένων περιοχών των δύο ημισφαιρίων. Ανατομικές μελέτες της διημισφαιρικής συνδεσιμότητας υπάρχουν στα πρωτεύοντα (Pandya & Rosene, 1985; Pandya et al., 1971). Στη μελέτη των Pandya et al., (1971), μετά από πρόκληση βλάβης σε όλη την έκταση του μεσολοβίου του μακάκου (macacus mulatta) παρατηρήθηκε εκφύλιση νευρώνων σε διάφορες περιοχές της έσω και έξω επιφάνειας των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, με πυκνή παρουσία εκφυλισμένων μεσολοβιακών αξόνων στον έσω και έξω άνωμετωπιαίο φλοιό, σε περιοχές του βρεγματικού και του κροταφικού φλοιού αλλά, κυρίως, στον κάτω μετωπαίο φλοιό και την πρόσθια νήσο (Pandya et al., 1971). Επιπλέον, τροποποιώντας τη θέση της βλάβης στο μεσολόβιο, οι ερευνητές βρήκαν ότι ο προμετωπιαίος φλοιός (FD) και η προκινητική περιοχή, που εντοπίζονται πάνω και κάτω από τους κλάδους της τοξοειδούς αύλακας (arcuate sulcus) (FB, FC FCBm), δέχονται διημισφαιρικές ίνες μέσω του γόνατος του μεσολοβίου ενώ το πιο κοιλιακό μέρος του γόνατος περιέχει προβολές προς τα κοιλιακά μέρη των προμετωπιαίων και προκινητικών περιοχών (FD, FCBm).

Μετά από πρόκληση βλάβης σε περιοχές του μέσου και του κάτω μετωπιαίου φλοιού του μακάκου εντοπίστηκαν εκφυλισμένοι νευρώνες στις ομόλογες περιοχές του αντίπλευρου ημισφαιρίου του εγκεφάλου αλλά και σε γειτονικές περιοχές, μεταξύ των οποίων και οι FDy και FCBm (Pandya & Vignolo, 1971). Μετά από έγχυση Horseradish Peroxidase (HRP) σε όλο το δεξιό ημισφαίριο του πιθήκου marmoset, οι Jouandet, Garey, και Lipp (1984) βρήκαν μεσολοβιακές ίνες σχεδόν σε όλη την έκταση του φλοιού του αριστερού ημισφαιρίου (συμπεριλαμβανομένου του μετωπιαίου φλοιού). Οι μεσολοβιακοί άξονες ανήκαν σε πυραμιδικά κύτταρα που εντοπίζονταν σε όλες τις στιβάδες, με εξαίρεση την Ι, και είχαν οργάνωση αντίστοιχη της φλοιϊκής περιοχής όπου βρίσκονταν. Ωστόσο, βρέθηκαν και ζώνες χωρίς καθόλου μεσολοβιακά κύτταρα, στις οποίες περιλαμβανόταν ο πρωτοταγής οπτικός φλοιός, μέρη του σωματοαισθητικού φλοιού και ένα μικρό μέρος του έξω προμετωπιαίου φλοιού (περιοχές FD & FDy). Φαίνεται λοιπόν πως, πράγματι, οι έξω περιοχές του εγκεφάλου των πρωτευόντων, συμπεριλαμβανομένου του μετωπιαίου φλοιού, διατηρούν συνδέσεις με το ετερόπλευρο ημισφαίριο ενώ υπάρχει μια γενική συμφωνία ότι οι μεσολοβιακές προβολές προέρχονται κυρίως από τις ομόλογες περιοχές και σε μικρότερο βαθμό από γειτονικές (Hedreen & Yin, 1981; Liu et al., 2002; Pandya & Seltzer, 1986).

Στον άνθρωπο δεν είναι προφανώς εφικτή η πρόκληση βλάβης εν ζωή ούτε και η ιχνηλάτηση αξόνων μεγάλου μήκους (Mufson et al., 1990) όπως είναι οι μεσολοβιακοί άζονες (Lukas et al., 1998). Εν τούτοις οι de Lacoste et al. (1985) εντόπισαν εκφυλισμένους μεσολοβιακούς άζονες στο γόνυ και στο ρύγχος του μεσολοβίου εγκεφάλων ασθενών που είχαν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε περιοχές του κάτω μετωπιαίου φλοιού ένα χρόνο πριν τον θάνατό τους, επιβεβαιώνοντας έτσι την παρουσία τους σε αυτές τις περιοχές.

Μελέτες λειτουργικής συνδεσιμότητας με τη μέθοδο της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας (resting state fMRI) στον άνθρωπο, έχουν βρει ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ της περιοχής Broca και της ομόλογής της δεξιά (Cordes et al., 2001; Hampson et al., 2002). Τα ευρήματα αυτά, παρόλο που αποτελούν ενδείξεις

άμεσης συνδεσιμότητας, δεν μπορούν από μόνα τους να τεκμηριώσουν την ύπαρξη απευθείας σύνδεσης μεταξύ της περιοχής Broca και της ομόλογής της (Maldjian, 2001).

Σε μια προσπάθεια τεκμηρίωσης της ύπαρξης ανατομικών συνδέσεων μεταξύ ομολόγων περιοχών του φλοιού στα δύο ημισφαίρια, πολλές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη μεθοδολογία DTI προκειμένου να εντοπίσουν τις μεσολοβιακές ίνες σε ομάδες φυσιολογικών και παθολογικών πληθυσμών (Hasan et al., 2009; Huang et al., 2005; Kourtidou et al., 2013; Wilde et al., 2006). Εν τούτοις, λόγω της αδυναμίας της μεθόδου αυτής να εντοπίσει τα ακριβή σημεία έναρξης και απόληξης των ινών (Mori, 2006) αλλά πιθανόν και άλλων μεθοδολογικών δυσκολιών (βλ. Κεφάλαιο 2, Παράγραφο 2.2.1.), καμία μελέτη DTI δεν έχει εντοπίσει τις δεσμίδες λευκής ουσίας που συνδέουν απευθείας συγκεκριμένες ομόλογες περιοχές των έξω περιοχών των δύο ημισφαιρίων.

Στην Πρώτη Μελέτη του Ειδικού Μέρους προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε περαιτέρω το ζήτημα της σύνδεσης της περιοχής Broca στο αριστερό ημισφαίριο με τη δεξιά ομόλογή της με τη χρήση της μεθοδολογίας DTI.

Κεφάλαιο 5.

Οι ενδοημισφαιρικές συνδέσεις του δεξιού ημισφαιρίου

5.1. Οι «ομόλογες» συνδέσεις του δεξιού κάτω μετωπιαίου φλοιού

Όπως είδαμε, το δεξιό ημισφαίριο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γλωσσική επεξεργασία, γεγονός που φαίνεται να προκύπτει τόσο από μελέτες διατομής του μεσολοβίου (Gazzaniga, 1970; 1998) όσο και από μελέτες λειτουργικής απεικόνισης που δείχνουν τη σημασία του δεξιού ημισφαιρίου για την ακουστική κατανόηση προτάσεων και άλλων όψεων της γλωσσικής λειτουργίας (Pell, 1999; Vigneu et al., 2011; Gajardo-Vidal et al., 2018). Επίσης είδαμε ότι μετά από βλάβη, λόγω ΑΕΕ, των σημαντικών για τον λόγο αριστερών δεσμίδων, για την αντιστάθμιση των διαταραγμένων γλωσσικών λειτουργιών επιστρατεύονται, εκτός από τις άθικτες αριστερές περιοχές, και περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου (Saur et al., 2006; Zipse et al., 2012).

Ποια είναι τα νευρωνικά «κυκλώματα» τα οποία, στο δεξιό ημισφαίριο, επιφορτίζονται με τον όποιο αντισταθμιστικό ρόλο στη γλωσσική επεξεργασία; Θεωρείται ενδεχομένως δεδομένο ότι οι συνδέσεις εντός του δεξιού ημισφαιρίου είναι παρόμοιες με εκείνες εντός του αριστερού και, πιο συγκεκριμένα, ότι η δεξιά ομόλογη της περιοχής Broca αποτελεί μέρος ενός δικτύου, κατοπτρικού του αριστερού, με τις ίδιες ανατομικές συνδέσεις εντός του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Πράγματι, οι κοιλιακές και ραχιαίες δεσμίδες που συνδέουν πρόσθιες με οπίσθιες περισιλούιες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου, στο πλαίσιο της διπλής οδού για τον λόγο, έχουν εντοπιστεί και στο δεξιό ημισφαίριο, τόσο in vitro με ιστοχημικές μεθόδους (Petrides & Pandya, 2009), όσο και in vivo, με τη χρήση DTI (de Schotten et al., 2011; Catani et al., 2007; Wakana et al., 2007). Επιπλέον υπάρχουν πολλές συγκριτικές μελέτες των δεσμίδων στα δύο ημισφαίρια οι οποίες έχουν γίνει κυρίως στο πλαίσιο μελετών της ενδεχόμενης ασυμμετρίας, όλων ή κάποιων από αυτές, σε σχέση με τη δεξιοχειρία, το φύλο και άλλους παράγοντες, ταυτόχρονα όμως έχουν στηριχτεί στο δεδομένα της ύπαρξης των ίδιων δεσμίδων αλλά και των ίδιων ενδοημισφαιρικών συνδέσεων των ομόλογων περιοχών και στα δύο ημισφαίρια. Στο πλαίσιο αυτών των μελετών έχει χρησιμοποιηθεί ιδιαίτερα η τεχνική DTI η οποία έχει δώσει απαντήσεις σε ερωτήματα που ήταν δύσκολο να διερευνηθούν μόνο μέσω post mortem ανατομικών μελετών, ως προς τη θέση, την ασυμμετρία και τη διυποκειμενική μεταβλητότητα των δεσμίδων της λευκής

ουσίας (Barrick et al., 2007; Catani et al., 2007; Ciccarelli et al., 2003; Verhoeven et al., 2010; Wakana et al., 2007).

Οι περισσότερες μελέτες διημισφαιρικής ασυμμετρίας έχουν επικεντρωθεί στην τοζοειδή δεσμίδα (AF) (Büchel et al., 2004; Iwabuchi et al., 2011; Powell et al., 2006; Propper et al., 2010; Rodrigo et al., 2007; Takao et al., 2011; de Schotten et al., 2011; Vernooij et al., 2007; Wakana et al., 2007). Ωστόσο, η βιβλιογραφία σχετικά με την ασυμμετρία των δεσμίδων δεν περιορίζεται στην τοζοειδή δεσμίδα. Οι de Schotten et al. (2011) μελέτησαν με DTI 14 συνδεσμικές, προβλητικές και συνειρμικές δεσμίδες σε 40 δεξιόχειρες συμμετέχοντες. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν μια στατιστικά σημαντική αριστερόπλευρη ασυμμετρία ως προς τον όγκο και τον αριθμό των ινών της τοζοειδούς αλλά και της φλοιονωτιαίας δεσμίδας. Αντίθετα, μια στατιστικά σημαντική δεζιόπλευρη ασυμμετρία βρέθηκε όσον αφορά την κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα (IFOF) και τις μετωποβρεγματικές συνδέσεις ή – κατά τους ερευνητές αυτούς – για το πρόσθιο τμήμα της τοζοειδούς δεσμίδας. Το οποίο στις γυναίκες εμφανίζεται πιο συμμετρικό.

Οι Rodrigo et al. (2007) έδειξαν με DTI μια αριστερόπλευρη ασυμμετρία της τοξοειδούς δεσμίδας και των τμημάτων της αγκιστροειδούς δεσμίδας και της κάτω μετωποϊνικής δεσμίδας τα οποία διέρχονται κάτω από τον φλοιό της νήσου, γεγονός που οι ερευνητές ερμήνευσαν μέσω της σχέσης αυτών των αριστερών δεσμίδων με τη γλώσσα αλλά και τη δεξιοχειρία και, ως εκ τούτου, την πιθανότατα αριστερή γλωσσική επικράτηση στους συμμετέχοντες. Οι Wakana et al. (2007) μελέτησαν 11 δεσμίδες λευκής ουσίας, εστιάζοντας παράλληλα στην παραγωγή αξιόπιστων πρωτοκόλλων ανακατασκευής των δεσμίδων. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν αριστερόπλευρη ασυμμετρία των δεσμίδων με τη γλώσσα, της αγκιστροειδούς δεσμίδας, της λευκής ουσίας του προσαγωγίου, και της κάτω επιμήκους δεσμίδας.

Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και οι Catani et al. (2007) οι οποίοι, εκτός από την εγκεφαλική ασυμμετρία των περισιλούϊων δεσμίδων με τη χρήση DTI, μελέτησαν και τη σχέση της με τη νοητική επίδοση σε 50 φυσιολογικούς συμμετέχοντες. Βρήκαν μεγάλη αριστερόπλευρη πλαγίωση στις συνδέσεις μεταξύ των περιοχών Broca και Wernicke (τοξοειδής δεσμίδα) σε πάνω από τους μισούς συμμετέχοντες. Συμμετρική κατανομή
βρέθηκε μόνο στο 17,5% των συμμετεχόντων, οι οποίοι μάλιστα είχαν καλύτερη επίδοση στην ανάκληση λέξεων μέσω σημασιακής σύνδεσης. Οι γυναίκες φάνηκε να έχουν γενικά πιο συμμετρικά πρότυπα συνδέσεων. Σύμφωνα με τους συγγραφείς ο βαθμός πλαγίωσης των περισιλούϊων δεσμίδων είναι ετερογενής στον φυσιολογικό πληθυσμό και, παραδόξως, η συμμετρία αποτελεί ενδεχομένως πλεονέκτημα για συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες (Catani et al., 2007).

Αντίθετα, σε μελέτη των Szeszko et al. (2003) για τη σχέση της ασυμμετρίας των δεσμίδων λευκής ουσίας με το φύλο και τις νοητικές επιδόσεις στον μετωπιαίο λοβό γυναικών (11) και αντρών (9), οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερη ασυμμετρία των τιμών FA υπέρ του αριστερού ημισφαιρίου και αυξημένη FA στον αριστερό μετωπιαίο λοβό ενώ, μεταξύ των γυναικών, η μεγαλύτερη αριστερόπλευρη ασυμμετρία των τιμών FA του μετωπιαίου λοβού σχετιζόταν θετικά με τη λεκτική κατανόηση και τη μνημονική λειτουργία.

Ωστόσο, η σχέση μεταξύ ασυμετρίας και φύλου δεν αποτελεί σταθερό εύρημα. Σε μια μελέτη των ασυμμετριών της φαιάς και της λευκής ουσίας με DTI και Voxel-Based Morphometry (VMB) σε ένα μεγάλο δείγμα (109 υγιείς συμμετέχοντες, 21-29 ετών) βρέθηκαν πράγματι ασυμμετρίες, τόσο των δεσμίδων (μετρήσεις FA τοξοειδούς δεσμίδας, δεσμίδας του προσαγωγίου και φλοιονωτιαίας δεσμίδας) υπέρ των αριστερών, όσο και του όγκου της φαιάς ουσίας, χωρίς εντούτοις σημαντική επίδραση του φύλου στις ασυμμετρίες αυτές (Takao et al., 2011). Παρενθετικά σημειώνεται ότι οι ασυμμετρίες του όγκου της φαιάς ουσίας παρατηρήθηκαν υπέρ της δεξιάς στον μετωπιαίο φλοιό και υπέρ της αριστεράς στον ινιακό φλοιό και το κροταφικό επίπεδο (planum temporale). Το τελευταίο αυτό εύρημα συμφωνεί με μια παλιά ανατομική παρατήρηση σχετικά με την αριστερή υπεροχή της δομής αυτής (Geschwind & Galaburda, 1985), παρατήρηση στο επίκεντρο έντονων αντιπαραθέσεων (Habib et al., 1995).

Οι περισσότερες μελέτες με DTI των ασυμμετριών των δεσμίδων λευκής ουσίας τείνουν να χρησιμοποιούν τον ευρέως διαδεδομένο δείκτη FA (Catani et al., 2007; Rodrigo et al., 2007; Szeszko et al., 2003; Takao et al., 2011; Thiebaut de Schotten et al., 2011; Wakana et al., 2007). Είναι πιθανόν όμως η μεμονωμένη χρήση του δείκτη FA να μην παρέχει πλήρη εικόνα για την ασυμμετρία της λευκής ουσίας, υπόθεση που διερεύνησαν οι Iwabuchi et al. (2011) οι οποίοι, εκτός του δείκτη FA, χρησιμοποίησαν και τη μέση διαχυτότητα (mean diffusivity, MD), την αξονική διαχυτότητα (axial diffusivity, AD) και την ακτινική διαχυτότητα (radial diffusivity, RD). Ενώ μέσω των μετρήσεων της FA βρέθηκε ασυμμετρία μόνο μεταξύ των δεσμίδων του βρεγματικού (δεξιόπλευρη) και του ινιακού λοβού

(αριστερόπλευρη), οι μετρήσεις και των υπολοίπων δεικτών διάχυσης έδειξαν ασυμμετρία δεσμίδων και στους 4 λοβούς (Iwabuchi et al., 2011).

Η σχέση της ασυμμετρίας των δεσμίδων της λευκής ουσίας με την εγκεφαλική λειτουργία έχει επίσης μελετηθεί με συνδυασμό DTI και λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) (Powell et al., 2006; Propper et al., 2010; Vernooij et al., 2007). Εστιάζοντας στις δεσμίδες που σχετίζονται με τη γλώσσα, οι Powell et al. (2006), χρησιμοποίησαν βρήκαν έτσι σε 10 δεξιόχειρες πιο εκτεταμένη μετωποκροταφική συνδεσιμότητα αριστερά, καθώς οι τιμές του όγκου και της FA των δεσμίδων που συνδέουν τις περιοχές Wernicke και Broca ήταν σημαντικά υψηλότερες και, ταυτόχρονα, οι συμμετέχοντες με πιο πλαγιωμένη ενεργοποίηση στην fMRI είχαν μεγαλύτερη ασυμμετρία των μετρήσεων της FA, υπέρ των αριστερών.

Οι Propper et al. (2006) εξέτασαν τη σχέση προτίμησης χεριού (πλευρά και βαθμός), λειτουργικής πλαγίωσης της γλώσσας στις περιοχές Wernicke και Broca και δομικών μετρήσεων της τοξοειδούς δεσμίδας. Βρέθηκε επίδραση του βαθμού προτίμησης χεριού στη δομή της τοξοειδούς δεσμίδας, καθώς η συγκεκριμένη και σταθερή προτίμηση χεριού, ανεξαρτήτως πλευράς, συνδεόταν με μεγαλύτερη ασυμμετρία των τοξοειδών δεσμίδων με σαφή αριστερόπλευρη πλαγίωση (DTI). Η λειτουργική πλαγίωση της γλώσσας στην περιοχή Wernicke (fMRI) σχετιζόταν με τον όγκο της τοξοειδούς δεσμίδας μόνο στους συνεπείς αριστερόχειρες και μόνο σε άτομα που δεν είχαν δεξιά πλαγίωση της γλώσσας. Η μελέτη αυτή προτείνει ότι ο βαθμός προτίμησης χεριού είναι μια σημαντική μεταβλητή στο πλαίσιο των ασυμμετριών (Propper et al., 2006). Οι Vernooij et al. (2007) εστίασαν στη σχέση πυκνότητας των ινών της τοξοειδούς δεσμίδας και λειτουργικής ημισφαιρικής πλαγίωσης της γλώσσας, σε 20 υγιείς συμμετέχοντες εκ των οποίων 13 ήταν αριστερόχειρες. Βρέθηκε σημαντική αριστερόπλευρη ασυμμετρία της πυκνότητας των ινών της τοξοειδούς δεσμίδας ανεξάρτητα από την προτίμηση χεριού ή τη λειτουργική πλαγίωση της γλώσσας και, επομένως, το συμπέρασμα ήταν ότι η δομική ασυμμετρία της τοξοειδούς δεσμίδας δεν αντικατοπτρίζει τη λειτουργική πλαγίωση της γλώσσας.

Συνοψίζοντας, η εκτεταμένη έρευνα της ασυμμετρίας, ή μη, των δομών των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων στον άνθρωπο μέσα από πολλές μελέτες – και με ποικίλα, ενίοτε αντιφατικά, αποτελέσματα – έχει κυρίως επιβεβαιώσει την πλήρη αντιστοιχία αυτών των δομών στα δύο ημισφαίρια και την ύπαρξη των ίδιων δεσμίδων λευκής ουσίας στο δεξιό ημισφαίριο, πέραν των όποιων ειδικών ασυμμετριών που σχετίζονται με πολλούς παράγοντες.

5.2. Δομικές αλλαγές στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο μετά από αριστερό ΑΕΕ και αφασία

Οι μελέτες που διερευνούν τη συμβολή του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου στην πορεία της αφασίας μετά από ΑΕΕ στο αριστερό ημισφαίριο (βλ. **Κεφάλαιο 3**) εγείρουν το κρίσιμο ερώτημα της εμφάνισης μετά το ΑΕΕ δομικών αλλαγών σχετικών με τη γλωσσική αναδιοργάνωση – πέραν της ίδιας της βλάβης – στον εγκέφαλο των χρόνιων αφασικών ασθενών (Kasselimis & Potagas, 2015). Και, επιπλέον, περιορίζονται οι αλλαγές αυτές στις γλωσσικές περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου ή αφορούν και δομές του δεξιού ημισφαιρίου;

5.2.1. Η φαιά ουσία

Ορισμένες μελέτες αναφέρουν αύξηση της φαιάς ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου χρόνιων αφασικών ασθενών, οι οποίες σχετίζονται με καλύτερες γλωσσικές επιδόσεις: οι Lukic et al. (2017) σύγκριναν τον όγκο της φαιάς ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου αφασικών ασθενών και υγιών συμμετεχόντων και εξέτασαν τη σχέση του με γλωσσικές λειτουργίες, όπως η κατανόηση και η παραγωγή γραπτών και προφορικών λέξεων και προτάσεων. Αφενός ο όγκος της φαιάς ουσίας της δεξιάς συμπληρωματικής κινητικής περιοχής ήταν μειωμένος συγκριτικά με τους υγιείς συμμετέχοντες, αφετέρου όμως, μεγαλύτερος όγκος φαιάς ουσίας της μέσης κροταφικής έλικας και της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής του δεξιού ημισφαιρίου των ασθενών συνδεόταν με καλύτερη γλωσσική κατανόηση και γλωσσική παραγωγή, αντίστοιχα. Οι Xing et al. (2016), με σκοπό να καθορίσουν κατά πόσον ο όγκος της φαιάς ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου συμβάλλει ανεξάρτητα στην έκβαση της χρόνιας αφασίας μετά από αριστερό ΑΕΕ, χρησιμοποίησαν συνδυασμό χαρτογράφησης της σχέσης βλάβης-συμπτωμάτων (lesion-symptom mapping) και μορφομετρίας ογκοστοιχείων (voxelbased morphometry, VBM) σε 32 αφασικούς ασθενείς. Βρήκαν ότι οι δεξιές κροταφοβρεγματικές περιοχές σχετίζονται θετικά με τον αυθόρμητο λόγο, την κατονομασία και την ικανότητα επανάληψης στους αφασικούς ασθενείς αλλά, επιπλέον, ότι ο όγκος της φαιάς ουσίας των περιοχών αυτών ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι οι δεξιές οπίσθιες περιοχές του φλοιού του δεξιού ημισφαιρίου (ομόλογες της αριστεράς ραχιαίας οδού) συμβάλλουν ανεξάρτητα στις ικανότητες γλωσσικής παραγωγής των χρόνιων αφασικών ασθενών αλλά και ότι η φαιά ουσία αυτών των περιοχών παρουσιάζει αύξηση του όγκου της μετά από αριστερό ΑΕΕ και αφασία (Xing et al., 2016).

5.2.2. Η λευκή ουσία

Σε 13 ασθενείς μετά από αριστερό ΑΕΕ η κλασματική ανισοτροπία (FA) της αριστερής άνω επιμήκους (SLF) και της τοξοειδούς δεσμίδας (AF) σχετίστηκε με τη λεκτική επανάληψη αλλά δεν βρέθηκε συσχέτιση της FA των ομόλογων δεξιών δεσμίδων και της γλωσσικής επίδοσης (Breier et al., 2008). Καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ της FA της συνολικής δεξιάς λευκής ουσίας ή της FA της δεξιάς AF και της γλωσσικής επίδοσης αφασικών ατόμων σε μια άλλη μελέτη (Geva et al., 2015), ούτε βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά της FA του δεξιού ημισφαιρίου μεταξύ αφασικών και υγιών.

Άλλες μελέτες καταλήγουν σε διαφορετικά συμπεράσματα: σε 6 χρόνιους ασθενείς με αφασία Broca βρέθηκε αύξηση του αριθμού των ινών και του όγκου της δεξιάς τοξοειδούς δεσμίδας μετά από θεραπεία μελωδικού επιτονισμού (melodic intonation therapy) (Schlaug et al., 2009). Σε μια έφηβη με μεγάλη αριστερή βλάβη και σοβαρή μη ρέουσα αφασία, η βελτίωση σε διάφορα γλωσσικά έργα υπό εντατική ίδιου τύπου λογοθεραπεία συνοδεύτηκε από αύξηση στην ενεργοποίηση του δεξιού ημισφαιρίου αλλά και από δομικές αλλαγές του, με αύξηση του όγκου της δεξιάς τοξοειδούς και αγκιστροειδούς δεσμίδας (Zipse et al., 2012). Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη αφασικών ασθενών με μη ρέουσα αφασία, επίσης μετά θεραπεία μελωδικού επιτονισμού, παρατηρήθηκε μείωση της FA της δεξιάς λευκής ουσίας της κάτω μετωπιαίας έλικας, της οπίσθιας άνω κροταφικής έλικας και του δεξιού οπίσθιου προσαγωγίου. Παραδόξως όμως, η μείωση της FA της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας σχετιζόταν θετικά με τη βελτίωση της λεκτικής παραγωγής (Wan et al., 2014). Σε μια μελέτη των τμημάτων της τοξοειδούς δεσμίδας των δύο ημισφαιρίων σε 16 αφασικούς ασθενείς, οι οποίοι εξετάστηκαν στην οξεία φάση και 6 μήνες μετά το ΑΕΕ, ως μοναδικός ανεξάρτητος παράγων της διαχρονικότητας της βαρύτητας της αφασίας βρέθηκε το μέγεθος της βλάβης του αριστερού ημισφαιρίου. Ωστόσο, βρέθηκε επιπλέον ότι ο όγκος του μακρού τμήματος της δεξιάς τοξοειδούς δεσμίδας ήταν προβλεπτικός παράγοντας για τη βαρύτητα της αφασίας (Forkel et al., 2014).

Οι Pani et al. (2016) μελέτησαν τη συμβολή στη λεκτική ροή αφασικών ασθενών σε χρόνια φάση των δεξιών δεσμίδων, των ομόλογων με τις αριστερές σχετιζόμενες με τον λόγο, σε συνδυασμό με τις διημισφαιρικές συνδέσεις. Βρήκαν ότι οι τιμές FA της λευκής ουσίας κάτω από τον δεξιό μέσο κροταφικό φλοιό, της προκεντρικής έλικας και της μετωπιαίας καλύπτρας μπορούν να προβλέψουν τη λεκτική ροή των ασθενών, αντίθετα από 77

τις τιμές FA του άνω βρεγματικού λοβού και της τριγωνικής μοίρας της κάτω μετωπιαίας έλικας. Ο συνδυασμός των τιμών FA των σημαντικών περιοχών του δεξιού ημισφαιρίου με τη βλάβη της αριστερής τοξοειδούς δεσμίδας – η οποία έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός βιοδείκτης για τη λεκτική ροή – παρείχε το καλύτερο μοντέλο πρόβλεψης της λεκτικής ροής. Επιπλέον, με τη λεκτική ροή συνδέονταν οι τιμές FA των μεσολοβιακών ινών που συνδέουν την αριστερή και τη δεξιά συμπληρωματική κινητική περιοχή. Οι τιμές FA της δεξιάς καλυπτρικής μοίρας και της δεξιάς προκεντρικής έλικας ήταν υψηλότερες στους ασθενείς. Αντίθετα, η FA ολόκληρου του μεσολοβίου και, ιδιαίτερα, της περιοχής του που περιέχει τις ίνες μεταξύ των δύο συμπληρωματικών κινητικών περιοχών, ήταν σημαντικά χαμηλότερες από της ομάδας ελέγχου. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά, περιοχές της λευκής ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου παίζουν ρόλο στη γλωσσική ανάκαμψη μετά αριστερό ΑΕΕ αλλά μπορούν να ερμηνευτούν είτε μέσω προνοσηρής ανατομικής ποικιλίας, η οποία αποτελεί ενδεχομένως ευνοϊκή συνθήκη για την ανάκαμψη, είτε μέσω επανατροποποίησης (remodeling) μετά το AEE. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν την υπόθεση της αναδιοργάνωσης της λευκής ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου μετά το ΑΕΕ, βασιζόμενοι στον συνδυασμό των παρατηρούμενων διαφορών μεταξύ των ομάδων στις τιμές FA της δεξιάς προκεντρικής έλικας και της μετωπιαίας καλύπτρας και της έλλειψης διαφορών στις τιμές FA του δεξιού μέσου κροταφικού λοβού, της μετωπιαίας καλυπτρικής μοίρας και του άνω βρεγματικού λοβού, θεωρώντας αυτή την «επανατροποποίηση» των δεξιών νευρωνικών δικτύων μετά από αριστερό ΑΕΕ ως ευεργετικό και όχι δυσπροσαρμοστικό μηχανισμό ή επιφαινόμενο (Pani et al., 2016).

Οι παραπάνω μελέτες της λευκής ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου χρησιμοποίησαν μετρήσεις DTI, όπως ο όγκος, ο αριθμός των ινών ή η FA των *ραχιαίων* δεσμίδων, αναζητώντας τις δεξιές δεσμίδες βάσει ενός πρωτοκόλλου ανακατασκευής που έχει περιγραφεί από τους Catani et al. (2005) το οποίο, επιπλέον, δεν διαχωρίζει επαρκώς τις διάφορες δεσμίδες που συνιστούν τη ραχιαία οδό, δηλαδή τις AF, SLFII και SLFIII. Ωστόσο, είναι πλέον κοινώς αποδεκτό ότι η γλωσσική επεξεργασία δεν εξαρτάται μόνο από το κλασσικό αριστερό ραχιαίο δίκτυο που αποτελείται από την AF (που συνδέει την οπίσθια κροταφική περιοχή με την περιοχή Broca) και τον δεύτερο και τρίτο κλάδο της SLF – που συνδέουν τη γωνιώδη έλικα με την περιοχή BA45 (SLFII), και την υπερχείλιο έλικα με την περιοχή BA45 (SLFII), και την υπερχείλιο έλικα με την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον κάτω μετωπιαίο φλοιο (περιοχή Broca) και τις πρόσθιες και

μέσες κροταφικές περιοχές που επεξεργάζονται σημασιακές πληροφορίες, μέσω της κροταφομετωπιαίας δεσμίδας της εξώτατης κάψας (temporo-frontal extreme capsule fasciculus, TFexcF) αλλά και άλλων δεσμίδων, όπως η κάτω επιμήκης (inferior longitudinal fasciculis, ILF) και η μέση επιμήκης δεσμίδα (middle longitudinal fasciculus, MdLF).

Στη δεύτερη μελέτη του Ειδικού Μέρους της παρούσας διατριβής διερευνήθηκαν σε ασθενείς με βλάβες του αριστερού ημισφαιρίου και αφασία οι δεσμίδες λευκής ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου οι οποίες είναι ομόλογες, αντιστοιχούν δηλαδή ανατομικά στις δεσμίδες που στο αριστερό ημισφαίριο σχηματίζουν τις δύο οδούς για τη γλώσσα – ραχιαία αλλά και κοιλιακή – σε μια προσπάθεια τεκμηρίωσης της συμβολής των πιθανών διαφορών ή αλλαγών τους στην πορεία της αφασίας, ανάλογα και με τον βαθμό καταστροφής των δεσμίδων των δύο αυτών οδών στο αριστερό ημισφαίριο.

Κεφάλαιο 6.

Οι ενδοημισφαιρικές συνδέσεις των πεδίων της περιοχής Broca

Θεωρούμε σήμερα ότι η «νόηση» και η «συμπεριφορά» εξυπηρετούνται από ευρέως κατανεμημένα νευρωνικά δίκτυα που επιτρέπουν τη γρήγορη, παράλληλη επεξεργασία δεδομένων (Mesulam, 1990). Σύνθετες λειτουργίες, όπως η προσοχή, η μνήμη και η γλώσσα, εξυπηρετούνται από σύνθετα νευρωνικά συστήματα, επιτρέποντας την ανάδυση σχέσεων εγκεφάλου-συμπεριφοράς που είναι, ταυτοχρόνως, εντοπισμένες και κατανεμημένες.

6.1. Το κλασσικό μοντέλο για τον λόγο

Η παραπάνω ιδέα κάνει την εμφάνισή της ήδη στο τέλος του 19^{ου} αιώνα, με τον Wernicke ο οποίος θεωρεί ότι η επεξεργασία του λόγου διαμεσολαβείται από δύο συστήματα, ένα εννοιολογικό και ένα κινητικό-αρθρωτικό (Wernicke, 1874/1969).

Ωστόσο, το «κλασσικό μοντέλο» για τη νευροβιολογική βάση της γλώσσας, το «standard model των Geschwind-Wernicke», διατυπωμένο από τη σχολή της Bοστώνης υπό τον Geschwind, μέσα από μια παρερμηνεία των απόψεων του Wernicke (Weiller et al., 2011 [How the ventral pathway got lost – And what its recovery might mean, Weiller C, Bormann T, Saur D, Musso M, Rijntjes M, Brain & Language 118 (2011) 29–39]), υποστηρίζει ότι στο κυρίαρχο για τον λόγο ημισφαίριο (συνήθως το αριστερό) η γλωσσική λειτουργία διαμεσολαβείται από μία ραχιαία οπίσθια κροταφική περιοχή (περιοχή Wernicke), βλάβη της οποίας οδηγεί σε διαταραχή κατανόησης, καθώς και τις συνδέσεις της με την περιοχή Broca στο οπίσθιο μέρος της κάτω μετωπιαίας έλικας, βλάβη της οποίας οδηγεί σε διαταραγμένη κατανόηση. Στο μοντέλο αυτό, η κύρια οδός για τον λόγο είναι μία, ραχιαία, και οι συνδέσεις αυτές αποτελούνται από την τοξοειδή δεσμίδα (Geschwind, 1970).

6.2. Ο καινούργιος ρόλος του πρόσθιου κροταφικού λοβού στη γλωσσική επεξεργασία

Στο κλασσικό αυτό μοντέλο η ραχιαία οπίσθια κροταφική περιοχή του φλοιού εμπλέκεται στην γλωσσική κατανόηση (περιοχή Wernicke) αλλά η πρόσθια προς ενδιάμεση κροταφική φλοιϊκή περιοχή δεν περιλαμβάνεται στη συζήτηση για τη γλωσσική επεξεργασία (Geschwind, 1970). Πιο πρόσφατες έρευνες, ωστόσο, επισημαίνουν ότι και η έξω επιφάνεια του πρόσθιου κροταφικού λοβού (anterior temporal lobe, ATL), δηλαδή ο φλοιός που βρίσκεται πρόσθια της κλασσικής οπίσθιας ραχιαίας κροταφικής περιοχής (περιοχή Wernicke), θα πρέπει επίσης να θεωρείται μέρος του γλωσσικού συστήματος στο κυρίαρχο για τον λόγο αριστερό ημισφαίριο (Patterson et al., 2007; Schwatrz et al., 2009; Mesulam et al., 2015). Η ακριβής συνεισφορά της αριστερής πρόσθιας κροταφικής περιοχής στη γλωσσική λειτουργία είναι αντικείμενο συζητήσεων. Σύμφωνα με τους Patterson et al. (2007), ο αριστερός ATL μαζί με τη δεξιά ομόλογή του περιοχή, συνιστούν έναν σημασιακό κόμβο πρόσδεσης σημασιακών ιδιοτήτων στις λέξεις. Παρόλο που αυτό γίνεται πλέον εμφανές σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικες διαταραχές, όπως η σημασιακή άνοια (Hodges et al., 1992) και η πρωτογενής προϊούσα αφασία (Gorno-Tempini, 2011; Mesulam, 2013; Mesulam et al., 2015), τα αποτελέσματα μελετών των μονόπλευρων βλαβών του αριστερού πρόσθιου κροταφικού λοβού εμφανίζονται αντικρουόμενα. Οι Lambon-Ralph et al. (2010) δεν επιβεβαίωσαν κλινικά σημαντικές δυσκολίες σε σημασιακά έργα σε ασθενείς με βλάβη του αριστερού πρόσθιου κροταφικού λοβού ενώ στη μελέτη των Tsapkini et al. (2011) η μονόπλευρη βλάβη του αριστερού πρόσθιου κροταφικού λοβού δεν σχετίστηκε με σημαντικές διαταραχές στη χαρτογράφηση ήχου-εννοιών σε ασθενείς με ΑΕΕ κατά την οξεία φάση (Tsapkini et al., 2011). Ωστόσο, μια μελέτη ενός ασθενή με εκτομή του αριστερού πρόσθιου κροταφικού λοβού έδειξε, ως μοναδικό έλλειμμα, μια διαταραχή στην ανάκληση των λέξεων (Bi et al., 2011). Επιπλέον, μια μελέτη μεγάλης ομάδας αφασικών ασθενών συσχέτισε τις βλάβες της πρόσθιας μέσης κροταφικής έλικας με την παραγωγή σημασιακών λαθών, αποδίδοντας έναν εξειδικευμένο και απαραίτητο ρόλο του αριστερού πρόσθιου κροταφικού λοβού και, κυρίως, της μέσης κροταφικής έλικας στην χαρτογράφηση των εννοιών σε λέξεις (Schwartz et al., 2009). Επίσης, και στο πλαίσιο της πρωτογενούς προϊούσας αφασίας, βρέθηκε μια σημαντική σχέση ανάμεσα στη σοβαρή διαταραχή κατανόησης των λέξεων και την, ετερόπλευρη, ατροφία του αριστερού πρόσθιου κροταφικού λοβού (Mesulam et al., 2015).

6.3. Η σύνδεση του πρόσθιου κροταφικού λοβού με την κάτω μετωπιαια έλικα: η κροταφομετωπιαία δεσμίδα της εξωτάτης κάψας

Ανατομικές μελέτες έχουν δείξει πως τα πρόσθια έως ενδιάμεσα μέρη της άνω και της μέσης κροταφικής έλικας συνδέονται με τον μετωπιαίο φλοιό μέσω της κροταφομετωπιαίας δεσμίδας της εξωτάτης κάψας (temporo-frontal extreme capsule fasciculus, TFexcF) η οποία, είναι μια διακριτή δεσμίδα λευκής ουσίας που ακολουθεί την εξώτατη κάψα (Frey et al., 2008, 2014; Petrides & Pandya, 2009; Kelly et al., 2010; Petrides, 2014). Αυτή η σύνδεση αφορά διάφορες προμετωπιαίες περιοχές του φλοιού αλλά στην κάτω μετωπιαία έλικα (περιοχή Broca) αφορά κυρίως την τριγωνική μοίρα της, όπου βρίσκεται το κυτταροαρχιτεκτονικό πεδίο BA45 (Frey et al., 2008; Kelly et al., 2010; Petrides, 2010). Η

TFexcF συνδέει μονοσυναπτικά και αμφίδρομα τον πρόσθιο-ενδιάμεσο έξω κροταφικό φλοιό με έξω μετωπιαίες περιοχές και δεν πρέπει να συγχέεται με την αγκιστροειδή δεσμίδα (uncinate fasciculus, UF), η οποία συνδέει τον κροταφικό πόλο και γειτονικές περιοχές του πρόσθιου έσω κροταφικού λοβού (π.χ. αμυγδαλή, ενδορρινικός φλοιός, κ.λπ.) με κογχομετωπιαίες και έσω κοιλιακές περιοχές του μετωπιαίου λοβού (Frey et al., 2008; Kelly et al., 2010; Petrides, 2014). Επίσης, η TFexcF δεν πρέπει να συγχέεται με την αποκαλούμενη κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα (inferior fronto-occipital fasciculus, IFOF) η οποία αποτελείται από επιμέρους δεσμίδες (Hau et al., 2016) και συνιστά μια οδό αξόνων που συνδέουν τον ινιακό φλοιό με περιοχές του οπίσθιου κάτω κροταφικού φλοιού και, στη συνέχεια, με τον πρόσθιο κροταφικό φλοιό, συμπεριλαμβανομένης και μιας μονοσυναπτική δεσμίδα TFexcF που, όπως είπαμε, συνδέει απευθείας τον πρόσθιο προς ενδιάμεσο κροταφικό φλοιό με τωνθασμένα, συμπεριλαμβάνεται στις

TFexcF που, όπως είπαμε, συνδέει απευθείας τον πρόσθιο προς ενδιάμεσο κροταφικό φλοιό με τον έξω μετωπιαίο φλοιό, συχνά, αν και λανθασμένα, συμπεριλαμβάνεται στις ανακατασκευές της δεσμίδας IFOF, η οποία αποτελεί ένα σύνολο επιμέρους δεσμίδων. Για να αποφεύγεται ακριβώς η σύγχυση με την ασαφώς προσδιοριζόμενη δεσμίδα IFOF, η δεσμίδα TFexcF αναφέρεται ως «κροταφομετωπιαία δεσμίδα της εξωτάτης καψας». Η αποφυγή αυτής της σύγχυσης ορολογίας δεν είναι σημαντική μόνο για λόγους ανατομικής ακρίβειας αλλά και διότι, μέσω της δεσμίδας IFOF, αποδίδονται λανθασμένα κροταφομετωπιαίες αλληλεπιδράσεις, σχετιζόμενες με τη σημασιακή επεξεργασία, σε οπτικές ινιομετωπιαίες αλληλεπιδράσεις,. Με άλλα λόγια, πολλές από τις θεωρούμενες συνεισφορές της IFOF στη γλωσσική επεξεργασία είναι αποτέλεσμα του ανακριβούς ορισμού των δεσμίδων λευκής ουσίας που οδηγούν σε σύγχυση της οδού αυτής με τις μονοσυναπτικές ίνες που συνδέουν απευθείας τον κροταφικό με τον μετωπιαίο φλοιό, οι οποίες συνιστούν την TFexcF (Frey et al., 2008; Petrides & Pandya, 2009; Kelly et al., 2010; Petrides, 2014; Frey et al., 2014). Σημειώνεται ακόμη, ότι από την κάτω ινιακή περιοχή του φλοιού εκκινούν μια σειρά από βραχείες φλοιοφλοιϊκές συνδέσεις που μεταφέρουν οπτικές πληροφορίες προς τον κάτω κροταφικό φλοιό, μέσω της κάτω επιμήκους δεσμίδας (inferior longitudinal fasciculus, ILF).

Συνοψίζοντας, η πρόσθια προς ενδιάμεση έξω φλοιϊκή περιοχή διαθέτει μια διακριτή, άμεση, μονοσυναπτική οδό (την TFexcF) που τη συνδέει με ένα συγκεκριμένο τμήμα της περιοχής Broca στον κάτω μετωπιαίο λοβό, την τριγωνική μοίρα, όπου βρίσκεται το πεδίο BA45 (Frey et al., 2008; Petrides & Pandya, 2009; Kelly et al., 2010; Petrides, 2014; Frey et al., 2014). Αυτό το πρόσθιο κροταφικό δίκτυο, που συνιστά η διακριτή, άμεση, σύνδεση με την τριγωνική μοίρα (πεδίο BA45) στην κάτω μετωπιαία έλικα, αποτελεί το «σύστημα-κλειδί» του κοιλιακού δικτύου για τη γλώσσα το οποίο, μαζί με το κλασσικό ραχιαίο δίκτυο που περιλαμβάνει τις συνδέσεις του ραχιαίου οπίσθιου κροταφικού φλοιού και του γειτονικού κάτω βρεγματικού λοβίου με άλλες περιοχές της κάτω μετωπιαίας έλικας, συνιστά τη «διπλή οδό για τη γλώσσα» (Hickok & Poeppel, 2004; Saur et al., 2008; Friederici & Gierhan, 2013).

6.4. Το μοντέλο της διπλής οδού για τη γλώσσα

Ο πρόσθιος κροταφικός λοβός και ο ρόλος του στη γλωσσική επεξεργασία συμπεριλήφθηκε στην πρώτη συστηματική προσπάθεια ανάπτυξης ενός μοντέλου διπλής οδού από τους Hickok & Poeppel (2004). Το μοντέλο αυτό ερμηνεύει τη γλωσσική λειτουργία βάσει δύο συστημάτων, ενός αισθητηριακού-σημασιακού και ενός αισθητηριακού-κινητικού. Σύμφωνα με αυτό τα πρώιμα φλοιϊκά στάδια της γλωσσικής αντίληψης περιλαμβάνουν τα ακουστικά πεδία των άνω κροταφικών ελίκων αμφοτερόπλευρα. Το φλοιϊκό σύστημα επεξεργασίας χωρίζεται κατόπιν σε δύο οδούς επεξεργασίας, μία ραχιαία (που εμπλέκεται στη χαρτογράφηση ήχου-άρθρωσης) και μία κοιλιακή (που εμπλέκεται στη χαρτογράφηση ήχουέννοιας).

Η ραχιαία οδός – η οποία, όπως υποθέτουν οι Hickok & Poeppel, έχει ισχυρή αριστερόπλευρη πλαγίωση – εκτείνεται ραχιαία και οπίσθια, προς τον βρεγματικό λοβό, με την περιοχή γύρω από το οπίσθιο τμήμα της πλάγιας σχισμής, στα σύνορα ανάμεσα στον κροταφικό και τον βρεγματικό φλοιό, να κατέχει σημαντικό ρόλο. Στο πλαίσιο του μοντέλου, η ραχιαία οδός υποστηρίζει τον συντονισμό, τη μετατροπή και τη χαρτογράφηση ανάμεσα στις ακουστικές και τις κινητικές αναπαραστάσεις της ομιλίας. Η κοιλιακή οδός εκτείνεται κοιλιακά και έξω και περιλαμβάνει περιοχές εντός της άνω, της μέσης και της κάτω, ενδιάμεσης κροταφικής έλικας. Οι περιοχές αυτές, πάντοτε κατά τους Hickok & Poeppel, εξυπηρετούν τη διασύνδεση ανάμεσα στις ακουστικές αναπαραστάσεις, στον ενδιάμεσο έξω κροταφικό φλοιό. Έτσι, η κοιλιακή οδός διαμεσολαβεί πιθανώς τη σχέση ανάμεσα στον ήχο και την έννοια, τόσο στο πλαίσιο της αντίληψης όσο και της παραγωγής (Hickok & Poeppel, 2004).

Οι Saur et al. (2008) αποπειράθηκαν να επιβεβαιώσουν ανατομικά το μοντέλο των Hickok & Poeppel (2004) αναζητώντας τις δεσμίδες που συνιστούν την κοιλιακή και τη ραχιαία οδό, με την ταυτόχρονη χρήση απεικόνισης (συνδυασμού fMRI και DTI) και δύο γλωσσικών δοκιμασιών που θεωρητικά αναφέρονται στις δύο οδούς: μιας δοκιμασίας υπολεξικής επανάληψης, η οποία υποθετικά εξυπηρετείται από τη ραχιαία οδό που συνδέει τις προμετωπιαίες περιοχές με τον οπίσθιο άνω κροταφικό λοβό, μέσω της τοξοειδούς δεσμίδας (AF), και με τον παραπλήσιο βρεγματικό φλοιό, μέσω της άνω επιμήκους δεσμίδας (SLF), και μιας δοκιμασίας γλωσσικής κατανόησης, η οποία θεωρητικά διαμεσολαβείται από την κοιλιακή οδό, που συνδέει τον πρόσθιο προς ενδιάμεσο κροταφικό φλοιό με τον κάτω έξω προμετωπιαίο φλοιό, μέσω της εξωτάτης κάψας (EmC). Οι περιοχές που ενεργοποιήθηκαν στην fMRI κατά τις δοκιμασίες αυτές χρησιμοποιήθηκαν ως περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) για την ανακατασκευή των δεσμίδων της κοιλιακής και της ραχιαίας οδού και επιβεβαίωσαν έτσι την υπόθεση ότι η ραχιαία οδός σχετίζεται με τη χαρτογράφηση ήχου-άρθρωσης ενώ η κοιλιακή οδός διαμεσολαβεί τη σύνδεση ήχου-εννοιών.

Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα πάντοτε με το μοντέλο της διπλής οδού για τον λόγο, η οπίσθια άνω κροταφική περιοχή του φλοιού παρέχει ακουστικές πληροφορίες μέσω της τοξοειδούς δεσμίδας (AF), η υπερχείλιος έλικα του κάτω βρεγματικού λοβίου παρέχει στοματοπροσωπικές αισθητηριακές πληροφορίες μέσω του τρίτου κλάδου της άνω επιμήκους δεσμίδας (SLFIII) και, τέλος, η γωνιώδης έλικα παρέχει οπτικοχωρικές πληροφορίες μέσω του δεύτερου κλάδου της άνω επιμήκους δεσμίδας (SLFII). Οι δεσμίδες αυτές συνιστούν τη ραχιαία γλωσσική οδό (Price, 2000; Hickok and Poeppel, 2004; Saur et al., 2008). Από την άλλη μεριά, η πρόσβαση στην έννοια των λέξεων και η σημασιακή επεξεργασία τους έχει εν γένει σχετισθεί με περιοχές που περιλαμβάνουν τον πρόσθιο προς ενδιάμεσο έξω κροταφικό φλοιό (Price, 2000; Indefrey and Levelt, 2004; Patterson et al., 2007; Schwartz et al., 2009). Το «σημασιακό» αυτό δίκτυο αλληλεπιδρά με τον κάτω μετωπιαίο φλοιό και, κυρίως, με την περιοχή BA45, μέσω της προαναφερθείσας κροταφομετωπιαίας δεσμίδας της εξωτάτης κάψας (Price, 2000; Indefrey and Levelt, 2004; Patterson et al., 2007; Schwartz et al., 2009). Η TFexcF, μαζί με άλλες δεσμίδες, όπως η κάτω επιμήκης δεσμίδα (ILF), η μέση επιμήκης δεσμίδα (MdLF) (Saur et al., 2008) και, κατά άλλους συγγραφείς, η κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα (IFOF) και η αγκιστροειδής δεσμίδα (UF) (Hau et al. 2016; Sarubbo et al., 2020) συνιστούν την κοιλιακή γλωσσική οδό.

6.5. Οι δεσμίδες που συνδέουν τα πεδία της περιοχής Broca με άλλες περιοχές του αριστερού ημισφαιρίου

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τα τελευταία χρόνια με DTI τις δεσμίδες λευκής ουσίας του αριστερού ημισφαιρίου που υποστηρίζουν τη λειτουργία της γλώσσας σε υγιείς πληθυσμούς (Bohsali et al., 2015; Ford et al., 2010; Frey et al., 2008; Makris & Pandya,

2009; Saur et al., 2008). Ωστόσο, η μελέτη του ρόλου των «γλωσσικών» αυτών δεσμίδων σε αφασικούς ασθενείς παραμένει περιορισμένη, καθώς έχει κυρίως εστιαστεί στις ραχιαίες δεσμίδες, δηλαδή τους κλάδους ΙΙ και ΙΙΙ της άνω επιμήκους δεσμίδας και, κυρίως, την τοξοειδή δεσμίδα (Jang, 2013). Η σημασία της τοξοειδούς δεσμίδας για τη βαρύτητα της αφασίας υπογραμμίζεται, για παράδειγμα, από τη μελέτη ενός βαριά αφασικού ασθενή, χωρίς βλάβη στις περιοχές Broca και Wernicke αλλά με μερική βλάβη της τοξοειδούς δεσμίδας η οποία είχε μειωμένες τιμές κλασματικής ανισοτροπίας (FA) συγκριτικά με τη δεξιά ομόλογή της (Yamada et al., 2007). Σε μια μελέτη των τιμών της FA της αριστερής και της δεξιάς τοξοειδούς, της άνω επιμήκους και της αγκιστροειδούς δεσμίδας 20 χρόνιων αφασικών ασθενών, οι τιμές της FA βρέθηκαν μειωμένες στην αριστερή τοξοειδή και στην άνω επιμήκη δεσμίδα και σχετίζονταν με μειωμένη ικανότητα επανάληψης αλλά και κατανόησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη αυτή δεν προέκυψαν ευρήματα για τις αντίστοιχες δεσμίδες του δεξιού ημισφαιρίου (Breier et al., 2008). Σε άλλες μελέτες, οι χαμηλότερες τιμές FA της τοξοειδούς και της άνω επιμήκους δεσμίδας επίσης σχετίζονταν με βαρύτερη αφασία (Breier et al., 2011; Kim et al., 2011), επιβεβαιώνοντας έτσι γενικά ότι βλάβες της λευκής ουσίας συμβάλλουν στις διαταραχές του λόγου (Kummerer et al., 2013). Πιο αναλυτικά, στη μελέτη DTI της αριστερής τοξοειδούς δεσμίδας των Kim et al. (2011), σε 5 ασθενείς με βλάβη λόγω ΑΕΕ στον αριστερό ακτινωτό στέφανο και τα βασικά γάγγλια, βρέθηκε ένας ασθενής με ήπια δυσαρθρία και φυσιολογικές τιμές – άρα ακεραιότητα – της δεσμίδας, ένας ασθενής με αφασία αγωγής με μερική βλάβη της δεσμίδας, δύο ασθενείς με αφασία Broca αλλά χωρίς βλάβη στην περιοχή Broca με βλάβη επίσης της δεσμίδας και, τέλος, ένας ασθενής με ολική αφασία στον οποίο η ανακατασκευή της τοξοειδούς δεσμίδας δεν ήταν εφικτή.

Η δεσμιδογραφία της αριστερής τοξοειδούς δεσμίδας μπορεί ακόμη και να προβλέψει την πορεία της αφασίας, σύμφωνα τουλάχιστον με τους Hosomi et al. (2009) οι οποίοι μελέτησαν με DTI 13 ασθενείς με έμφρακτο στην περιοχή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μέσα σε 48 ώρες από το AEE και βρήκαν ότι η απώλεια της αριστερόπλευρης ασυμμετρίας του αριθμού των ινών της τοξοειδούς δεσμίδας, ανεξάρτητα από τις τιμές FA, προέβλεπε την παρουσία αφασίας κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Επίσης, οι Kim & Jang (2013), με μια μελέτη DTI 25 ασθενών με AEE και αφασία, έδειξαν ότι οι ασθενείς με ανακατασκευάσιμη τοξοειδή δεσμίδα είχαν καλύτερη έκβαση της αφασίας από εκείνους που είχαν μη ανακατασκευάσιμη τοξοειδή δεσμίδα. Τέλος, οι Marchina et al. (2011), με μετρήσεις του όγκου της τοξοειδούς δεσμίδας, της δεσμίδας της εξώτατης κάψας και της αγκιστροειδούς δεσμίδας σε 30 ασθενείς με ΑΕΕ της περιοχής της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, τουλάχιστον 11 μήνες μετά, βρήκαν ότι η βλάβη της τοξοειδούς δεσμίδας μπορεί να προβλέψει τη γλωσσική λειτουργία, ως προς τη μετάδοση πληροφοριών και την αποτελεσματικότητα του λόγου και της κατονομασίας, ανεξάρτητα από βλάβες στην εξώτατη κάψα ή την αγκιστροειδή δεσμίδα. Ανάλογα αποτελέσματα σχετικά με τη σημασία της τοξοειδούς δεσμίδας για την πορεία της αφασίας μετά αριστερό ΑΕΕ προκύπτουν και από μελέτες λογοθεραπευτικής παρέμβασης, όπως αυτή των Breier et al. (2011) οι οποίοι χρησιμοποίησαν την Constraint Induced Language Therapy σε έναν ασθενή με βλάβη στην περιοχή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και χρόνια αφασία και βρήκαν αυξημένη τιμή FA στην τοξοειδή δεσμίδα μόλις 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τον ρόλο της κοιλιακής γλωσσικής οδού σε αφασικούς ασθενείς. Ο βαθμός ακεραιότητας της αγκιστροειδούς δεσμίδας δεν βρέθηκε να σχετίζεται με κανέναν από τους δείκτες γλωσσικής λειτουργίας που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη των Breier et al. (2008). Αντιθέτως, η δεσμίδα της εξωτάτης κάψας σχετίστηκε με σημασιακές δυσκολίες στις μελέτες των Shinoura et al. (2013) και των Rohleiser & Stamatakis (2011).

Παρουσιάζονται συνολικά στη συνέχεια τα αποτελέσματα των πιο πρόσφατων μελετών του ρόλου των δεσμίδων της ραχιαίας και της κοιλιακής οδού για τον λόγο σε σχέση πάντοτε με τη σύνδεσή τους με τα επιμέρους πεδία της περιοχής Broca:

Η τοξοειδής δεσμίδα (AF) θεωρείται ότι παρέχει ακουστικές πληροφορίες από τον οπίσθιο άνω κροταφικό φλοιό στον κάτω μετωπιαίο φλοιό και, κυρίως, στο πεδίο BA44. Έχει σχετιστεί με την ικανότητα επανάληψης και, γενικότερα, με τη φωνολογία ενώ η βλάβη της έχει σχετιστεί κυρίως με την παρουσία αφασίας αγωγής (Breier et al., 2008; Saur et al., 2008; Shinoura et al., 2013) αλλά, πέραν των διαταραχών επανάληψης, ορισμένες μελέτες (Breier et al., 2008; Shinoura et al., 2013) έχουν συσχετίσει την ακεραιότητά της με την ικανότητα κατανόησης του λόγου, υποθετικά ακριβώς λόγω της δυσκολίας της φωνημικής λειτουργίας (Shinoura et al., 2013). Η δομή της τοξοειδούς δεσμίδας έχει σχετιστεί, όπως αναφέρθηκε, και με τη βαρύτητα της ίδιας της αφασίας (Kim & Yang 2013) και θεωρείται ότι μπορεί να προβλέψει την ικανότητα και της λεκτικής ροής και της κατονομασίας σε αφασικούς ασθενείς (Wang et al., 2013). Οι Schmahmann & Pandya (2007) υποθέτουν, βασιζόμενοι στα ανατομικά τους δεδομένα, ότι η τοξοειδής δεσμίδα είναι σημαντική για την ακουστική χωρική επεξεργασία – κωδικοποιώντας ενδεχομένως τη θέση και την κατεύθυνση των ήχων – χωρίς να εμπλέκεται στις συμβολικές αναπαραστάσεις της ίδιας της γλώσσας. Ωστόσο, έχει επίσης υποστηριχθεί η συμμετοχή της δεσμίδας αυτής και στην επεξεργασία σύνθετων συντακτικών δομών (Friederici & Gierhan, 2013; Wilson et al., 2011). Οι Friederici & Gierhan (2013) επιχειρηματολογούν επιστρατεύοντας φυλογενετικές και οντογενετικές μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες η τοξοειδής δεσμίδα δεν είναι αφενός καλά αναπτυγμένη στα άλλα πρωτεύοντα, τα οποία δεν έχουν την ικανότητα επεξεργασίας σύνθετων συντακτικών δομών (Rilling et al., 2008) και, αφετέρου, δεν έχει πλήρως ωριμάσει στα μικρά παιδιά, τα οποία αντιμετωπίζουν δυσκολία στην επεξεργασία σύνθετων συντακτικά προτάσεων (Brauer et al., 2011).

Ο δεύτερος κλάδος της άνω επιμήκους δεσμίδας (SLFII) παρέχει οπτικοχωρικές πληροφορίες από τη γωνιώδη έλικα του βρεγματικού λοβού σε περιοχές του μετωπιαίου φλοιού και, κυρίως, στο πεδίο BA45 (Petrides & Pandya, 2002; Petrides, 2014). Έχει σχετιστεί με λειτουργίες όπως η ενεργός μνήμη (Makris et al., 2007), η χωρική ενημερότητα και η δράση στον χώρο (Koch et al., 2010), γεγονός που υποδεικνύει μια πιθανή συμβολή σε λειτουργίες όπως η ικανότητα γραφής (Shinoura et al., 2013).

Ο τρίτος κλάδος της άνω επιμήκους δεσμίδας (SLFIII) συνδέει την υπερχείλιο έλικα του βρεγματικού λοβού, συνειρμική περιοχή που επεξεργάζεται υψηλού επιπέδου σωματοαισθητικές πληροφορίες, με την προκινητική περιοχή (BA44 & BA6) (Petrides & Pandya, 2002; Petrides, 2014) η οποία σχετίζεται με τον κινητικό προγραμματισμό και περιλαμβάνει κατοπτρικούς νευρώνες σημαντικούς για τη μίμηση (Giacomo Rizzolatti & Rozzi, 2016) και η βλάβη της έχει συνδεθεί με την παρουσία στοματοπροσωπικής απραξίας και αλαλίας (Woolley, 2003). Πέραν των στοιχείων αυτών που υποδεικνύουν τον ρόλο της SLFIII στον κινητικό συντονισμό των στοματοπροσωπικών μυών και τη μίμηση, η δεσμίδα αυτή εμπλέκεται, όπως αναφέρθηκε, στην υπολεξική λεκτική επανάληψη η οποία προϋποθέτει μετασχηματισμούς από το επίπεδο επεξεργασίας του ήχου σε αυτό της άρθρωσης (Saur et al., 2008).

Η κροταφομετωπιαία δεσμίδα της εξώτατης κάψας (TFexcF) συνδέει αμφίδρομα τον πρόσθιο και τον ενδιάμεσο έξω κροταφικό φλοιό, ένα «σημασιακό δίκτυο» που σχετίζεται με την πρόσβαση στην έννοια των λέξεων και την εν γένει σημασιακή επεξεργασία τους (Price, 2000; Indefrey and Levelt, 2004; Patterson et al., 2007; Schwartz et al., 2009), με τον κάτω μετωπιαίο φλοιό και, κυρίως, με το πεδίο *BA45* (Petrides & Pandya, 2002; Petrides, 2014) και, λιγότερο, με το πεδίο BA47 του μετωπιαίου φλοιού, περιοχές οι οποίες θεωρείται ότι υποστηρίζουν διεργασίες όπως η σημασιακή κατηγοριοποίηση και κρίση (Thompson-Schill,

et al., 1997) αλλά και η σημασιακή ευλογοφάνεια στο επίπεδο της πρότασης (Newman et al., 2010). Από μελέτες δεσμιδογραφίας σε ασθενείς με αφασικές διαταραχές έχει βρεθεί συσχέτιση ανάμεσα στο πρόσθιο και το μέσο τμήμα της IFOF, δηλαδή το κομμάτι που συμπίπτει με την TFexcF (Kourtidou et al., 2021), με τη σημασιακή επεξεργασία (Galantucci et al., 2011) ενώ η ηλεκτρική διέγερση της ίδιας δεσμίδας, φαίνεται να παράγει σημασιακές παραφασίες (Duffau et al., 2005; Duffau et al., 2009). Οι Saur et al. (2008) βρήκαν συσχέτιση της δεσμίδας αυτής με υψηλού επιπέδου γλωσσική κατανόηση, χρησιμοποιώντας, όπως ήδη αναφέρθηκε, συνδυαστικά DTI και fMRI σε φυσιολογικούς συμμετέχοντες. Οι Shinoura et al. (2013) βρήκαν διαταραχές στην κατονομασία αντικειμένων και τη λεκτική ροή σε ασθενείς με βλάβη της κοιλιακής οδού ενώ οι Rolheiser & Stamatakis (2011) συσχέτισαν με την TFexcF σημασιακού τύπου δοκιμασίες αλλά και δοκιμασίες συντακτικού τύπου.

Άλλες συνειρμικές δεσμίδες που έχουν αναφερθεί ως μέρος του κοιλιακού συστήματος της γλώσσας, είναι οι:

Η κάτω επιμήκης δεσμίδα (inferior longitudinal fasciculus, ILF) συνδέει τις έξω κοιλιακές περιοχές του ινιακού φλοιού, οι οποίες σχετίζονται με την κεντρική όραση, με τις κοιλιακές κροταφικές περιοχές που σχετίζονται με την αναγνώριση αντικειμένων και τις οπίσθιες παραϊπποκάμπιες περιοχές που εμπλέκονται στη μνήμη (Schmahmann et al., 2007).

Η μέση επιμήκης δεσμίδα (middle longitudinal fasciculus, MdLF) (Kalyvas et al., 2020) συνδέει περιοχές της άνω κροταφικής έλικας με περιοχές του βρεγματικού και ινιακού φλοιού.

Η κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα (inferior occipitofrontal fasciculus, iFOF), μια δεσμίδα που περιλαμβάνει πολυσυναπτικές και μονοσυναπτικές ίνες, οι οποίες συνδέουν περιοχές από τον βρεγματικό, τον ινιακό και τον κροταφικό φλοιό με περιοχές του μετωπιαίου λοβού (Hau et al., 2016). Όπως αναφέρθηκε, μέρη αυτής της πολλαπλής δεσμίδας συγχέονται στη βιβλιογραφία με την TFexcF.

Η αγκιστροειδής δεσμίδα (uncinate fasciculus, UF) περιλαμβάνει ίνες οι οποίες συνδέουν κογχομετωπιαίες περιοχές, πρόσθια της τριγωνικής μοίρας, με περιοχές του πρόσθιου και έσω κροταφικού φλοιού (Von Der Heide et al., 2013).

Η μετωπιαία επικλινής δεσμίδα (frontal aslant tract, FAT) τέλος, είναι μια δεσμίδα που έχει αναδειχθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια και ενώνει την συμπληρωματική κινητική περιοχή και την έξω άνω μετωπιαία έλικα με την κάτω μετωπιαία έλικα και περιλαμβάνει στις απολήξεις της την περιοχή Broca. Έχει σχετισθεί με διάφορες επιτελικές και γλωσσικές λειτουργίες, όπως η ενεργός μνήμη, η προσοχή, η λεκτική ροή, η έναρξη και αναστολή του λόγου, η παραγωγή προτάσεων, αλλά και μη γλωσσικές λειτουργίες, όπως η στοματοπροσωπική κινητικότητα και η μουσική επεξεργασία (Dick et al., 2019; La Corte et al., 2021).

Από τις παραπάνω δεσμίδες, κάποιες δεν συνδέονται απευθείας με τον κάτω μετωπιαίο φλοιό (όπως η κάτω επιμήκης δεσμίδα και η μέση επιμήκης δεσμίδα, Wakana et al., 2007), άλλες δεν σχετίζονται άμεσα με τον λόγο (όπως η κάτω επιμήκης δεσμίδα και η αγκιστροειδής δεσμίδα, Von Der Heide et al., 2013) και κάποιες περιλαμβάνουν πολυσυναπτικές ίνες περικλείοντας έτσι και άλλες δεσμίδες (όπως η κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα, Hau et al. 2016).

Πέραν των δεσμίδων της ραχιαίας και κοιλιακής γλωσσικής οδού, η περιοχή Broca διατηρεί, όπως έχει ήδη αναφερθεί, συνδέσεις με πληθώρα περιοχών του ίδιου ημισφαιρίου (Petrides, 2014): οι Ford et al. (2010), με τη χρήση DTI και στηριζόμενοι σε ευρήματα από ανατομικές μελέτες σε πρωτεύοντα ζώα (Petrides & Pandya, 2002) βρήκαν συνδέσεις της περιοχής Broca με περιοχές του έσω μετωπιαίου φλοιού, όπως οι περιοχές BA9, BA8, και BA6, συμπεριλαμβανομένης της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής (SMA), στην οπίσθια BA6, και της προσυμπληρωματικής περιοχής (PreSMA) στην πρόσθια BA6 (Ford et al., 2010). Η μελέτη των Jakobsen et al. (2016), χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της λειτουργικής συνδεσιμότητας, επιβεβαίωσε τα παραπάνω, αναδεικνύοντας μια επιπλέον σύνδεση της περιοχής με την αύλακα του μεσολοβίου στο εσωτερικό του ομόπλευρου ημισφαιρίου.

Επιπλέον, όπως έδειξαν οι Ford et al, (2013), χρησιμοποιώντας μια πιο εξελιγμένη μέθοδο DTI, η περιοχή Broca φαίνεται ότι συνδέεται απ' ευθείας και με υποφλοιϊκές περιοχές, όπως το πρόσθιο κέλυφος και ο κοιλιακός πρόσθιος πυρήνας του θαλάμου, σχηματίζοντας ένα δίκτυο που περιλαμβάνει τα βασικά γάγγλια και τον θάλαμο (Ford et al., 2013).

Στην τρίτη μελέτη του Ειδικού Μέρους της παρούσας διατριβής εμβαθύναμε στον ρόλο της περιοχής Broca και των πεδίων της BA44 και BA45 στο πλαίσιο των γλωσσικών λειτουργιών μέσω της απεικονιστικής και λεπτομερούς γλωσσικής και νευροψυχολογικής μελέτης τριών ασθενών με σπάνιες επιλεκτικές βλάβες των δύο γλωσσικών οδών σε μια προσπάθεια κλινικής τεκμηρίωσης του διαφορετικού ρόλου των δύο οδών και των συνδέσεων των δύο πεδίων της περιοχής Broca

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 7.

Πρώτη Μελέτη: Οι διημισφαιρικές συνδέσεις της έξω επιφάνειας των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και οι συνδέσεις της περιοχής Broca με τη δεξιά ομόλογή της. Μια μελέτη απεικόνισης με τανυστή διάχυσης (DTI)

7.1. Περίληψη

Οι μεσολοβιακές συνδέσεις και συγκεκριμένα οι διημισφαιρικές συνδέσεις των κάτω μετωπιαίων περιοχών του φλοιού διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκβαση και την ενδεχόμενη αποκατάσταση των γλωσσικών διαταραχών. Στην παρούσα μελέτη διερευνούμε τη διημισφαιρική συνδεσιμότητα της περιοχής Broca με τη δεξιά ομόλογή της, χρησιμοποιώντας δεσμιδογραφία απεικόνισης τανυστή διάχυσης. Περιοχές ενδιαφέροντος (regions of interest, ROIs) τοποθετήθηκαν στη λευκή ουσία υπό την περιοχή Broca στο αριστερό ημισφαίριο και στη δεξιά ομόλογή της περιοχή, καθώς και γύρω από το μεσολόβιο, σε δέκα υγιείς συμμετέχοντες. Τοποθετήθηκαν επιπλέον τρεις ROIs σε οβελιαίες τομές: α. το σύνολο της λευκής ουσίας στο ύψος της νήσου, κάτω από τις αριστερές έξω περιοχές του φλοιού (1^η ROI), β. το σύνολο της λευκής ουσίας στο ύψος της νήσου, κάτω από τις δεξιές έξω περιοχές του φλοιού (2^η ROI) και γ. τη λευκή ουσία του μεσολοβίου, στο σημείο ένωσης των δύο ημισφαιρίων (3^η ROI). Χρησιμοποιήθηκαν δύο ντετερμινιστικές προσεγγίσεις ανίχνευσης ινών, μέσω δύο λογισμικών, του Philips FiberTrak και του Brainance MD, για τη μέτρηση της κλασματικής ανισοτροπίας (fractional anisotropy, FA) και του αριθμού των ινών (number of fibers), σε 13 συνδυασμούς ουδών γωνίας και ελαχίστης FA. Η ανάλυση του Philips FiberTrak είχε ως αποτέλεσμα μηδενική ανακατασκευή ινών σε 129/130 συνδυασμούς ουδών, ανάμεσα στην περιοχή Broca και τη δεξιά ομόλογή της, και σε 104/130 συνδυασμούς ουδών, ανάμεσα στην αριστερή και δεξιά ROI στη λευκή ουσία κάτω από τις έξω περιοχές του φλοιού των δύο ημισφαιρίων. Η ανάλυση του Brainance MD παρήγαγε ποσοτικά καλύτερη ανακατασκευή ινών στα σύνολα ROIs που αφορούσαν την περιοχή Broca (z=-7.067;p< .001) αλλά και στα σύνολα που αφορούσαν τη λευκή ουσία των έξω περιοχών του φλοιού (z=-9.062;p< .001), καθώς και καλύτερη ποιοτικά ανακατασκευή. Ωστόσο, απέτυχε να ανακατασκευάσει ίνες σε 64/130 συνδυασμούς ουδών στα σύνολα ROI που αφορούσαν τις δύο «περιοχές Broca» και σε 21/130 συνδυασμούς που αφορούσαν τις δύο περιοχές λευκής ουσίας κάτω από τις δύο περιοχές του φλοιού. Τα αποτελέσματά μας αναδεικνύουν τις δυσκολίες στην ανακατασκευή ινών που περνούν μέσα από ROIs που βρίσκονται στις έξω ημισφαιρικές περιοχές, καθώς και τους περιορισμούς αλγορίθμων, όπως ο FACT, στην ανακατασκευή δεσμίδων που διασταυρώνονται, «φιλιούνται» (kiss) ή διακλαδώνονται.

7.2. Σκοπός

Όπως είδαμε λεπτομερώς στο Γενικό Μέρος (**Κεφάλαιο 4**), αν και γνωρίζουμε ότι τα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω δεσμίδων λευκής ουσίας (Wassermann et al., 2013), ότι υπάρχουν διημισφαιρικές συνδέσεις μεταξύ των μετωπιαίων περιοχών του φλοιού στα πρωτεύοντα (Pandya & Rosene, 1985; Pandya et al., 1971), τα δεδομένα στον άνθρωπο παραμένουν πολύ φτωχά, σε επίπεδο ενδείξεων, π.χ. από εγκεφάλους ασθενών που είχαν υποστεί εν ζωή ΑΕΕ σε συγκεκριμένες περιοχές του φλοιού, από μελέτες συσχέτισης του μεσολοβίου με την πορεία της αφασίας μετά από ΑΕΕ του αριστερού ημισφαιρίου και συσχέτισης βλαβών του μεσολοβίου με την εμφάνιση αφασικών διαταραχών (Allendorfer et al., 2012; Saba & Blum, 2014; Aiba et al., 2021; Yu et al., 2021). Επίσης από μελέτες λειτουργικής αναδιοργάνωσης μετά βλάβη του αριστερού ημισφαιρίου και από μελέτες Διακρανιακής Μαγνητικής Διέγερσης (Transcranial Magnetic Stimulation/TMS).

Η μέθοδος της μελέτης της λειτουργικής συνδεσιμότητας μέσω της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας (resting state fMRI) έχει αναδείξει δεδομένα ισχυρής συσχέτισης μεταξύ της περιοχής Broca και της δεξιάς ομόλογής της (Cordes et al., 2001; Hampson et al., 2002). Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά, παρόλο που αποτελούν ενδείξεις άμεσης συνδεσιμότητας, από μόνα τους δεν μπορούν να τεκμηριώσουν την ύπαρξη απευθείας σύνδεσης μεταξύ της περιοχής Broca και της ομόλογής της (Maldjian, 2001).

Η προσπάθεια ανάδειξης ανατομικών συνδέσεων έχει χρησιμοποιήσει εκτενώς την απεικόνιση τανυστή διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI) για τη μελέτη των μεσολοβιακών ινών σε φυσιολογικούς και παθολογικούς πληθυσμούς (Hasan et al., 2009; Huang et al., 2005; Kourtidou et al., 2013; Wilde et al., 2006) αλλά λόγω πολλών μεθοδολογικών δυσκολιών (π.χ. Mori, 2006) καμία μελέτη δεν έχει επιχειρήσει να διερευνήσει τη διημισφαιρική συνδεσιμότητα συγκεκριμένων έξω περιοχών του φλοιού των

εγκεφαλικών ημισφαιρίων, όπως η αριστερή κάτω μετωπιαία περιοχή (περιοχή Broca) και η δεξιά ομόλογή της.

Μας ενδιαφέρει η περαιτέρω προσπάθεια ανάδειξης της ανατομικής οντότητας των συνδέσεων αυτών και, ειδικότερα, των συνδέσεων της περιοχής Broca με το δεξιό ημισφαίριο και τις περιοχές του φλοιού του, στο πλαίσιο μιας πλήρους περιγραφής του δικτύου για τον λόγο που θα τεκμηριώνει τη συμμετοχή του δεξιού ημισφαιρίου.

Σκοπός επομένως της μελέτης είναι η διερεύνηση της συνδεσιμότητας της περιοχής Broca με την ομόλογή της στο δεξιό ημισφαίριο, με τη χρήση DTI. Για τον σκοπό αυτόν χρησιμοποιήθηκαν δύο λογισμικά που περιλαμβάνουν διαφορετικούς ντετερμινιστικούς αλγορίθμους ανακατασκευής της λευκής ουσίας: α. Το Philips FiberTrak (*Philips, Best, The Netherlands*) και β. το Brainance MD (*Advantis Medical Imaging, Eindhoven, The Nether*lands).

7.3. Πληθυσμός και μέθοδος

7.3.1. Συμμετέχοντες

Μελετήθηκαν δέκα υγιείς ενήλικοι εθελοντές (4 άντρες, 6 γυναίκες), με μέση ηλικία τα 30 έτη. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν δεξιόχειρες, χωρίς εγκεφαλική βλάβη ή οποιαδήποτε νευρολογική, ψυχιατρική νόσο ή διαγνωσμένη μαθησιακή δυσκολία. Η ηλικία των συμμετεχόντων είχε εύρος από 23 έως 48 έτη (μέσος όρος 30,9, τυπική απόκλιση 7,07) ενώ τα έτη τυπικής εκπαίδευσης κυμαίνονταν από 14 έως 16 (μέσος όρος 15,8, τυπική απόκλιση 0,894). Από όλους τους συμμετέχοντες λήφθηκε έγγραφη συγκατάθεση προκειμένου να υποβληθούν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι και την έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου.

7.3.2. Λήψη δεδομένων απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού

Όλοι οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με MRI εγκεφάλου, σε μαγνητικό τομογράφο 3T Philips 3T Intera scanner (Achieva TX; Philips, Best, The Netherlands) με πηνίο εγκεφάλου 8 καναλιών. Το απεικονιστικό πρωτόκολλο σάρωσης εγκεφάλου περιλάμβανε μια οβελιαία, υψηλής ανάλυσης, ακολουθία τρισδιάστατης T1 (3D high-resolution T1-weighted sequence; HR_3DT1w), με τις ακόλουθες παραμέτρους: χρόνος επανάληψης [repetition time (TR)] 9.9 ms, χρόνος ηχούς [echo time (TE)] 3.7 ms, γωνία εκτροπής (flip angle) 70, μέγεθος ογκοστοιχείου (voxel-size) $1 \times 1 \times 1$ mm και μέγεθος μήτρας εικόνας (matrix size) 244×240). Η ακολουθία της απεικόνισης του Τανυστή Διάχυσης (DTI) περιλάμβανε μία εγκάρσια single-shot spin-echo echo-planar DTI ακολουθία σε 30 διευθύνσεις (Jones et al., 1999) με τιμές b = 0 sec/mm2 (low b-value) και b = 1000 sec/mm2 (high b-value), και τις ακόλουθες παραμέτρους: χρόνος επανάληψης [repetition time (TR)] 7299 ms, χρόνος ηχούς [echo time (TE)] 68 ms, γωνία εκτροπής (flip angle: 900), πεδίο θέασης [field of view (FOV)] 256×256 mm, μέγεθος ογκοστοιχείου (voxel-size) $2\times2\times2$ mm. Για τη βελτίωση του λόγου σήματος προς θόρυβο [Signal-to-Noise Ratio (SNR)], η λήψη των εικόνων high b-value έγινε δύο φορές και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τους.

7.3.2.1. Ανάλυση απεικόνισης τανυστή διάχυσης

Η επεξεργασία της απεικόνισης DTI και η ανακατασκευή των δεσμίδων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση δύο λογισμικών: το Philips FiberTrak package (*Philips, Best, The Netherlands*) και το Brainance MD (*Advantis Medical Imaging, Eindhoven, The Netherlands*), των οποίων η περιγραφή παρατίθεται παρακάτω:

Το FiberTrak package (Philips, Best, The Netherlands). FiberTrak είναι ένα λογισμικό πακέτο DTI που αναπτύχθηκε από την Philips και το οποίο χρησιμοποιεί τον αλγόριθμο Fiber Assignment with Continuous Tracking (FACT) προκειμένου να ανακατασκευάσει τις δεσμίδες λευκής ουσίας.

Το λογισμικό Brainance MD (Advantis Medical Imaging, Eindhoven, The Netherlands) είναι ένα εργαλείο τύπου cloud-based, που αναπτύχθηκε από την Advantis Medical Imaging με στόχο πιο αποτελεσματικά, ισχυρά και ανατομικά ακριβή αποτελέσματα δεσμιδογραφίας και ποσοτικοποίησης. Στο λογισμικό Brainance MD, αναπτύχθηκε και χρησιμοποιείται μια νέα μεθοδολογία νευρωνικής ανίχνευσης που βασίζεται ως επί το πλείστον σε αρχές ντετερμινιστικής λογικής και παρέχει υψηλή ακρίβεια στην τελική τρισδιάστατη ανακατασκευή των νευρωνικών δεσμίδων συγκριτικά με τα διαθέσιμα ανατομικά δεδομένα. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) επιλέχθηκαν βάσει των πρωτοκόλλων που περιγράφονται παρακάτω. Οι τιμές μέσης FA (Mean FA values) καθώς και ο Αριθμός των Ινών (Number of Fibers, NoF) επιλέχθηκαν ως ποσοτικές μετρήσεις για τις μεταβλητές DTI και υπολογίστηκαν για το κάθε λογισμικό ξεχωριστά. Για κάθε συμμετέχοντα αλλά και για τις δύο ομάδες ROI ο ουδός γωνίας (angle threshold) και η ελάχιστη κλασματική ανισοτροπία (minimum Fractional Anisotropy; FA_{min}) καθορίστηκαν στις 27° και 0,15 αντιστοίχως. Επιπλέον, και λόγω της διερευνητικής φύσεως του εν λόγω πρωτοκόλλου, ο ουδός γωνίας και η ελάχιστη κλασματική ανισοτροπία, τροποποιήθηκαν βάσει των παρακάτω 12 συνδυασμών:

Angle Change Threshold: 35°, 40°, 45° *Minimum FA (FA_{min})*: 0,10, 0,20, 0,25, 0,40

7.3.2.2. Πρωτόκολλο των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs)

Α. Σύνδεση περιοχής Broca με την ομόλογή της στο δεξιό ημισφαίριο: για τον εντοπισμό πιθανών συνδέσεων μεταξύ της περιοχής Broca με τη δεξιά ομόλογή της, η πρώτη ROI σχεδιάστηκε σε μια οβελιαία τομή στο αριστερό ημισφαίριο, στο σημείο που διαπερνά τον φλοιό της νήσου, και στη λευκή ουσία κάτω από την περιοχή Broca, η οποία ορίζεται εμπρόσθια από τον ανιόντα οριζόντιο κλάδο της σχισμής του Sylvius, κοιλιακά από τη σχισμή του Sylvius, ραχιαία από την κάτω μετωπιαία αύλακα και οπίσθια από την κάτω προκεντρική αύλακα. Η δεύτερη ROI σχεδιάστηκε σε μια οβελιαία τομή στη μέση του εγκεφάλου, στο σημείο του μέγιστου όγκου του μεσολοβίου. Τέλος, η τρίτη ROI σχεδιάστηκε στο δεξιό ημισφαίριο, με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως η πρώτη (**Εικόνα 8**).

Β. Σύνδεση των περιοχών της έζω επιφάνειας του εγκεφάλου με τις ομόλογές τους στο δεξιό ημισφαίριο: προκειμένου να ανιχνευθεί η λευκή ουσία που συνδέει της έξω περιοχές του εγκεφάλου με τις ομόλογες του αντίπλευρου ημισφαιρίου, επιλέχθηκε μια μεγάλη αρχική ROI η οποία περιλάμβανε ολόκληρο τον εγκέφαλο στην ίδια οβελιαία τομή που σχεδιάστηκε η ROI της περιοχής Broca, στο αριστερό ημισφαίριο. Η δεύτερη ROI περιλάμβανε το μεσολόβιο σε μια οβελιαία τομή στη μέση του εγκεφάλου και η τρίτη ROI σχεδιάστηκε με τον ίδιο τρόπο, όπως η πρώτη, αλλά στο δεξιό ημισφαίριο (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Η περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) της λευκής ουσίας κάτω από την περιοχή του κάτω μετωπιαίου φλοιού (Broca ROI; κόκκινο περίγραμμα) έζω και η ημισφαιρική περιοχή ενδιαφέροντος (έξω

ημισφαιρική ROI; μπλε περίγραμμα), σχεδιασμένες σε μια οβελιαία τομή που διασχίζει τη νήσο (βλέπε αριστερά) του δεξιού ημισφαιρίου. Δεξιά, πάνω και κάτω, παρουσιάζεται η θέση της οβελιαίας τομής (με κόκκινο χρώμα), σε μια οριζόντια τομή (πάνω δεξιά) και σε μία στεφανιαία, τομή (κάτω δεξιά).

7.4. Αποτελέσματα

7.4.1. Στατιστική ανάλυση

Οι μεταβλητές του DTI εξετάστηκαν με το Kolmogorov-Smirnov test καθώς και με το Shapiro-Wilk test που δεν επιβεβαίωσαν την κανονικότητα της κατανομής. Συνεπώς, η αξιοπιστία εντός του εξεταστή (intra-rater) αλλά και μεταξύ των εξεταστών (inter-rater) εκτιμήθηκε με τη χρήση του Spearman's Rho test (Liao, Hunt & Chen, 2010). Η δοκιμασία Wilcoxon Signed Rank Test εξαρτημένων δειγμάτων εφαρμόστηκε προκειμένου να συγκριθούν οι μετρήσεις DTI των δύο λογισμικών που χρησιμοποιήθηκαν, δηλαδή της Philips Fiber Track Package και του Brainance MD. Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 21.0, ενώ ο ουδός στατιστικής σημαντικότητας ήταν p<.05.

Πίνακας 1. Δείκτες αξιοπιστίας εντός και μεταξύ των εξεταστών (intra- and inter-rater reliability) για τις μετρήσεις DTI του πρωτοκόλλου ROI της περιοχής Broca και του πρωτοκόλλου ROI των έξω ημισφαιρικών περιοχών.

		Μετρήσεις DTI				
		Πρωτόκολλο ROI		Πρωτόκολλο ROI		
		για την περιοχή Broca		για τις έξω ημισφαιρικές περιοχές		
		Αριθμός Ινών	Κλασματική	Αριθμός Ινών	Κλασματική	
		(NoF)	Ανισοτροπία	(NoF)	Ανισοτροπία	
			(FA)		(FA)	
	Intra-rater (n=10)	0.962	0.955	1.000	1.000	
Spearman's		p<.001	p<.001	p<.001	p<.001	
Rho	Inter-rater (n=5)	0,796	0,724	0,999	0,999	
		p<.001	p<.001	p<.001	p<.001	
1	1		1	1	1	

DTI: Diffusion tensor imaging/απεικόνιση τανυστή διάχυσης; FA: Fractional anisotropy/κλασματική ανισοτροπία.

*Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο .001 (2-tailed)

7.4.1.1. Αξιοπιστία των μετρήσεις του ίδιου εξεταστή και μεταξύ εξεταστών (interrater και intra-rater reliability)

Όλα τα δεδομένα του DTI αναλύθηκαν δύο φορές από έναν εξεταστή (Π.Κ.) ώστε να αξιολογηθεί η εσωτερική αξιοπιστία του εξεταστή (intra-rater agreement), δηλαδή η συμφωνία ανάμεσα στις μετρήσεις του ίδιου εξεταστή. Προκειμένου να καθοριστεί και η συμφωνία μεταξύ των εξεταστών (inter-rater agreement), σύνολα δεδομένων από 5 τυχαία επιλεγμένους συμμετέχοντες αναλύθηκαν από έναν δεύτερο εξεταστή (Μ. Κατσαρή), που δεν είχε πρόσβαση στα αποτελέσματα του πρώτου εξεταστή. Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τον βαθμό συμφωνίας εντός και μεταξύ των εξεταστών, ο οποίος έδειξε εξαιρετική αξιοπιστία και για τις δύο μεταβλητές (Αριθμό Ινών και FA), τόσο στο πρωτόκολλο ROI της περιοχής Broca, όσο και στο πρωτόκολλο ROI των έξω ημισφαιρικών περιοχών.

7.4.1.2. Ποσοτική και ποιοτική ανάλυση των μετρήσεων DTI

Ποσοτική Ανάλυση

Οι τιμές της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) των ινών του μεσολοβίου, που υπολογίσθηκαν από το λογισμικό Philips FiberTrak Package, ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες από αυτές που υπολογίσθηκαν από το λογισμικό Brainance MD, τόσο στο πρωτόκολλο ROI της περιοχής Broca (z=-6.998, p < .001) όσο και στο πρωτόκολλο ROI των έξω ημισφαιρικών περιοχών (z=-8.730, p< .001) (Πίνακας 2).

Επιπλέον, η δοκιμασία Wilcoxon Signed-Rank Test έδειξε πως ο αριθμός των ινών (NoF) που ανακατασκευάστηκε από το πακέτο της Philips FiberTrak, ήταν στατιστικά χαμηλότερος από αυτόν που ανακατασκευάστηκε από το λογισμικό Brainance MD και στα δύο πρωτόκολλα ROI, δηλαδή της περιοχής Broca (z=-7.067, p<.001) και των έξω ημισφαιρικών περιοχών (z=-9.062, p<.001), όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Μια γραφική αναπαράσταση του μέσου αριθμού ινών (NoF), ο οποίος ανακατασκευάστηκε από τα δύο λογισμικά για τα πρωτόκολλα ROI της περιοχής Broca αλλά και των έξω ημισφαιρικών ROI, παρουσιάζεται στο Γράφημα 1 και Γράφημα 2, αντιστοίχως.

Πίνακας 2. Σύγκριση των μετρήσεων κλασματικής ανισοτροπίας (fractional anisotropy; FA) και αριθμού ινών (number of fibers; NoF) μέσω των λογισμικών Philips FiberTrak Package και Brainance MD, από τα πρωτόκολλα ROI της περιοχής Broca και των έζω ημισφαιρικών περιοχών

	Broca's areas ROI protocol		Lateral Hemispheric ROI protocol	
	Number of Fibers (NoF)	Fractional Anisotropy (FA)	Number of Fibers (NoF)	Fractional Anisotropy (FA)
Z	-7.067	-6.998	-9.062	-8.730
p-value	p<.001	p<.001	p<.001	p<.001

NoF: Number of fibers/Αριθμός Ινών; FA: Fractional anisotropy/Κλασματική Ανισοτροπία



NoF Brainance DTI Suite NoF Philips FiberTrak

Γράφημα 1. Μέσος αριθμός ινών (mean NoF) που ανακασκευάστηκε στο πρωτόκολλο ROI της περιοχής Broca με την χρήση των δύο λογισμικών, Philips FiberTrak Package και Brainance MD, σε κάθε ένα από τους 13 συνδυασμούς ουδού γωνίας (angle threshold) και ελαχίστης FA (FA_{min).}



Γράφημα 2. Μέσος αριθμός ινών (mean NoF) που ανακασκευάστηκε στο πρωτόκολλο ROI των έζω ημισφαιρικών περιοχών με την χρήση των δύο λογισμικών, Philips FiberTrak Package και Brainance MD, σε κάθε ένα από τους 13 συνδυασμούς ουδού γωνίας (angle threshold) και ελαχίστης FA (FA_{min}) .

Ποιοτική Ανάλυση

Αποτελέσματα του πρωτοκόλλου ROI της περιοχής Broca

Philips FiberTrak Package: Σε 9/10 συμμετέχοντες και σε όλους τους 13 πιθανούς συνδυασμούς δεν ανακατασκευάστηκε καμία ίνα μέσα από τις επιλεγμένες ROIs. Οι εν λόγω ROIs, που σχεδιάστηκαν σε οβελιαίες τομές με το χέρι περιλάμβαναν τη λευκή ουσία α. ακριβώς κάτω από τον φλοιό της τριγωνικής και της καλυπτρικής μοίρας του κάτω μετωπιαίου φλοιού, β. τη λευκή ουσία κάτω από την δεξιά ομόλογη του "α." περιοχή και γ. του μεσολοβίου.

Σε έναν από τους συμμετέχοντες (NM), μια ίνα ανιχνεύθηκε στον συνδυασμό ουδών FA_{min} 0.10 και γωνίας 40°. Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς του DTI ως προς τον προσδιορισμό των ακριβών θέσεων έναρξης και λήξης των δεσμίδων της λευκής ουσίας, η εν λόγω ίνα φάνηκε να ξεκινά κάτω από την ραχιαία κογχική μοίρα, να διαπερνά το μεσολόβιο και να σταματά στην δεξιά ομόλογή της περιοχή. Στον ίδιο συμμετέχοντα, στον συνδυασμό FA_{min} 0.10 και ουδός γωνίας 45°, ανακατασκευάστηκαν δύο ίνες που ακολουθούν την ίδια διαδρομή ενώ τρεις ανακατασκευάστηκαν στους συνδυασμούς ουδών FA_{min} 0.20 και γωνίας 45°.



Εικόνα 9. Μεσολοβιακές Ίνες που συνδέουν τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς με τη χρήση του Philips FiberTrak Package (αριστερά), και Brainance MD (δεζιά), στους ουδούς FA_{min} 0.10 και γωνία 40°, του συμμετέχοντα NM. Η εγκεφαλική τομή που χρησιμοποιήθηκε για λόγους παρουσίασης, βρίσκεται οπισθίως των ανακατασκευασμένων ινών και δεν αντικατοπτρίζει την πραγματική τους θέση στον εγκέφαλο.

<u>Brainance MD</u>: Και στους 10 συμμετέχοντες αλλά και στους περισσότερους συνδυασμούς ουδών έγινε ανακατασκευή ινών ενώ στην πλειοψηφία των συνδυασμών ουδών, οι ανακατασκευασμένες ίνες σχημάτισαν δεσμίδα η οποία συνέδεε τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς μέσω του μεσολοβίου. (Εικόνες 9 και 10).



Εικόνα 10. Παρουσίαση της δεσμίδας που συνδέει τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς του συμμετέχοντα ΝΜ, στους ουδούς ελαχίστης FA 0.10 και γωνία 40°, σε διαδοχικές οριζόντιες τομές, όπως ανακατασκευάστηκε με το λογισμικό Brainance MD. Το κόκκινο χρώμα συμβολίζει την κατεύθυνση των ινών στον άζονα αριστερά - δεζιά.

Αποτελέσματα του πρωτοκόλλου ROI των έζω ημισφαιρικών περιοχών.

<u>Philips FiberTrak Package</u>. Στους 4/10 συμμετέχοντες δεν ανακατασκευάστηκε καμία ίνα μέσα από τις μεγάλες ROI των έξω ημισφαιρικών περιοχών και του μεσολοβίου και σε κανένα από τους 13 συνδυασμούς ουδών. Και πάλι τα αποτελέσματα ήταν πενιχρά καθώς από το σύνολο των 130 συνδυασμών ουδών όλων των συμμετεχόντων (10), στους 104 (104/130) δεν ανακατασκευάστηκε καμία ίνα.

Συγκεκριμένα, σε έναν από τους συμμετέχοντες (ΓΑ), με FA_{min} 0.10 και ουδό γωνίας 45°, δύο μεμονωμένες ίνες ανακατασκευάστηκαν ενώ μια ανακατασκευάστηκε με FA_{min} 0.20 και ουδό γωνίας 35° and 40°. Στους παραπάνω συνδυασμούς, οι ίνες ξεκινούσαν κατά προσέγγιση από τον αριστερό πρόσθιο κροταφικό λοβό, περνούσαν μέσω του μεσολοβίου στο αντίπλευρο ημισφαίριο και τερμάτιζαν περίπου στον κάτω οπίσθιο μετωπιαίο φλοιό.

Στον συμμετέχοντα ΑΣ, στο λογισμικό Philips FiberTrak Package, μια ίνα ανακατασκευάστηκε στο συνδυασμό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 35°, η οποία ξεκινούσε κατά προσέγγιση στην περιοχή Broca, και μέσω του μεσολοβίου κατέληγε στο δεξιό κάτω πρόσθιο μετωπιαίο φλοιό. Έξι ίνες που ακολουθούσαν την ίδια διαδρομή ανακατασκευάστηκαν στους συνδυασμούς ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 40°& 45°.

Στον συμμετέχοντα PK, με το λογισμικό Philips FiberTrak Package, μια ίνα ανακατασκευάστηκε στο συνδυασμό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 40° και 45°. Αυτή η ίνα ξεκινούσε κατά προσέγγιση στη λευκή ουσία κάτω από τον δεξιό μέσο κροταφικό φλοιό και μέσω του σπληνίου του μεσολοβίου τερμάτιζε στην αριστερή ομόλογη του πρώτου περιοχή.

Στον συμμετέχοντα NM, στο λογισμικό Philips FiberTrak Package, τρεις ίνες ανακατασκευάστηκαν στον συνδυασμό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 35°, 19 ίνες στον συνδυασμό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 40°, και 38 ίνες στο συνδυασμό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 45°. Επιπλέον, 1 ίνα ανακατασκευάστηκε στο συνδυασμό ελαχίστης FA 0.20 και γωνίας 35°, 8 ίνες στο συνδυασμό ελαχίστης FA 0.20 και γωνίας 35°, 8 ίνες στο συνδυασμό ελαχίστης FA 0.20 και γωνίας 40° και 18 στο συνδυασμό ελαχίστης FA 0.20 και γωνίας 45°. Κάποιες από τις προηγούμενες ίνες ξεκινούσαν κατά προσέγγιση στη λευκή ουσία κάτω από τον κάτω πρόσθιο μετωπιαίο φλοιό και μέσω του μεσολοβίου κατέληγαν στην ομόλογη περιοχή του αντίπλευρου ημισφαιρίου. Λιγότερες ξεκινούσαν στη λευκή ουσία κάτω από τον δεξιό κάτω μετωπιαίο φλοιό και μέσω του μεσολοβίου περνούσαν στον αριστερό κροταφικό φλοιό και προχωρούσαν οπισθίως μέχρι τον ινιακό φλοιό.

Στον συμμετέχοντα ΛΣ, στο λογισμικό Philips FiberTrak Package, 1 ίνα ανακατασκευάστηκε στον συνδυασμό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 35°, 2 στον ουδό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 40° και 4 ίνες στον ουδό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 45°, οι οποίες συνέδεαν τους δύο κροταφικούς φλοιούς.

Τέλος, στον συμμετέχοντα ΧΣ, με τη χρήση του λογισμικού Philips FiberTrak Package, 5 ίνες ανακατασκευάστηκαν στον συνδυασμό ελαχίστης FA 0.25 και γωνίας 40° και 45°, 6 στον συνδυασμό ελαχίστης FA 0.20 και ουδών γωνίας 40° και 45°, και 3 στον συνδυασμό ελαχίστης FA 0.20 και γωνίας 35°. Επιπλέον, 35 ίνες ανακατασκευάστηκαν στον συνδυασμό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 35°, 39 στον συνδυασμό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 40°, καθώς και στον συνδυασμό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 45°. Οι ίνες αυτές ξεκινούσαν κατά προσέγγιση από περιοχές του αριστερού κροταφικού φλοιού και μέσω του μεσολοβίου κατέληγαν στο δεξιό ημισφαίριο, σε περιοχές του κροταφικού ινιακού και μέσου μετωπιαίου φλοιού. Με τη χρήση του λογισμικού Brainance MD, μια δεσμίδα 397 ινών ανακατασκευάστηκε στον συνδυασμό ελαχίστης FA 0.20 και γωνίας 40°, η οποία συνέδεε κυρίως βρεγματικές, βρεγματοϊνιοκοκροταφικές και κροταφικές περιοχές, καθώς και μετωπιαίες περιοχές, αλλά σε έναν μικρότερο βαθμό.

<u>Brainance MD</u>. Η ανάλυση δεδομένων με τη χρήση του λογισμικού Brainance MD αποκάλυψε ίνες σε όλους τους συμμετέχοντες ενώ μηδενικά αποτελέσματα προέκυψαν σε 21 από τους 130 συνολικού συνδυασμούς ουδών όλων των συμμετεχόντων. Αξίζει να σημειωθεί πως σε όλες τις περιπτώσεις μη ανακατασκευής ο ουδός FA_{min} ήταν 0.40. Στην **Εικόνα 11**, παρουσιάζονται οι μεσολοβιακές ίνες που συνδέουν τις δύο έξω περιοχές των ημισφαιρίων με τη χρήση του λογισμικού Brainance MD σε διαδοχικές οριζόντιες τομές, για κάθε ένα από τους 6 συμμετέχοντες, στους οποίους έστω και μια ίνα ανακατασκευάστηκε με το λογισμικό *Philips FiberTrak*.



Εικόνα 11. Παρουσίαση των μεσολοβιακών ινών που συνδέουν τις δύο έζω περιοχές των ημισφαιρίων με τη χρήση του λογισμικού Brainance MD σε διαδοχικές οριζόντιες τομές a. του συμμετέχοντα ΓΑ στους ουδούς ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 45°. Σε αυτόν τον συνδυασμό ουδών, δύο ίνες (streamlines) ανακατασκευάστηκαν με το λογισμικό Philips FiberTrak, ενώ μια δεσμίδα 570 ινών που συνέδεε έζω μετωπιαίες, βρεγματικές, κροταφικές και βρεγματοϊνιοκροταφικές περιοχές, ανακατασκευάστηκε με το Brainance MD, β. Του συμμετέχοντα ΑΣ, στους ουδούς ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 35°, μια ίνα να ανακατασκευάστηκε με το Philips FiberTrak ενώ μια δεσμίδα 786 ινών που συνέδεε έζω μετωπιαίες, βρεγματικές, κροταφικές και βρεγματοϊνιοκροταφικές περιοχές, ανακατασκευάστηκε με το Brainance MD. γ. Του συμμετέχοντα PK στον ουδό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 40°. Σε αυτόν τον συνδυασμό ουδών, μια ίνα ανακατασκευάστηκε με το λογισμικό Philips FiberTrak ενώ μια δεσμίδα 156 ινών που συνέδεε έζω μετωπιαίες, βρεγματικές, κροταφικές και βρεγματοϊνιοκροταφικές περιοχές, ανακατασκευάστηκε με το Brainance MD. δ. του συμμετέχοντα NM στον ουδό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 35°. Σε αυτόν τον συνδυασμό ουδών, τρεις ίνες ανακατασκευάστηκαν με το λογισμικό Philips FiberTrak, ενώ μια δεσμίδα 691 ινών που συνέδεαν έζω μετωπιαίες, βρεγματικές και κροταφικές περιοχές, ανακατασκευάστηκε με το λογισμικό Brainance MD, ε. του συμμετέχοντα ΔΣ, στον ουδό ελαχίστης FA 0.10 και γωνίας 35°. Σε αυτόν τον συνδυασμό, μια ίνα ανακατασκευάστηκε με το λογισμικό Philips FiberTrak, ενώ μια δεσμίδα 771 ινών 771, που συνέδεε έζω μετωπιαίες, βρεγματικές και κροταφοβρεγματικές περιοχές και, σε ένα μικρότερο βαθμό, πρόσθιες κροταφικές περιοχές, ανακατασκευάστηκε με το λογισμικό Brainance MD, στ. του συμμετέχοντα ΧΣ σε ουδό ελαχίστης FA 0.20 και γωνίας 40°. Σε αυτόν τον συνδυασμό, έζι ίνες ανακατασκευάστηκαν με το λογισμικό Philips FiberTrak, και μια δεσμίδα 397 ινών που συνέδεαν κυρίως έζω βρεγματικές, μετωπιαίες, κροταφικές και βρεγματοϊνιοκροταφικές περιοχές, ανακατασκευάστηκε με το λογισμικό Brainance MD. Το κόκκινο, πράσινο και μπλε χρώμα, συμβολίζει τη διεύθυνση στον άζονα αριστερά-δεξιά, πρόσθια-οπίσθια και άνω-κάτω, αντίστοιχα.

7.5. Συζήτηση

Ενδείξεις μιας απ' ευθείας διημισφαιρικής σύνδεσης μεταξύ των δύο κάτω μετωπιαίων φλοιών στον άνθρωπο παρέχονται εμμέσως μέσω των μελετών νευρωνικής ιχνηλάτησης στους εγκεφάλους πρωτευόντων (Jouandet et al., 1984; Pandya et al., 1971; Pandya & Vignolo, 1971), καθώς και μέσω μελετών λειτουργικής απεικόνισης (Berthier et al., 2011; Crinion & Leff, 2007; Warburton et al., 1999). Ωστόσο, καθώς η νευρωνική ανίχνευση μετά θάνατον στον ανθρώπινο εγκέφαλο είναι αδύνατο να ανιχνεύσει μεγάλους άξονες όπως τους μεσολοβιακούς (Mufson et al., 1990), νέες in vivo μεθοδολογίες όπως το DTI, θα μπορούσαν να συμβάλουν στη μελέτη και την κατανόηση μιας πιθανής σύνδεσης μεταξύ των δύο κάτω μετωπιαίων φλοιών, καθώς και του λειτουργικού της ρόλου. Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε, καμία προηγούμενη μελέτη δεν έχει επιχειρήσει να διερευνήσει την πιθανότητα ανακατασκευής της σύνδεσης μεταξύ των δύο περιοχών Broca με τη χρήση DTI, καθώς και τη σύνδεση άλλων έξω περιοχών των ημισφαιρίων. Στην παρούσα μελέτη εφαρμόσαμε δύο διαφορετικά πρωτόκολλα ROI (βλ. Κεφάλαιο 7, Παράγραφο 7.3.2.2) και αναλύσαμε τα αποτελέσματα με δύο διαφορετικά λογισμικά επεξεργασίας DTI, το Philips FiberTrak Package και το Brainance MD.

Philips FiberTrak Package: Όπως έχει περιγραφεί στα αποτελέσματα, στους περισσότερους συμμετέχοντες δεν έγινε ανακατασκευή καμίας ίνας και σε κανένα από τους 13 πιθανούς συνδυασμούς ουδών γωνίας και FAmin. Συγκεκριμένα, δεν ανακατασκευάστηκε καμία ίνα και σε κανένα συνδυασμό ουδών σε 9/10 συμμετέχοντες στο πρωτόκολλο ROI της περιοχής Broca (Γράφημα 1) ούτε σε 4/10 συμμετέγοντες στο πρωτόκολλο ROI των έξω ημισφαιρικών περιοχών (Γράφημα 2). Παρόλο που οι περιοχές ενδιαφέροντος του πρωτοκόλλου ROI της Broca σχεδιάστηκαν με το χέρι και, έτσι, η πιθανότητα λανθασμένου αποκλεισμού ινών που περνούν από αυτές μπορεί να είναι υπαρκτή, καμία επιπλέον ίνα δεν ανακατασκευάστηκε μέσα ή γύρω από τις εν λόγω περιοχές (δηλαδή τις περιοχές του αριστερού και δεξιού κάτω μετωπιαίου φλοιού) όταν, στη συνέχεια, χρησιμοποιήσαμε ως περιοχή ενδιαφέροντος ολόκληρη την περιοχή του κάθε ημισφαιρίου στις ίδιες τομές, όπως περιγράφεται παραπάνω στην παράγραφο 7.3.2.2. Επιπλέον, στο πρωτόκολλο ROI των έξω ημισφαιρικών περιοχών, ακόμη και στους λίγους αυτούς συνδυασμούς ουδών όπου έγινε ανακατασκευή ινών, οι ίνες αυτές ήταν πολύ λίγες (Γράφημα 2), αν και ακολουθούσαν πορείες ρεαλιστικές, ενώνοντας περιοχές αντίστοιχες με αυτές που γνωρίζουμε από τις μελέτες στα πρωτεύοντα (Pandya et al., 1971; Pandya & Vignolo, 1971).

Brainance MD: Στο πρωτόκολλο DTI της περιοχής Broca, παρόλο που σε κάποιους συνδυασμούς ουδών τα αποτελέσματα ήταν μηδενικά, ανακατασκευάστηκαν ίνες σε όλους τους συμμετέχοντες και στους περισσότερους συνδυασμούς ουδών (Γράφημα 1). Όπως φαίνεται στο Γράφημα 1, οι περισσότερες ίνες ανακατασκευάστηκαν στους συνδυασμούς με FAmin0.10 και ουδό γωνίας 45°, καθώς και 40° και 35°, ενώ τα πιο φτωχά αποτελέσματα βρέθηκαν στους ουδούς FAmin 0.40, Όλες οι ίνες που ανακατασκευάστηκαν ακολουθούσαν την ίδια οδό, ξεκινώντας από τη λευκή ουσία κάτω από τον κάτω μετωπιαίο φλοιό, περνώντας μέσα από το γόνυ του μεσολοβίου και καταλήγοντας στη λευκή ουσία κάτω από τον κάτω μετωπιαίο φλοιό του αντίπλευρου ημισφαιρίου ενώ, ανατομικά, συμφωνούσαν με τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών στα πρωτεύοντα (Εικόνα 9). Στο πρωτόκολλο DTI των έξω ημισφαιρικών περιοχών, υπήρξαν μηδενικά αποτελέσματα σε κάποιους συνδυασμούς ουδών, από τους οποίους οι περισσότεροι είχαν πολύ υψηλό FAmin και ουδό γωνίας. Ο υψηλότερος αριθμός ινών παρατηρήθηκε στον συνδυασμό FAmin 0.10 και ουδού γωνίας 35°, καθώς και 40° και 45°, ενώ ο χαμηλότερος στον ουδό FAmin 0.40 (Γράφημα 2). Οι ανακατασκευασμένες δεσμίδες ακολουθούν διαδρομές και συνδέουν περιοχές σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των μελετών ανίχνευσης μεσολοβιακών αξόνων στα ζώα, συνδέοντας ως επί το πλείστον ομόλογες περιοχές των μετωπιαίων, βρεγματικών, βρεγματοκροταφοϊνιακών και κροταφικών περιοχών των ημισφαιρίων (Pandya, Karol& Heilbronn, 1971; Pandya & Vignolo, 1971), αν και υπάρχει ετερογένεια ως προς το πλήθος των ανακατασκευασμένων ινών και των περιοχών που αυτές ενώνουν, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 11. Συγκεκριμένα, στους συμμετέχοντες ΡΚ και ΧΣ (Εικόνα 11γ και 11στ), ο αριθμός των ινών λευκής ουσίας είναι αρκετά πιο χαμηλός, συγκριτικά με τους υπολοίπους συμμετέχοντες, συνδέοντας μικρότερο μέρος των μετωπιαίων, κροταφικών και βρεγματικών λοβών. Αντιθέτως, στην περίπτωση των συμμετεχόντων ΑΣ και ΑΣ (Εικόνα 11β και 11ε) ανακατασκευάζονται περισσότερες ίνες (streamlines), οι οποίες ενώνουν και περισσότερες φλοιϊκές περιοχές του έξω κροταφικού, βρεγματικού, ινιακού και μετωπιαίου φλοιού.

Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν πως, παρά τη γνωστή ικανότητα του αλγορίθμου FACT, ενός από τους πιο συχνά χρησιμοποιημένους ντετερμινιστικούς αλγορίθμους, να παρέχει επιβεβαιωμένες και συνεπείς μετρήσεις για γνωστές δεσμίδες λευκής ουσίας (Christidi et al., 2014; Fu et al., 2014; Lee et al., 2013), η ανατομία της λευκής ουσίας που συνδέει τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς του ανθρώπου, καθώς και άλλες έξω περιοχές των ημισφαιρίων, δεν είναι εφικτό να ανακατασκευαστεί και να μελετηθεί με αυτόν, συνιστώντας έναν σημαντικό περιορισμό της εν λόγω μεθοδολογίας νευροανίχνευσης. Ωστόσο, μια νέα μεθοδολογική προσέγγιση ανίχνευσης ινών, η οποία χρησιμοποιείται στο λογισμικό Brainance MD, κατάφερε να παρέχει αποτελέσματα πολύ περισσότερο συμβατά με την ανατομική γνώση που έχουμε για τις συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές. Έτσι, σε συγκεκριμένους συνδυασμούς ουδών ελαχίστης FA και γωνίας, ανακατασκευάζονται μεσολοβιακές ίνες που ενώνουν τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς και ακολουθούν πορεία συμβατή με τις γνώσεις που έχουμε από ανατομικές μελέτες. Παρόλα αυτά, ακόμη και στην περίπτωση του Brainance MD, τα αποτελέσματα που αφορούσαν το πρωτόκολλο των έξω ημισφαιρικών περιοχών δεν είχαν μεγάλη συνέπεια ως προς τον αριθμό των περιοχών που συνδέονται από τις μεσολοβιακές ίνες, μεταξύ των συμμετεχόντων. Το γεγονός αυτό δεν επιτρέπει την αξιολόγηση των δεσμίδων λευκής ουσίας που προκύπτει από το εν λόγω πρωτόκολλο ως έγκυρη και αξιόπιστη, αλλά ούτε και τη γενικευμένη χρήση του.

Η αξιοπιστία της ανίχνευσης ινών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αλγόριθμο που χρησιμοποιείται, ο οποίος συχνά αποτυγχάνει να απεικονίσει με ακρίβεια διασταυρούμενες ίνες, διακλαδώσεις ινών, ίνες που σχεδόν ενώνονται, και σημεία απόληξης (Christidi et al., 2016). Πιο συγκεκριμένα, οι δείκτες ακρίβειας που οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι αλγόριθμοι, όπως ο FACT, επιτυγχάνουν στην απεικόνιση της δομής της λευκής ουσίας του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι γύρω στο 55-60% (Feigl et al., 2014). Αυτή η δυσκολία του FACT στην ανακατασκευή των μεσολοβιακών ινών που συνδέουν τις έξω περιοχές του εγκεφάλου έχει αναφερθεί και από τους Mori et al. (2005), οι οποίοι σημειώνουν: "Η δεσμιδογραφία που βασίζεται στο DTI συχνά αποτυγχάνει να αποκαλύψει μεσολοβιακές συνδέσεις στις έξω περιοχές των ημισφαιρίων" αποδίδοντας αυτόν τον περιορισμό στην "παρουσία μεγάλου όγκου προβλητικών ινών (projection fibers) και μακρών συνειρμικών ινών (association fibers) που βρίσκονται στο πλάι του μεσολοβίου, και οι οποίες εμποδίζουν την ανίχνευση και ανακατασκευή μέσα από αυτές τις περιοχές" (Mori et al., 2005).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, πέρα από τους αλγορίθμους ανίχνευσης ινών, οι επιδράσεις των διαφόρων ανατομικών παραμέτρων αλλά και των παραμέτρων απόκτησης εικόνας όπως οι SNR, η ανισοτροπία, η καμπυλότητα, η διατομή των ινών (fiber cross-section), η ανισοτροπία του πλαισίου (background anisotropy), το μέγεθος βήματος (step-size), η χωρική ανάλυση, και η παρεμβολή (interpolation), παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ποιότητα των αποτελεσμάτων της ανίχνευσης ινών και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στον σχεδιασμό των ακολουθιών απεικόνισης και των νέων αλγορίθμων ανίχνευσης (Tournier et al., 2002). Σε γενικές γραμμές, η νευρωνική ανίχνευση με υψηλό SNR και υψηλή ανισοτροπία που χρησιμοποιεί interpolation και μέγεθος βήματος έχει τα πιο

αξιόπιστα αποτελέσματα. Οι επιδράσεις μερικού όγκου (partial volume effects) φαίνεται πως έχουν αρνητική επίπτωση όταν το πλαίσιο είναι ανισοτροπικό και όταν επιχειρείται ανίχνευση μικρών δομών λευκής ουσίας (Tournier et al., 2002).

Η μελέτη της διημισφαιρικής συνδεσιμότητας αποκτά ακόμη μεγαλύτερη σημασία στο πλαίσιο της αφασίας, όσον αφορά την εξέλιξη των κλινικών συμπτωμάτων, την πρόγνωση και την αποκατάσταση. Είναι γνωστό πως μετά από μια αριστερή ημισφαιρική βλάβη, η οποία οδηγεί σε αφασία, εγκεφαλικός ιστός, όχι μόνο στις ομόπλευρες και πέριξ της βλάβης περιοχές, αλλά και σε αντίπλευρες περιοχές, στρατολογείται για να υποστηρίξει την ανάρρωση (Gainotti, 2015; Kiran, 2012). Επιπλέον, διαφορετικές μελέτες έχουν συνδέσει αυτή τη συμβολή του δεξιού ημισφαιρίου με αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις (Kiran et al., 2015; Mohr et al., 2014).

Συγκεκριμένα, ο ρόλος της διημισφαιρικής συνδεσιμότητας του κάτω μετωπιαίου φλοιού έχει υπογραμμιστεί σε μελέτες διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (transcranial magnetic stimulation; TMS), στις οποίες η αναστολή του δεξιού κάτω μετωπιαίου φλοιού βελτίωνε τη γλωσσική επίδοση των αφασικών ασθενών. Σε μια μελέτη των Naeser et al. (2005), η εφαρμογή 1Hz επαναλαμβανόμενης TMS στο πρόσθιο τμήμα της ομόλογης περιοχής Broca, στο δεξιό ημισφαίριο, για δέκα ημέρες, σε ασθενείς με μη ρέουσα αφασία, βελτίωσε την ικανότητα κατονομασίας, μέχρι και δύο μήνες μετά την παρέμβαση. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, η καταστολή της δεξιάς τριγωνικής μοίρας με τη χρήση TMS οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της κατονομασίας εικόνων, ενώ η καταστολή της καλυπτρικής μοίρας δεν είχε αποτέλεσμα (Naeser et al., 2011). Ευρήματα όπως τα παραπάνω τονίζουν τη σημασία των περιοχών του δεξιού κάτω μετωπιαίου φλοιού και της διημισφαιρικής συνδεσιμότητάς τους στην γλωσσική αποκατάσταση μετά από ένα ΑΕΕ.

Ωστόσο, παρά την πρόοδο στον τομέα της απεικόνισης της λευκής ουσίας, η ανακατασκευή δεσμίδων που στην πορεία τους διέρχονται από σημεία όπου συναντώνται μεγάλες προβλητικές η συνειρμικές δεσμίδες (π.χ. φλοιονωτιαίες δεσμίδες, άνω επιμήκης δεσμίδα, τοξοειδής δεσμίδα κτλ.), όπως είναι οι μεσολοβιακές ίνες που ενώνουν τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς, ή άλλες έξω ημισφαιρικές περιοχές, παραμένει ασαφής (Mori, 2006). Τα παρόντα ευρήματα αναδεικνύουν τους περιορισμούς ενός ευρέος χρησιμοποιούμενου αλγορίθμου, όπως είναι ο Philips Fibertrack, στην ανακατασκευή των μεσολοβιακών ινών που εντοπίζονται κοντά στα εξωτερικά τμήματα των ημισφαιρίων, συγκριτικά με νέες ντετερμινιστικές μεθοδολογίες, όπως το Brainance MD, που παρείχε πιο συνεπή αποτελέσματα μεταξύ των συμμετεχόντων αλλά, επίσης, σε σχέση με τη γνώση μας πάνω στην διημισφαιρική μεσολοβιακή συνδεσιμότητα σε πρωτεύοντα αλλά και στον άνθρωπο (Jouandet et al., 1984; Pandya et al., 1971; Pandya & Vignolo, 1971). Παρόλα αυτά, ενώ πράγματι το λογισμικό Brainance MD έδινε καλύτερα ποιοτικά και ποσοτικά αποτελέσματα, δεν κατάφερε να ανακατασκευάσει με ικανοποιητική συνέπεια τις διημισφαιρικές ίνες σε έναν συγκεκριμένο συνδυασμό ουδών και σε όλους τους συμμετέχοντες (βλέπε **Γράφημα 2**), όσον αφορά την ανακατασκευή της λευκής ουσίας που ενώνει τις έξω περιοχές των δύο ημισφαιριών. Το εύρημα αυτό, υπογραμμίζει τους περιορισμούς της μελέτης της διημισφαιρικής συνδεσιμότητας in vivo και, πιο συγκεκριμένα, τις δυσκολίες ανακατασκευής των σημείων των μεσολοβιακών ινών, κοντά στις έξω επιφάνειες των ημισφαιρίων.

Η ανάπτυξη μεθοδολογικών προσεγγίσεων και πρωτοκόλλων ικανών να ανακατασκευάσουν με ένα αξιόπιστο και έγκυρο τρόπο τις ίνες της λευκής ουσίας που συνδέουν την περιοχή Broca με τη δεξιά ομόλογή της είναι απαραίτητη για να διαφωτιστεί ο ρόλος τους στη διαδικασία της ανάρρωσης από την αφασία, και η αποκατάστασή της.

7.6. Περιορισμοί και μελλοντικές κατευθύνσεις

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 12 διαφορετικοί συνδυασμοί ουδού γωνίας και ελαχίστης FA, καθώς και ένα επιπλέον πρωτόκολλο ROI, αυτό των έξω ημισφαρικών περιοχών, το οποίο μειώνει την πιθανότητα του εκ λάθους αποκλεισμού ινών που περνούν μέσα από την λευκή ουσία κάτω από την περιοχή Broca. Επιπλέον, επισημαίνεται η χρήση δύο διαφορετικών λογισμικών επεξεργασίας και ανάλυσης των δεδομένων DTI που, χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικούς αλγορίθμους, βοήθησαν στη διερεύνηση και επιβεβαίωση της δυσκολίας ανίχνευσης μεσολοβιακών ινών στις έξω ημισφαρικές περιοχές.

Περιορισμοί της παρούσας μελέτης συνιστούν το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος καθώς και ο σχετικά μικρός αριθμός κατευθύνσεων που χρησιμοποιήθηκαν κατά την λήψη του DTI. Μέθοδοι απεικόνισης διάχυσης υψηλής γωνιώδους ανάλυσης (High Angular Resolution Diffusion Imaging; HARDI) σε συνδυασμό με πιο σύνθετα μοντέλα όπως είναι τα μοντέλα διασταυρούμενων ινών (Behrens et al., 2003), model-free περιγραφές σύνθετης γεωμετρίας ινών (Wedeen et al., 2008), καθώς και προσεγγίσεις που επιτρέπουν την καμπυλότητα και τις διαφορετικές κατευθύνσεις ινών (splay) (Sotiropoulos et al., 2012; Zhang et al., 2012), θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην περαιτέρω διερεύνηση των συνδέσεων λευκής ουσίας των έξω ημισφαιρικών περιοχών του εγκεφάλου.

Άλλες μεθοδολογίες όπως η απεικόνιση λειτουργικής συνδεσιμότητας σε κατάσταση ηρεμίας (Resting State Functional Connectivity; RSFC) MRI θα μπορούσαν επίσης να παρέχουν επιπλέον πληροφορίες γύρω από την σύνδεση της περιοχής Broca με τη δεξιά ομόλογή της (Tomasi & Volkow, 2012), καθώς άλλων έξω ημισφαιρικών περιοχών με τις ομόλογές τους, στο αντίπλευρο ημισφαίριο.

Επιπροσθέτως, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας βασίστηκε σε επεμβατικές μελέτες με έγχυση ανιχνευτικών ουσιών σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα. Ωστόσο, η διακύμανση μεταξύ των ειδών και η γενίκευση των αποτελεσμάτων από τις μελέτες σε ζώα στον άνθρωπο χρήζει ιδιαίτερης προσοχής, ειδικά όσον αφορά δεσμίδες και δομές που αφορούν τον λόγο.

7.7. Σύνοψη

Η διημισφαιρική συνδεσιμότητα και ειδικά η συνδεσιμότητα μεταξύ των δύο κάτω μετωπιαίων περιοχών του εγκεφάλου παίζει σημαντικό ρόλο στην τελική έκβαση και την αποκατάσταση των γλωσσικών διαταραχών. Στόχος μας ήταν η διερεύνηση της διημισφαιρικής συνδεσιμότητας της περιοχής Broca με τη χρήση DTI μέσω δύο διαφορετικών προσεγγίσεων νευρωνικής ανίχνευσης ντετερμινιστικού τύπου και, συγκεκριμένα, των λογισμικών Philips FiberTrak και Brainance MD. Τα αποτελέσματά μας υπογραμμίζουν τις δυσκολίες της ανακατασκευής των ινών που περνούν μέσα από τις έξω περιοχές των ημισφαιρίων καθώς και τους σημαντικούς περιορισμούς αλγορίθμων, όπως ο FACT, στην ανακατασκευή δεσμίδων που περιλαμβάνουν μέρη που διασταυρώνονται, συνενώνονται ή διακλαδώνονται. Παρόλα αυτά, μια νέα μεθοδολογία που χρησιμοποιείται στο Brainance MD κατάφερε να παράγει ανακατασκευή ινών που είναι πολύ πιο συμβατή με την ανατομική γνώση που έχουμε για την συνδεσιμότητα των παραπάνω περιοχών, όπως αυτή προκύπτει από μελέτες σε πρωτεύοντα ζώα αλλά και μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης. Στο μέλλον, εξελίξεις τόσο στα πρωτόκολλα λήψης εικόνας, όπως το HARDI, όσο και στη νευρωνική ανίχνευση (fiber tracking) θα μπορούσαν να συμβάλουν στην περαιτέρω κατανόηση της δομής της μεσολοβιακής λευκής ουσίας των έξω περιοχών των ημισφαιρίων και του λειτουργικού τους ρόλου.

Κεφάλαιο 8.

Δεύτερη Μελέτη: Οι δεσμίδες της λευκής ουσίας στο δεξιό ημισφαίριο σε χρόνιους αφασικούς ασθενείς μετά από αριστερό ΑΕΕ.

8.1. Περίληψη

Ο ρόλος που διαδραματίζει το δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο στις γλωσσικές λειτουργίες και ιδιαίτερα στην πορεία της αφασίας μετά από βλάβη του αριστερού ημισφαιρίου αναλύθηκε εκτενώς στο Γενικό Μέρος (Κεφάλαιο 3). Η παρούσα μελέτη προσπάθησε να διερευνήσει τη δομή των δεσμίδων της λευκής ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου σε 25 χρόνιους αφασικούς ασθενείς μετά από αριστερό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (AEE), σε σύγκριση με 24 υγιείς συμμετέχοντες. Μελετήθηκαν με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (Magnetic Resonance Imaging, MRI) και απεικόνιση τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging, DTI) τέσσερις φλοιοφλοιϊκές δεσμίδες – αντιπροσωπευτικές των δύο οδών, ραγιαίας και κοιλιακής – που συνδέουν βρεγματικές και κροταφικές περιοχές με τη δεξιά ομόλογη της περιοχής Broca στον κάτω μετωπιαίο φλοιό: την Άνω Επιμήκη Δεσμίδα ΙΙ και ΙΙΙ (Superior Longitudinal Fasciculus II και III, SLFII και SLFIII), την Τοξοειδή Δεσμίδα (Arcuate Fasciculus, AF) και την κροταφομετωπιαία δεσμίδα της Εξωτάτης Κάψας (Temporo-Frontal extreme capsule Fasciculus, TFexcF). Εξετάστηκε επίσης στους αφασικούς ασθενείς η σχέση μεταξύ των δεσμίδων αυτών του δεξιού ημισφαιρίου και των γλωσσικών τους επιδόσεων. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη αξονική διαχυτότητα (axial diffusivity, AD) των δεξιών δεσμίδων των αφασικών ασθενών, σε σχέση με εκείνη των υγιών συμμετεχόντων. Περαιτέρω, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σύμφωνα με την έκταση της απώλειας λευκής ουσίας του αριστερού ημισφαιρίου. Συσχετίσεις της γλωσσικής επίδοσης με την ακτινική διαχυτότητα (radial diffusivity, RD) των δεξιών δεσμίδων εντοπίστηκαν στις δεσμίδες TFexcF, SLFIII και AF στην υποομάδα με περιορισμένη βλάβη του αριστερού γλωσσικού δικτύου, μόνο όμως στην TFexcF στην υποομάδα με εκτεταμένη βλάβη στη λευκή ουσία του αριστερού ημισφαιρίου. Τα αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ ενός αντισταθμιστικού ρόλου των δεξιών δεσμίδων στις γλωσσικές λειτουργίες όταν οι αριστερές δεσμίδες έχουν πληγεί.

8.2. Σκοπός

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε τη δομή των φλοιοφλοιϊκών δεσμίδων του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου χρόνιων αφασικών ασθενών οι οποίες, στο αριστερό ημισφαίριο,

συνδέουν βρεγματικές και οπίσθιες κροταφικές γλωσσικές περιοχές με την περιοχή Broca. Πρόκειται για τις δεσμίδες της ραχιαίας οδού, δηλαδή την τοξοειδή δεσμίδα (arcuate fasciculus, AF), την άνω επιμήκη δεσμίδα II (superior longitudinal fasciculus II, SLFII) και την άνω επιμήκη δεσμίδα III (superior longitudinal fasciculus III, SLFIII). Όπως ήδη έχει αναφερθεί στο Γενικό Μέρος (**Κεφάλαιο 5, Παράγραφος 5.2.2**), οι μελέτες δεσμιδογραφίας σε αφασικούς ασθενείς χρησιμοποιούν κυρίως πρωτόκολλα ανακατασκευής της λευκής ουσίας τα οποία δεν διαχωρίζουν τις διαφορετικές δεσμίδες της ραχιαίας οδού, δηλαδή την AF, την SLFII και την SLFIII) (Wakana et al., 2004; Catani et al., 2005).

Επιπλέον, η παρούσα μελέτη εστίασε στην κροταφομετωπιαία δεσμίδα της εξώτατης κάψας (TFexcF), την κοιλιακή δεσμίδα που συνδέει τις πρόσθιες προς ενδιάμεσες έξω κροταφικές περιοχές με την κάτω μετωπιαία έλικα. Οι κροταφικές αυτές περιοχές εμπλέκονται στη σημασιακή επεξεργασία, όπως υποδεικνύεται από ευρήματα μελετών λειτουργικής απεικόνισης που δείχνουν ενεργοποίηση των ενδιάμεσων έξω κροταφικών περιοχών κατά τη διάρκεια γλωσσικών έργων που απαιτούν αντιστοίχιση ήχου με έννοιες (Price, 2000; Indefrey and Levelt, 2004; Saur et al., 2008). Όπως επίσης αναφέρθηκε στο Γενικό Μέρος (**Κεφάλαιο 6, Παράγραφος 6.3**), σε πολλές προηγούμενες μελέτες η κοιλιακή οδός για τη γλώσσα ταυτίζεται με μια πολυτμηματική δεσμίδα, την κάτω μετωποϊνιακή δεσμίδα (Inferior Fronto-Occipital Fasciculus, IFOF) (Martino et al., 2010; Wu et al., 2016; Yang et al., 2017), η οποία αποτελείται από ίνες που συνδέουν διάφορες ινιακές περιοχές με κροταφικές, ακόμη και γειτονικές βρεγματικές περιοχές που, δευτερευόντως, συνδέονται με μετωπιαίες περιοχές (Sarubbo et al., 2013; Hau et al., 2016).

Καμία προηγούμενη μελέτη, απ' όσα γνωρίζουμε, δεν έχει ελέγξει μέσω DTI τις ραχιαίες και κοιλιακές δεσμίδες λευκής ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου αφασικών ασθενών. Στην παρούσα μελέτη μελετήθηκε σε χρόνιους αφασικούς ασθενείς και υγιείς συμμετέχοντες η δομή της λευκής ουσίας των δεξιών ομόλογων της ραχιαίας αλλά και της κοιλιακής οδού για τον λόγο στο αριστερό ημισφαίριο: αντίστοιχα δηλαδή η δομή των δεσμίδων AF, SLFII και SLFIII, οι οποίες συνδέουν την περιοχή Broca με το κάτω βρεγματικό λοβίο και την οπίσθια άνω κροταφική περιοχή, και η δομή της TFexcF που συνδέει την περιοχή Broca με τις πρόσθιες προς ενδιάμεσες κροταφικές περιοχές.

Επιπροσθέτως, στους χρόνιους αφασικούς ασθενείς μελετήθηκε η σχέση της δομής των δεξιών αυτών δεσμίδων με την επίδοση σε γλωσσικές δοκιμασίες για να ελεγχθεί η υπόθεση της συμμετοχής του δεξιού ημισφαιρίου στις γλωσσικές λειτουργίες και, ιδιαίτερα, η σχέση της δομής των δεσμίδων που συνδέουν τη δεξιά ομόλογη της περιοχής Broca στην κάτω
μετωπιαία έλικα με άλλες περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου με την πορεία της αφασίας μετά από ΑΕΕ του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Η υπόθεση ότι η δομή της λευκής ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου σχετίζεται με τις γλωσσικές λειτουργίες, σε αναλογία με τα όσα γνωρίζουμε ως προς την οργάνωση της γλώσσας στο αριστερό ημισφαίριο, στους αφασικούς ασθενείς βασίζεται σε ευρήματα που προκύπτουν από μελέτες λειτουργικής απεικόνισης, μελέτες διαχωρισμού του μεσολοβίου, καθώς και μελέτες DTI (βλ. Παραγράφους 3.5 και 4.1).

Στο πλαίσιο αυτής της υπόθεσης ελέγχθηκε επιπλέον η δομή των δεσμίδων του δεξιού ημισφαιρίου στην περίπτωση που η εγκεφαλική βλάβη στο αριστερό ημισφαίριο είχε καταστρέψει και τις τέσσερις σημαντικές δεσμίδες που εξετάζονται: οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την Ομάδα Αφασικών 1 (Aphasia Group 1, AG1), με ολοκληρωτική καταστροφή των γλωσσικών δεσμίδων ενδιαφέροντος στο αριστερό ημισφαίριο και την Ομάδα Αφασικών 2 (Aphasia Group 2, AG2) με μερική καταστροφή των δεσμίδων.

8.3. Πληθυσμός και μέθοδος

8.3.1. Συμμετέχοντες

Είκοσι πέντε (25) δεξιόχειρες, ελληνόφωνοι συμμετέχοντες, με χρόνια αφασία μετά από μεμονωμένο αριστερό ΑΕΕ και απουσία άλλων νευρολογικών ή ψυχιατρικών νοσημάτων συμπεριλήφθηκαν στην πειραματική ομάδα. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 24 υγιείς δεξιόχειρες ενήλικες, χωρίς παρουσία νευρολογικής ή ψυχιατρικής νόσου, σε αντιστοιχία με την πειραματική ομάδα ως προς την ηλικία, το εκπαιδευτικό επίπεδο και το φύλο. Τα δημογραφικά στοιχεία τόσο της πειραματικής ομάδας όσο και της ομάδας ελέγχου παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε MRI εγκεφάλου ενώ οι αφασικοί ασθενείς ελέγχθηκαν για τη γλωσσική τους λειτουργία. Τα δεδομένα των ασθενών συλλέχθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος «Διερεύνηση του κοινού ανατομικού υποστρώματος γλωσσικών και μη γλωσσικών νοητικών ελλειμμάτων στην αφασία» που διεξάγεται στην Α΄ Νευρολογική Κλινική του ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή (κωδικός έγκρισης ερευνητικού πρωτοκόλλου: 2S3X468N2-00, Ιούλιος 2017; Υπεύθυνος προγράμματος: Κωνσταντίνος Πόταγας).

		Ηλικία	E.T.E.	Μήνες μετά το ΑΕΕ	А/Г
Αφασικοί	M.O.	56.4	13.52	44.8	19А/6Г
N=25					
	(T.A.)	(13.2)	3.6	(39.4)	
Υγιείς	M.O.	53.6	14.4	-	19A/5F
N=24					
	(T.A.)	(11.5)	(2.9)	-	

Πίνακας 3. Δημογραφικά δεδομένα της ομάδας των αφασικών ασθενών και της ομάδας των υγιών συμμετεχόντων.

Συντομογραφίες: Α: Άνδρες, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Γ: Γυναίκες, Ε.Τ.Ε.: έτη τυπικής εκπαίδευσης, Μ.Ο.: μέσος όρος, Τ.Α.: τυπική απόκλιση

Τα δεδομένα των υγιών συμμετεχόντων συλλέχθηκαν από το πρόγραμμα «Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ στοιχείων της επιφάνειας του φλοιού με τη ροή ομιλίας και την επίδοση σε νευροψυχολογικες δοκιμασίες σε φυσιολογικό πληθυσμό» που διεξάγεται στην Α΄ Νευρολογική Κλινική του ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή (κωδικός έγκρισης ερευνητικού πρωτοκόλλου: 20XL46)8N2-7PN, Ιούλιος 2017, Υπεύθυνος προγράμματος: Κωνσταντίνος Πόταγας). Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι και έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής του Αιγινητείου Νοσοκομείου. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπο εν επιγνώσει συναίνεσης πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

8.3.2. Νευροψυχολογική αξιολόγηση

Για την εξέταση των γλωσσικών ελλειμμάτων χρησιμοποιήθηκαν οι υποδοκιμασίες Α. Προφορικής Έκφρασης, Β. Ακουστικής Κατανόησης, Γ. Επανάληψης Λέξεων και Προτάσεων και Δ. Ανάγνωσης, της ελληνικής έκδοσης της Διαγνωστικής Εξέτασης της Βοστώνης για την Αφασία (Boston Diagnostic Aphasia Examination—Short Form; BDAE-SF; Tsapkini, Vlahou & Potagas, 2009). Η Προφορική Έκφραση μετρήθηκε με τη χρήση της παραμέτρου του ρυθμού ομιλίας (speech rate; SR) στις υποδοκιμασίες 1. της Αφήγησης Ιστορικού Νόσου (Stroke Story; SS), όπου ο ασθενής καλείται να περιγράψει τι του συνέβη και 2. της Περιγραφής Εικόνας «Κλέφτης Γλυκών» (Cookie Theft Picture; CTP) όπου ο ασθενής καλείται να περιγράψει τι βλέπει να συμβαίνει σε μια εικόνα. Η τιμή SR υπολογίσθηκε ως ο συνολικός αριθμός λέξεων διηρημένος με τη συνολική διάρκεια ομιλίας (λέξεις/λεπτό; words/minute), όπως έχει χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες μελέτες που διερευνούν τις δεξιότητες αφήγησης σε ασθενείς με αφασία (Andreetta et al., 2012; Efthymiopoulou et al., 2017; DeDe and Salis, 2020; Gordon and Clough, 2020; Kasselimis et al., 2020) και ασθενείς με πρωτογενή προϊούσα αφασία (Knibb et al., 2009; Wilson et al., 2011). Στους ασθενείς δόθηκε η οδηγία να μιλήσουν χωρίς χρονικούς περιορισμούς. Στην περίπτωση μεγάλων σιωπηλών διαστημάτων, ο εξεταστής παρείχε μια ελάχιστη ενθάρρυνση ώστε να συνεχίσουν την αφήγηση. Εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονταν, η εξέταση της αφήγησης διακοπτόταν (Angelopoulou et al., 2020; Kasselimis et al., 2020).

Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η ελληνική εκδοχή της δοκιμασίας κατονομασίας της Βοστώνης (Boston Naming Test; BNT; Simos et al., 2010) καθώς και η ελληνική εκδοχή της δοκιμασίας προσληπτικού λεξιλογίου Peabody Picture Vocabulary Test-Revised (PPVT-R; Simos et al., 2010), συμπεριλαμβανομένης της δοκιμασίας Controlled Oral Word Fluency (COWF; Kosmidis et al., 2004), μιας δοκιμασίας λεκτικής ροής σταθμισμένης στα ελληνικά. Η δοκιμασία COWF περιλαμβάνει δύο υποκλίμακες, μία κλίματα σημασιακής ροής και μια φωνημικής ροής. Στην υποδοκιμασία της σημασιακής ροής, ο ασθενής καλείται να παραγάγει λέξεις που ανήκουν σε μία συγκεκριμένη κατηγορία. Οι ζητούμενες κατηγορίες είναι ζώα, φρούτα και αντικείμενα και ο ασθενής έχει ένα λεπτό στη διάθεσή του για την παραγωγή λέξεων στην κάθε κατηγορία. Στην υποδοκιμασία της φωνημικής ροής, ο ασθενής καλείται να παραγάγει λέξεις που ξεκινούν από ένα συγκεκριμένο γράμμα της ελληνικής αλφαβήτου, εντός ενός λεπτού. Τα τρία γράμματα είναι «Χ», «Σ» και «Α».

Τέλος, χρησιμοποιήθηκε η ελληνική Δοκιμασία Κατανόησης Οδηγιών (Comprehension of Instructions Test in Greek; CIG; Simos et al., 2014), μια δοκιμασία λεκτικής κατανόησης σταθμισμένη για τον ελληνικό πληθυσμό. Σε αυτή τη δοκιμασία χρησιμοποιείται μια καρτέλα που απεικονίζει πέντε σταυρούς και τέσσερις κύκλους που ποικίλλουν σε χρώμα και βρίσκονται σε διάταξη 3 x 3. Ο ασθενής καλείται να δείξει δύο ή περισσότερα σχήματα σε μια συγκεκριμένη σειρά που προσδιορίζεται από τον εξεταστή. Συνολικά, η δοκιμασία περιλαμβάνει 14 προφορικές εντολές αυξανόμενης πολυπλοκότητας. Επειδή αυτή η δοκιμασία δεν απαιτεί λεκτική απόκριση θεωρείται κατάλληλη για την εξέταση ασθενών με μη ρέουσα αφασία και ως εκ τούτου περιορισμένη ικανότητα παραγωγής λόγου. Η ομάδα ελέγχου δεν υποβλήθηκε σε εξέταση γλωσσικής επίδοσης, καθώς στους υγιείς συμμετέχοντες που εξετάζονται με τη συντομευμένη έκδοση της δοκιμασίας DBAE παρατηρείται το φαινόμενο της άριστης/αλάνθαστης επίδοσης (ceiling effect) (Tsapkini et al., 2009).

8.3.3. Λήψη δεδομένων απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε εξέταση MRI εγκεφάλου με τη χρήση του μαγνητικού τομογράφου 3T Philips 3T Intera scanner Achieva TX (Philips, Best, The Netherlands), της Μονάδας Έρευνας Ακτινολογίας και Ιατρικής Απεικόνισης του Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας του ΕΚΠΑ, που περιλαμβάνει πηνίο εγκεφάλου 8 καναλιών. Το απεικονιστικό πρωτόκολλο σάρωσης εγκεφάλου περιλάμβανε μια οβελιαία, υψηλής ανάλυσης, ακολουθία τρισδιάστατης T1 (3D high-resolution T1-weighted sequence; HR_3DT1w), με τις ακόλουθες παραμέτρους: χρόνος επανάληψης [repetition time (TR)] 9.9 ms, χρόνος ηχούς [echo time (TE)] 3.7 ms, γωνία εκτροπής (flip angle) 7^0 , μέγεθος ογκοστοιγείου (voxel-size) $1 \times 1 \times 1$ mm και μέγεθος μήτρας εικόνας (matrix size) 244×240). Η ακολουθία της απεικόνισης του Τανυστή Διάχυσης (DTI) περιλάμβανε μία εγκάρσια single-shot spin-echo echo-planar DTI ακολουθία σε 30 διευθύνσεις (Jones et al., 1999) με τιμές b = 0 sec/mm2 (low b-value) και b = 1000 sec/mm2 (high b-value), και τις ακόλουθες παραμέτρους: χρόνος επανάληψης [repetition time (TR)] 7299 ms, χρόνος ηχούς [echo time (TE)] 68 ms, γωνία εκτροπής (flip angle: 900), πεδίο θέασης [field of view (FOV)] 256×256 mm, μέγεθος ογκοστοιχείου (voxel-size) 2×2×2 mm. Για τη βελτίωση του λόγου σήματος προς θόρυβο [Signal-to-Noise Ratio (SNR)], η λήψη των εικόνων high b-value έγινε δύο φορές και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος αυτών.

8.3.3.1. Ανάλυση δεδομένων απεικόνισης τανυστή διάχυσης

Η επεξεργασία της απεικόνισης DTI και η ανακατασκευή των δεσμίδων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Brainance MD (Advantis Medical Imaging, Eindhoven, The Netherlands). Η διόρθωση κίνησης και πέδης ρευμάτων πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή εγγραφής του σαρωτή (Netsch & van Muiswinkel, 2004; Wang et al., 2011). Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) για τις δεξιές και αριστερές δεσμίδες ενδιαφέροντος επιλέχθηκαν βάσει των πρωτοκόλλων που περιγράφονται παρακάτω. Οι τιμές μέσης FA, AD και RD επιλέχθηκαν ως ποσοτικές μετρήσεις για τις μεταβλητές DTI. Ο ουδός γωνίας (angle threshold) και η ελάχιστη κλασματική ανισοτροπία (minimum Fractional Anisotropy; FA_{min}) καθορίστηκαν στις 35° και 0.20 αντιστοίχως.

8.3.3.2. Πρωτόκολλο των περιοχών ενδιαφέροντος (regions of interest, ROIs)

Για την ανακατασκευή της TFexcF, χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο που περιγράφεται από τους Frey et al. (2008) και Badhwar et al. (2016). Οι δεσμίδες SLF II, SLF III, και AF

ανακατασκευάστηκαν σύμφωνα με τα πρωτόκολλα που περιγράφονται από τους Barbeau et al. (2020). Μια λεπτομερής παρουσίαση των ROIs που χρησιμοποιήθηκαν για την ανακατασκευή της κοιλιακής δεσμίδας TFexcF αλλά και των ραχιαίων δεσμίδων AF, SLF III, και SLF II, παρουσιάζεται στις **Εικόνες 12** και **13**, αντίστοιχα.

Α. Πρωτόκολλο ανακατασκευής της Κροταφομετωπιαίας Δεσμίδας της Εξώτατης Κάψας (TFexcF).

Για την ανακατασκευή της δεσμίδας TFexcF, αρχικά εντοπίζεται μια στεφανιαία τομή, στο σημείο όπου ο πρόσθιος κροταφικός λοβός αρχίζει να συνδέεται με τον μετωπιαίο λοβό, περίπου στο ύψος Y+3, σε συντεταγμένες MNI (βλέπε Petrides, 2019). Κατόπιν, στον έγχρωμο χάρτη, σχεδιάζεται μια ROI γύρω από το πράσινο σημείο ακριβώς κάτω από τον κάτω έξω μετωπιαίο φλοιό (Εικόνες 12.Α και 12.Β).

Μετά από την ανακατασκευή των ινών που περνούν μέσα από αυτήν την περιοχή, σχεδιάζεται μια ROI αποκλεισμού, σε μια στεφανιαία τομή ακριβώς μπροστά από την αρχική ROI, η οποία περιλαμβάνει όλη την περιοχή του κροταφικού πόλου, με σκοπό τον αποκλεισμό των ινών που τερματίζουν στην περιοχή του κροταφικού πόλου (Εικόνα 12.Β.β). Στη συνέχεια, αποκλείονται οι ίνες που περνούν από τον κροταφικό φλοιό προς ινιακές και οπίσθιες βρεγματικές περιοχές με τη χρήση μιας ROI αποκλεισμού, η οποία περιλαμβάνει ολόκληρο το ημισφαίριο σε μία στεφανιαία τομή στο τέλος της πλάγιας σχισμής (Εικόνα 12.Β.γ).

Κατόπιν, αποκλείονται ίνες που κατευθύνονται ραχιαία, προς βρεγματικές περιοχές, με τη χρήση μιας ROI αποκλεισμού, σε μία εγκάρσια τομή ακριβώς πάνω από την πλάγια σχισμή (Εικόνα 12.Β.δ). Τέλος, εξαιρείται και ο κλάδος της δεσμίδας που κατευθύνεται προς κογχικές μετωπιαίες περιοχές, πρόσθια της κογχικής μοίρας (Εικόνα 12.Β.ε).

Β. Πρωτόκολλο ανακατασκευής της Τοξοειδούς Δεσμίδας (AF)

Για την ανακατασκευή της τοξοειδούς δεσμίδας (AF), που συνδέει την οπίσθια άνω κροταφική περιοχή με την περιοχή Broca, στον έγχρωμο χάρτη, εντοπίζεται αρχικά η λευκή ουσία που απεικονίζεται με πράσινο χρώμα και σχηματίζει ένα αντίστροφο "C" (Εικόνα 13.Ε). Μια αρχική ROI σχεδιάζεται σε μια στεφανιαία τομή (Εικόνες 13.Α, 13.Δ.α και 13.Ε.α) αμέσως κάτω από την κεντρική αύλακα, γύρω από το πράσινο τρίγωνο [βλέπε το υπογραμμισμένο πράσινο τρίγωνο στην Εικόνα 13.Α στο αριστερό (Α) ημισφαίριο], περίπου στο ύψος του Y-15, σε συντεταγμένες MNI. Μια δεύτερη ROI σχεδιάζεται σε μια οριζόντια τομή στην κροταφοβρεγματική συμβολή, ακριβώς κάτω από τον κατιόντα κλάδο της πλάγιας

σχισμής, γύρω από την μπλέ περιοχή από όπου περνάει το κάθετο τμήμα της τοξοειδούς δεσμίδας (Εικόνες 13.Δ.δ και 13.Δ.ε). Μια επιπλέον ROI αποκλεισμού προστίθεται στην πιο πρόσθια τομή όπου είναι ορατή η έλικα του Heschl (Y-31), με σκοπό τον αποκλεισμό ινών που κατευθύνονται σε πρόσθιες κροταφικές περιοχές (Εικόνες 13.Δ.ε και 13.Ε.ε). Μια δεύτερη ROI αποκλεισμού τοποθετείται στα όρια ανάμεσα στον κροταφικό και ινιακό φλοιό, με σκοπό τον αποκλεισμό ινών που τερματίζουν στον ινιακό λοβό (Εικόνες 13.Δ.στ και 13.Ε.στ) γύρω στο Y-79.



Εικόνα 12. Παρουσίαση των περιοχών ενδιαφέροντος [regions of interest (ROIs)] που χρησιμοποιήθηκαν για την ανακατασκευή της κροταφομετωπιαίας δεσμίδας της εξώτατης κάψας [temporo-frontal extreme capsule fasciculus (TFexcF)]. (A.) Στεφανιαία τομή στο πιο πρόσθιο σημείο όπου ο κροταφικός λοβός ενώνεται με τον μετωπιαίο. Η πράσινη περιοχή της λευκής ουσίας της εν λόγω δεσμίδας στο δεξιό (Δ) ημισφαίριο επισημαίνεται με κίτρινο στο αριστερό (Α) ημισφαίριο. (Β) α) θέση της ROI στο πιο πρόσθιο σημείο ζεύξης του κροταφικού με τον μετωπιαίο λοβό (βλέπε Α), β) θέση της ROI αποκλεισμού των ινών λευκής ουσίας που κατευθύνονται προς στο κατευθύνονται στην ινιακή περιοχή, δ) θέση της ROI αποκλεισμού των ινών που κατευθύνονται στις πλέον πρόσθιες περιοχές του μετωπιαίου φλοιού.



Εικόνα 13. Παρουσίαση των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs) που χρησιμοποιήθηκαν για την ανακατασκευή των ραχιαίων δεσμίδων, δηλαδή της τοζοειδούς δεσμίδας (AF) και του τρίτου (SLF III) και δεύτερου (SLF II) κλάδου της άνω επιμήκους δεσμίδας, σε στεφανιαίες τομές (A-Γ) και σε θέσεις που υποδεικνύονται στις οβελιαίες όψεις (Δ) και (Ε). Στις τομές Δ και Ε παρουσιάζεται α) η θέση της πρώτης ROI, όπως υποδεικνύεται από την πράσινη υπογραμμισμένη περιοχή στην τομή A, β) θέση της ROI στο ύψος της υπερχειλίου έλικας, που υποδεικνύεται με κίτρινο χρώμα στην τομή B, γ) θέση της ROI στην κροταφοβρεγματική συμβολή, ακριβώς κάτω από τον κατιόντα οπίσθιο κλάδο της πλάγιας σχισμής, ε) θέση της ROI που χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό των ινών που κατευθύνονται προς τις πρόσθιες κροταφικές περιοχές, στ) θέση της ROI που χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό ινών που κατευθύνονται προς ινιακές περιοχές. Δ. δεζιό ημισφαίριο, Α: αριστερό ημισφαίριο.

Γ. Πρωτόκολλο ανακατασκευής της Άνω Επιμήκους Δεσμίδας, Υποδιαιρέσεις ΙΙ & ΙΙΙ (SLF II & ΙΙΙ)

Για την ανακατασκευή του τρίτου κλάδου της άνω επιμήκους δεσμίδας (superior longitudinal fasciculus III; SLF III) που συνδέει την υπερχείλιο έλικα με την κάτω μετωπιαία έλικα, στον έγχρωμο χάρτη, επιλέγεται η ίδια αρχική ROI που χρησιμοποιήθηκε για την ανακατασκευή της τοξοειδούς δεσμίδας (**Εικόνα 13.A, 13.Δ.α** και **13.Ε.α**). Κατόπιν, μια ROI τοποθετείται γύρω από το πράσινο τρίγωνο στο επίπεδο της υπερχειλίου έλικας, και Υ-39, σε συντεταγμένες MNI (βλέπε την κίτρινη περιοχή στις **Εικόνες 13.Β, 13.Δ.β** και **13.Ε.β**). Για τον αποκλεισμό των ινών που κατευθύνονται οπίσθια προς τη γωνιώδη έλικα, μια ROI αποκλεισμού σχεδιάζεται στο σημείο που ξεκινά η γωνιώδης έλικα (Υ-55, **Εικόνες 13.Γ**, **13.Δ.**γ, και **13.Ε.**γ). Τέλος, αποκλείονται οι ίνες που κατευθύνονται προς κροταφικές

περιοχές με τη χρήση μιας ROI αποκλεισμού, που τοποθετείται σε μια εγκάρσια τομή, κάτω από την υπερχείλιο και γωνιώδη έλικα (Εικόνες 13.Δ.δ και 13.Ε.δ)

Για την ανακατασκευή του δεύτερου κλάδου της άνω επιμήκους δεσμίδας (superior longitudinal fasciculus II; SLF II) που συνδέει τη γωνιώδη έλικα με την κάτω μετωπιαία περιοχή, χρησιμοποιούνται αφενός η ROI που εντοπίζεται στο πράσινο αντίστροφο «C» κάτω από την κεντρική αύλακα (Εικόνες 13.Α, 13.Δ.α και 13.Ε.α) και αφετέρου η ROI που εντοπίζεται ακριβώς πριν τη γωνιώδη έλικα (Εικόνες 13.Γ, 13.Δ.γ και 13.Ε.γ). Στη συνέχεια, αποκλείονται οι ίνες που κατευθύνονται προς τον κροταφικό λοβό με τη χρήση μιας ROI που εντοπίζεται σε μια εγκάρσια τομή, στο ύψος της κροταφοβρεγματικής έλικας (Εικόνες 13.Α.δ. και 13.Ε.δ).

Οι ανακατασκευές των επιλεγμένων δεσμίδων ενός υγιούς συμμετέχοντα απεικονίζονται στις Εικόνες 14 έως 17. Στις περιπτώσεις όπου υπήρχε παρουσία βλάβης με αποτέλεσμα τα ανατομικά σημεία ή ο έγχρωμος χάρτης να μην μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της ακριβούς θέσης των ROIs, οι ROIs σχεδιάζονταν με την χρήση ανατομικών σημείων από – και σε αναλογία με – το άθικτο ημισφαίριο. Επιπλέον, οι ROIs σχεδιάζονταν και σε γειτονικές τομές και θέσεις προκειμένου να μην διαφύγουν ίνες (streamlines) που ανήκουν στην υπό μελέτη δεσμίδα και να διασφαλιστεί η μέγιστη δυνατή ακρίβεια των απεικονίσεων Επιπλέον, κάθε ανακατασκευασμένη ίνα λευκής ουσίας αξιολογούνταν βάσει της πορείας και της θέσης της, με σκοπό την αποφυγή συμπερίληψης ινών που δεν ανήκουν στην υπό ανακατασκευή δεσμίδα.

8.3.3.3. Ανάλυση επεξεργασίας δεδομένων

Μετά την ανακατασκευή των δεσμίδων λευκής ουσίας του αριστερού ημισφαιρίου, η πειραματική ομάδα χωρίστηκε περαιτέρω σε αφασικά άτομα στα οποία η ανακατασκευή του συνόλου των επιλεγμένων αριστερών δεσμίδων δεν ήταν εφικτή, λόγω της μεγάλης έκτασης της του αριστερού ΑΕΕ [στο εξής θα ονομάζεται αφασική ομάδα AG1 (Aphasia Group 1); n = 8] και σε αφασικά άτομα στα οποία υπήρχε παρουσία μερικής βλάβης στις επιλεγμένες αριστερές δεσμίδες [στο εξής θα ονομάζεται αφασική ομάδα AG2 (Aphasia Group 2); n = 17], όπως περιγράφεται αργότερα στην παρούσα ενότητα. Προκειμένου να ελεγχθεί κατά πόσο οι πιθανές διαφορές στη λευκή ουσία του δεξιού ημισφαιρίου συνδέονται με την παρουσία αφασίας και με τη διαδικασία της ανάρρωσης, μια επιπλέον δεσμίδα του δεξιού ημισφαρίου η οποία δεν θεωρείται ως τυπική γλωσσική δεσμίδα, η δεξιά αγκιστροειδής δεσμίδα (uncinate fasciculus; UF), ανακατασκευάστηκε για όλους τους συμμετέχοντες και πραγματοποιήθηκε σύγκριση ανάμεσα στην αρχική πειραματική ομάδα των αφασικών ασθενών και την ομάδα ελέγχου.

Η αγκιστροειδής δεσμίδα συνδέει κογχικές μετωπιαίες και έσω κοιλιακές μετωπιαίες περιοχές με τον κροταφικο πόλο και τον πρόσθιο έσω κοιλιακό κροταφικό λοβό (π.χ. αμυγδαλή, ενδορινικό φλοιό κ.τ.λ.), και εμπλέκεται στη ρύθμιση συναισθηματικών και μνημονικών διαδικασιών (Von Der Heide et al., 2013).

Εφόσον οι τιμές FA, AD και RD παρουσίαζαν κανονική κατανομή και ίσες διακυμάνσεις και προκειμένου να συγκρίνουμε τις διαφορές των εν λόγω DTI μεταβλητών της δεξιάς λευκής ουσίας, μεταξύ της ομάδας των ατόμων με αφασία (n=24) και της ομάδας ελέγχου (n=24), διεξήχθη έλεγχος t-test ανεξάρτητων δειγμάτων, με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS (V.25).

Καθώς η ομάδα των αφασικών ασθενών διαχωρίστηκε περαιτέρω σε δύο μικρότερες ομάδες (τις υποομάδες AG1 and AG2), διεξήχθη έλεγχος Kruskal-Wallis προκειμένου να συγκρίνουμε της τιμές FA, RD και AD των δεξιών δεσμίδων λευκής ουσίας μεταξύ των δύο παραπάνω υποομάδων και της ομάδας ελέγχου.

Μετά από συγκρίσεις κατά ζεύγη (pairwise comparisons), με τη χρήση ελέγχου Mann-Whitney, πραγματοποιήθηκαν διορθώσεις πολλαπλών συγκρίσεων μέσω του ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων [false discovery rate (FDR, Benjamini and Hochberg, 1995)]. Επιπλέον, προχωρήσαμε στη διερεύνηση της συσχέτισης ανάμεσα στη γλωσσική επίδοση και τη δομή των ομόλογων των σχετικών με τον λόγο δεσμίδων, του δεξιού ημισφαιρίου της ομάδας AG1, δηλαδή της ομάδας με ολοκληρωτική βλάβη των αριστερών γλωσσικών δεσμίδων. Καθώς τα δεδομένα της γλωσσικής επίδοσης δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή και ο αριθμός ατόμων της ομάδας ήταν n<30, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman Rho. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε έλεγχος συσχέτισης Spearman Rho ανάμεσα στη δομή της λευκής ουσίας των δεξιών δεσμίδων και τη γλωσσική επίδοση και για την υποομάδα AG2. Και πάλι, οι τιμές p προσαρμόστηκαν με τη χρήση διορθώσεων FDR. Η ισχύς των παρατηρούμενων συσχετίσεων ερμηνεύτηκε σύμφωνα με τον Ratner (2009). Επιπλέον, διεξήχθη έλεγχος Mann–Whitney με σκοπό τη σύγκριση της γλωσσικής επίδοσης ανάμεσα στις δύο αφασικές υποομάδες, δηλαδή την AG1 και την AG2.

Όλα τα δεδομένα DTI αναλύθηκαν δύο φορές, με τη δεύτερη ανάλυση να λαμβάνει χώρα ένα μήνα μετά την πρώτη ανάλυση από έναν μεμονωμένο βαθμολογητή (EK), που αγνοούσε τη γλωσσική επίδοση του κάθε συμμετέχοντα. Η τοποθέτηση των ROIs και τις ανακατασκευασμένες δεσμίδες ελέγχθηκαν και εποπτεύθηκαν από έναν έμπειρο νευροανατόμο (Μ. Πετρίδης). Τα δεδομένα 10 συμμετεχόντων επίσης αναλύθηκαν από έναν δεύτερο βαθμολογητή (Γ. Αγγελοπούλου), που αγνοούσε τα αποτελέσματα του πρώτου βαθμολογητή.

8.3.3.4. Ανακατασκευή των γλωσσικών δεσμίδων του αριστερού ημισφαιρίου

Ο εκτεταμένος συνολικός όγκος της βλάβης στο αριστερό ημισφαίριο, κατέστησε αδύνατη την ανακατασκευή των δεσμίδων AF, SLF II, SLF III, και TFexcF σε οκτώ αφασικούς ασθενείς. Αυτοί οι ασθενείς αποτέλεσαν την αφασική υποομάδα AG1.

Στους υπόλοιπους 17 ασθενείς, που αποτέλεσαν την αφασική υποομάδα AG2, ένα, δύο ή τρία εκ των επιλεγμένων αριστερών γλωσσικών δεσμίδων δεν ήταν δυνατόν να ανακατασκευαστούν. Επιπλέον, ακόμη και στους ασθενείς στους οποίους μπορούσαν να ανακατασκευαστούν και οι τέσσερις δεσμίδες, τουλάχιστον μία εξ αυτών είχε σημαντικά μειωμένη τιμή FA (βλέπε Πίνακα 4), συγκριτικά με τους υγιείς συμμετέχοντες (Πίνακας 5).

Ο έλεγχος Mann–Whitney ανάμεσα στις δύο αφασικές υποομάδες (AG1 και AG2) έδειξε πως ο συνολικός όγκος βλάβης διέφερε σημαντικά (p < 0,001), με την υποομάδα AG1 να παρουσιάζει αυξημένο όγκο βλάβης (μ.ο. 210.08 cc και τυπική απόκλιση 60.70) συγκριτικά με την AG2 (μ.ο. 45.00 cc και τυπική απόκλιση 29.54).

Ασθενής	L TfexcF	L SLF III	L AF	L SLF II	Όγκος Βλάβης (cc)
A2	-	-	-	-	238.26
A5	-	-	-	-	181.66
A6	-	-	-	-	182.87
A10	-	-	-	-	278.57
A11	-	-	-	-	260.82
A21	-	-	-	-	221.28
A24	-	-	-	-	231.92
A22	-	-	-	-	85.26
A1	0.3434*	-	-	-	65.69
A12	0.4324	0.3549*	-	-	69.95
A4	0.3553	0.3571*	-	-	12.62
A25	0.4218	0.3745*	-	-	29.61
A7	0.4122	0.3842*	0.4129*	-	74.69
A16	0.3659*	0.3882*	0.403*	-	51.52
A19	0.4483	0.3650*	0.3391*	-	47.74
A15	0.2813*	0.3428*	-	0.3421*	52.55
A8	-	0.4151	0.4142*	0.4276	7.84
A9	-	0.4285	0.4985	0.4399	35.53
A13	-	0.4227	0.443*	0.4187	46.38
A14	-	0.4301	0.4542	0.4145	21.80
A17	0.4147*	0.3578*	0.3765*	0.3957*	5.97
A18	0.4563	0.3397*	0.3570*	0.3951*	18.67
A20	0.4771	0.4247	0.4104*	0.4229	26.66
A3	0.42	0.3568*	0.3628*	0.3528*	58.65

Πίνακας 4. Παρουσίαση του όγκου της βλάβης σε κυβικά εκατοστά (cc) καθώς και των τιμών FA για τις δεσμίδας AF, SLF II, SLF III και TFexcF των ασθενών με αφασία. *Τιμές κλασματικής ανισοτροπίας (FA) που βρίσκονται 3 τυπικές αποκλίσεις (3SD) κάτω από τη μέση FA της ομάδας ελέγχου, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. (-) Αποτυχία ανακατασκευής των δεσμίδων που πλήττονται από τη βλάβη του αριστερού ημισφαιρίου. AF: Arcuate Fasciculus/ Τοζοειδής Δεσμίδα, L: Left/ Αριστερή, SLF II: Superior Longitudinal Fasciculus II/ Άνω Επιμήκης Δεσμίδα ΙΙ, SLF III: Superior Longitudinal Fasciculus ΙΙΙ/ Άνω Επιμήκης Δεσμίδα III, TFexcF: Temporo-Frontal extreme capsule Fasciculus/Κροταφομετωπιαία Δεσμίδα της Εξώτατης Κάψας.

	Μέσος Όρος						
	FA	T.A.					
L TFexcF FA	0.4486	0.0165					
L SLFIII FA	0.4538	0.0177					
L SLFII FA	0.4372	0.0204					
L AF FA	0.4871	0.0165					

Πίνακας 5. Μέσος όρος FA και τυπική απόκλιση (T.A.) των δεσμίδων του αριστερού ημισφαιρίου των υγιών συμμετεχόντων (ομάδα ελέγχου). AF: Arcuate Fasciculus/Τοζοειδής Δεσμίδα, L: Left/Αριστερή, SLF II: Superior Longitudinal Fasciculus II/ Άνω Επιμήκης Δεσμίδα II, SLF III: Superior Longitudinal Fasciculus III/Άνω Επιμήκης Δεσμίδα III, TFexcF: Temporo-Frontal extreme capsule Fasciculus/ Κροταφομετωπιαία Δεσμίδα της Εξώτατης Κάψας.



Εικόνα 14. Οβελιαίες όψεις της ανακατασκευασμένης κροταφομετωπιαίας εξώτατης κάψας (TFexcF) στο αριστερό (A) και δεξιό (B) ημισφαίριο ενός υγιούς συμμετέχοντος. Το χρώμα των ανακατασκευασμένων ινών αναπαριστά την κατεύθυνση της εκάστοτε ίνας. Πράσινο: μπροςπίσω, κόκκινο: αριστερά-δεξιά και μπλέ: πάνωκάτω.



Εικόνα 15. Οβελιαίες όψεις της ανακατασκευασμένης τοζοειδούς δεσμίδας (AF) στο αριστερό (A) και δεξιό (B) ημισφαίριο ενός υγιούς συμμετέχοντος. Το χρώμα των ανακατασκευασμένων ινών αναπαριστά την κατεύθυνση της εκάστοτε ίνας. Πράσινο: μπρος-πίσω, κόκκινο: αριστερά-δεξιά και μπλέ: πάνω-κάτω.



Εικόνα 16. Εγκάρσια (Α) και οβελιαίες όψεις της ανακατασκευασμένης άνω επιμήκους δεσμίδας ΙΙ (SLF II) στο αριστερό (Β) και δεζιό (Γ) ημισφαί-ριο ενός υγιούς συμμετέ-χοντος. Το χρώμα των ανακατασκευασμένων ινών αναπαριστά την

κατεύθυνση της εκάστοτε ίνας. Πράσινο: μπρος-πίσω, κόκκινο: αριστερά-δεζιά και μπλέ: πάνω-κάτω.



Εικόνα 17. Εγκάρσια όψη (A) και οβελιαίες όψεις της ανακατασκευασμένης άνω επιμήκους δεσμίδας ΙΙΙ (SLF III) στο αριστερό (B) και δεξιό (Γ) ημισφαίριο ενός υγιούς συμμετέχοντος. Το χρώμα των

ανακατασκευασμένων

ινών αναπαριστά την κατεύθυνση της εκάστοτε ίνας. Πράσινο: μπρος-πίσω, κόκκινο: αριστερά-δεξιά και μπλέ: πάνω-κάτω.

8.3.3.5. Περιγραφή της βλάβης της φαιάς ουσίας στο αριστερό ημισφαίριο

Η σχεδίαση των εγκεφαλικών βλαβών του αριστερού ημισφαιρίου, πραγματοποιήθηκε δια χειρός με τη χρήση τρισδιάστατων εικόνων T1, στο λογισμικό MRIcron (Rorden & Brett, 2000). Η σχεδίαση των βλαβών πραγματοποιήθηκε από δύο έμπειρους νευροψυχολόγους (Δ. Κασελίμης και Γ. Αγγελοπούλου), πριν τη διεξαγωγή της νευροψυχολογικής αξιολόγησης των ασθενών.

Τα χωρικά όρια της κάθε βλάβης επιθεωρήθηκαν οπτικά από έναν πεπειραμένο νευρολόγο (Κ. Πόταγας), ο οποίος δεν είχε γνώση του γλωσσικού προφίλ του κάθε ασθενούς. Κατόπιν, οι εικόνες T1 και οι χαρτογραφημένες βλάβες κανονικοποιήθηκαν στο λογισμικό SPM12, με τη χρήση του Clinical toolbox, ένα εργαλείο σχεδιασμένο για την προεπεξεργασία απεικονιστικών δεδομένων εγκεφαλικής βλάβης. Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός φαιάς-λευκής ουσίας και εγκεφαλονωτιαίου υγρού, καθώς και κανονικοποίηση στο SPM12, ενώ χρησιμοποιήθηκαν εξειδικευμένα για την ηλικία πρότυπα (για λεπτομερή περιγραφή βλέπε Rorden et al., 2012).

Επιπλέον πραγματοποιήθηκε μέτρηση του συνολικού όγκου βλάβης για τον κάθε ασθενή. Η αλληλοεπικάλυψη των βλαβών για τις υποομάδες AG1 και AG2 παρουσιάζεται στις Εικόνες 18 και 19.



Εικόνα 18. Παρουσίαση της αλληλοεπικάλυψης των χαρτογραφημένων βλαβών της υποομάδας AG1 σε τρισδιάστατες όψεις του τυπικού μέσου εγκεφάλου. Απεικονίζεται η οβελιαία όψη του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου (Α), καθώς και η ραχιαία (Β) και κογχική (Γ) όψη του εγκεφάλου. Στο (Δ) ένα μέρος του αριστερού ημισφαιρίου έχει αφαιρεθεί. Στο (Ε) απεικονίζονται διαδοχικές οβελιαίες και εγκάρσιες τομές των βλαβών σε στερεοτακτικές MNI συντεταγμένες.



Εικόνα 19. Παρουσίαση της αλληλοεπικάλυψης των χαρτογραφημένων βλαβών της υποομάδας AG2 σε τρισδιάστατες όψεις του τυπικού μέσου εγκεφάλου. Απεικονίζεται η οβελιαία όψη του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου (Α), καθώς και η ραχιαία (Β) και κογχική (Γ) όψη του εγκεφάλου. Στο (Δ) ένα μέρος του αριστερού ημισφαιρίου έχει αφαιρεθεί. Στο (Ε) απεικονίζονται διαδοχικές οβελιαίες και εγκάρσιες τομές των βλαβών σε στερεοτακτικές MNI συντεταγμένες.

8.4. Αποτελέσματα

To t-test ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου (n = 24) και τα άτομα με αφασία (n = 25) έδειξε πως οι δύο ομάδες διέφεραν σημαντικά σε όλες τις ραχιαίες δεσμίδες που εξετάστηκαν και μόνο οριακά στην κοιλιακή δεσμίδα TFexcF. Συγκεκριμένα, μετά την εφαρμογή της διόρθωσης FDR για τις πολλαπλές συγκρίσεις, οι δύο ομάδες διέφεραν σημαντικά στις μετρήσεις της (α) αξονικής διαχυτότητας (AD) της δεσμίδας AF (padjusted = 0.009), (β) της AD της δεσμίδας SLF III (padjusted = 0.014), (γ) της AD της δεσμίδας SLF II (padjusted = 0.016) και οριακά στις μετρήσεις της AD της δεσμίδας TFexcF (padjusted = 0.068). Σε όλες τις υπό μελέτη δεξιές δεσμίδες, οι τιμές AD καθώς και η RD της SLF II ήταν υψηλότερες για την ομάδα των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως, καμία από τις δεξιές δεσμίδες που εξετάστηκαν δεν έδειξε άλλες σημαντικές διαφορές στις τιμές RD (TFexcF RD padjusted = 0.182; SLF III RD padjusted = 0.166; R AF RD padjusted = 0.078) ή τις τιμές FA (TFexcF FA padjusted = 0.905; SLF III FA padjusted = 0.484; SLF II FA padjusted = 0.359; AF FA padjusted = 0.610).

Όσον αφορά τις τιμές DTI της αγκιστροειδούς δεσμίδας του δεξιού ημισφαιρίου (R UF), καμία σημαντική ή οριακά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο ομάδες (R UF FA $p_{adjusted} = 0.484$; R UF AD $p_{adjusted} = 0.093$; R UF RD $p_{adjusted} = 0.101$).

Επιπλέον, οι συγκρίσεις ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και τις δύο υποομάδες των αφασικών ατόμων, AG1 και AG2, με τη χρήση του ελέγχου Kruskal–Wallis και την posthoc ανάλυση Mann–Whitney, δεν έδειξαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μετά την εφαρμογή της διόρθωσης FDR για πολλαπλές συγκρίσεις. Η προαναφερθείσα μη παραμετρική ανάλυση επιβεβαίωσε σε γενικές γραμμές τα αποτελέσματα του ελέγχου t-test, ο οποίος υπέδειξε διαφορές ανάμεσα στην ομάδα των αφασικών ασθενών και των υγιών συμμετεχόντων. Εν κατακλείδι, οι ασθενείς με αφασία διέφεραν από την ομάδα ελέγχου αλλά οι δύο αφασικές υποομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς διάφορους ανατομικούς δείκτες (βλ. Πίνακα 6). Οι τιμές της μέσης FA, AD και RD για την ομάδα ελέγχου, την ομάδα των αφασικών αλλά και των δύο αφασικών υποομάδων (AG1 and AG2) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Η ανάλυση συσχέτισης ανάμεσα στην γλωσσική επίδοση της υποομάδας AG1 (στην οποία καμία από τις γλωσσικές δεσμίδες του αριστερού ημισφαιρίου δεν ήταν εφικτό να ανακατασκευαστεί λόγω της παρουσίας εκτεταμένης εγκεφαλικής βλάβης) με τις τιμές DTI της λευκής ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου, μετά τις διορθώσεις FDR, ανέδειξε μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη δεξιά TFexcF RD και

α. την ανάγνωση λέξεων (BDAE; $\rho = -0.899$, $p_{adjusted} = 0.016$)

β. την αναγνωστική κατανόηση (BDAE; $\rho = -0.877$, $p_{adjusted} = 0.045$)

γ. τον αριθμό λέξεων/λεπτό κατά τη δοκιμασία Περιγραφής Εικόνας «Κλέφτης Γλυκών»
(BDAE; ρ = -0.824, p_{adjusted} = 0.054).

δ. τον αριθμό λέξεων/λεπτό κατά τη δοκιμασία Αφήγησης Ιστορικού Νόσου (BDAE; ρ = - 0.824, p_{adjusted} = 0.054)

Τα διαγράμματα διασποράς (scatterplots) των σημαντικών συσχετίσεων που παρατηρήθηκαν στην υποομάδα AG1 ανάμεσα στη γλωσσική επίδοση και την τιμή RD παρουσιάζονται στην Εικόνα 20.

	Αφασικοί Ασθενείς (n=25)		Ομάδα Ελέγχου (n=24)		Αφασικοί AG1 (n=8)	Αφασικοί AG2 (n=17)		
	<i>М.О</i> .	τ.α.	<i>M.O</i> .	τ.α.	<i>M.O</i> .	τ.α.	<i>M.O</i> .	τ.α.
UF FA	0.40839	0.02087	0.41444	0.01855	0.39897	0.01833	0.41282	0.021
UF AD	0.0012	0.00004	0.00118	0.00003	0.001177	0.00004	0.00121	0.00004
UF RD	0.000617	0.0003	0.000599	0.00002	0.000617	0.00003	0.000617	0.00003
TFexcF FA	0.42398	0.02934	0.42583	0.02111	0.4097	0.02304	0.43198	0.02983
TFexcF AD	0.001202	0.00005	0.001176	0.00003	0.001186	0.00001	0.00121	0.00006
TFexcF RD	0.000607	0.00004	0.000591	0.00002	0.000614	0.00002	0.000604	0.00002
AF FA	0.43902	0.03239	0.44492	0.02002	0.45125	0.02872	0.43327	0.0332
AF AD	0.001169	0.00005	0.001129	0.00003	0.001171	0.00003	0.001169	0.00005
AF RD	0.000575	0.00004	0.000549	0.00002	0.000557	0.00003	0.000583	0.00005
SLF III FA	0.430102	0.02292	0.43576	0.02363	0.43743	0.01667	0.42665	0.02504
SLF III AD	0.001152	0.00004	0.001116	0.00003	0.001149	0.00003	0.001154	0.00005
SLF III RD	0.000605	0.00001	0.000558	0.00002	0.000643	0.000219	0.000587	0.00004
SLF II FA	0.42816	0.02055	0.43589	0.02142	0.43472	0.01803	0.42508	0.02145
SLFII AD	0.001155	0.00004	0.001119	0.00003	0.001153	0.00003	0.001156	0.00005
SLF II RD	0.000581	0.00003	0.000554	0.00002	0.00057	0.00002	0.000586	0.00003

Πίνακας 6. Μέσος όρος (Μ.Ο.) και τυπική απόκλιση (τ.α.) των τιμών FA, AD και RD της λευκής ουσίας των δεσμίδων του δεξιού ημισφαιρίου UF, TFexcF, AF, SLF III και SLF II για όλους τους συμμετέχοντες.

AF: Arcuate Fasciculus/Τοζοειδής Δεσμίδα, AD: axial diffusivity/αζονική διαχυτότητα, FA: fractional anisotropy/κλασματική ανισοτροπία, RD: radial diffusivity/ακτινική διαχυτότητα, SLF II: Superior Longitudinal Fasciculus II/ Άνω Επιμήκης Δεσμίδα II, SLF III: Superior Longitudinal Fasciculus III/ Άνω Επιμήκης Δεσμίδα III, TFexcF: Temporo-Frontal extreme capsule Fasciculus/Κροταφομετωπιαία Δεσμίδα της Εξώτατης Κάψας, UF: Uncinate Fasciculus/Αγκιστροειδής Δεσμίδα.



Εικόνα 20. Διαγράμματα Διασποράς των σημαντικών συσχετίσεων ανάμεσα στη γλωσσική επίδοση και την ακτινική διαχυτότητα (RD) της δεξιάς TFexcF στην υποομάδα αφασικών ασθενών AG1. BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination/Διαγνωστική Εξέταση για την Αφασία της Βοστώνης; CTP: Cookie Theft Picture test/ Δοκιμασία Περιγραφής Εικόνας «Κλέφτης Γλυκών», R: Right/Δεζιού, SS: Stroke Story test/ Δοκιμασία Αφήγησης Ιστορικού Νόσου, TFexcF: Temporo-Frontal extreme capsule Fasciculus/Κροταφομετωπιαία Δεσμίδα της Εζώτατης Κάψας.

Από την άλλη, στην περίπτωση της υποομάδας AG2 (στην οποία το αριστερό γλωσσικό δίκτυο είχε μόνο εν μέρει καταστραφεί), παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη γλωσσική επίδοση και στις δεσμίδες λευκής ουσίας του δεξιού ημισφαιρίου, η οποία αφορούσε και την κοιλιακή δεσμίδα TFexcF αλλά και τις ραχιαίες AF και SLF III RH. Συγκεκριμένα:

- 1. Μια στατιστικά σημαντική αρνητική μέτρια συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στην RD της δεξιάς TFexcF και α. την κατανόηση απλών εντολών (BDAE; $\rho = -0.641$, $p_{adjusted} = 0.026$), β. την επανάληψη λέξεων (BDAE, $\rho = -0.699$, $p_{adjusted} = 0.012$), γ. τη δοκιμασία προσληπτικού λεξιλογίου PPVT-R ($\rho = -0.693$, $p_{adjusted} = 0.018$), καθώς και μια αρκετά ισχυρή αρνητική συσχέτιση με δ. την επανάληψη προτάσεων (BDAE, $\rho = -0.714$, $p_{adjusted} = 0.012$); και ε. τη δοκιμασία CIG ($\rho = -0.748$, $p_{adjusted} = 0.012$).
- Η RD της δεξιάς SLF III έδειξε μια σημαντική αρνητική μέτρια συσχέτιση με την επανάληψη λέξεων (BDAE; ρ = -0.632, p_{adjusted} = 0.042), και τη δοκιμασία PPVT-R (ρ = -0.662, p_{adjusted} = 0.026), καθώς και μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την επανάληψη προτάσεων (ρ = -0.768, p_{adjusted} < 0.001). Μια οριακά σημαντική αρνητική συσχέτιση

παρατηρήθηκε επίσης με α. την ικανότητα φωνημικής λεκτικής ροής ($\rho = -0.593$, $p_{adjusted} = 0.051$), β. την επίδοση στη δοκιμασία BNT ($\rho = -0.555$, $p_{adjusted} = 0.051$) και γ. τη δοκιμασία CIG ($\rho = -0.604$, $p_{adjusted} = 0.051$).

- Η FA της δεξιάς SLF ΙΙΙ παρουσίασε ισχυρή και θετική συσχέτιση με την επανάληψη προτάσεων (BDAE, ρ = 0.714, padjusted = 0.018), ενώ τέλος,
- Η RD της δεξιάς AF παρουσίασε μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την επανάληψη προτάσεων (BDAE, ρ = -0.704, p_{adjusted} = 0.036) καθώς και μια μέτρια αρνητική συσχέτιση με την επανάληψη λέξεων (BDAE, ρ = -0.664, p_{adjusted} = 0.036).

Οι συντελεστές συσχέτισης που χαρακτηρίζουν τη σχέση ανάμεσα στους ανατομικούς δείκτες λευκής ουσίας και τη γλωσσική επίδοση παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Τα διαγράμματα σκεδασμού των σημαντικών συσχετίσεων που παρατηρήθηκαν στην υποομάδα AG2, ανάμεσα στη γλωσσική επίδοση και τις τιμές DTI της λευκής ουσίας παρουσιάζονται στην Εικόνα 21.

Επιπλέον, για τη σύγκριση της επίδοσης στις γλωσσικές δοκιμασίας ανάμεσα στις δύο υποομάδες ασθενών πραγματοποιήθηκε έλεγχος Mann–Whitney U ενώ έγινε διόρθωση των τιμών p με την χρήση της μεθόδου FDR. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο υποομάδες, στην επανάληψη λέξεων ($p_{adjusted} = 0.05$), στην επανάληψη προτάσεων ($p_{adjusted} = 0.05$), στην ανάγνωση προτάσεων ($p_{adjusted} = 0.05$) και στον ρυθμό ομιλίας στην δοκιμασία Αφήγησης Ιστορικού Νόσου ($p_{adjusted} = 0.008$) και στην δοκιμασία Περιγραφής Εικόνας «Κλέφτης Γλυκών» ($p_{adjusted} < 0.001$), με την ομάδα AG2 να επιδεικνύει καλύτερη επίδοση από την AG1.



Εικόνα 21. Διαγράμματα Σκεδασμού των σημαντικών συσχετίσεων ανάμεσα στη γλωσσική επίδοση και την ακτινική διαχυτότητα (RD; radial diffusivity) ή την κλασματική ανισοτροπία (FA; fractional anisotropy) των δεσμίδων TFexcF, SLF III και AF του δεζιού ημισφαιρίου της υποομάδας AG2. AF:Arcuate fasciculus/ τοζοειδής δεσμίδα, BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination/ Διαγνωστική

Εξέταση για την Αφασία της Βοστώνης, BNT: Boston Naming Test/Δοκιμασία Κατονομασίας Βοστώνης, της CIG: Comprehension of Instructions Test in Greek/ Δοκιμασία Οδηγιών Κατανόησης στα Ελληνικά, PPVT-R: Peabody Vocabulary Test-Revised/ Δοκιμασία Προσληπτικού Λεξιλογίου Peabody-Αναθεωρημένη Έκδοση, SLF III: Superior longitudinal fasciculus ΙΙΙ/ Άνω επιμήκης δεσμίδα ΙΙΙ, TFexcF: Temporo-frontal capsuleextreme fasciculus/ κροταφομετωπιαία δεσμίδα της εζωτάτης κάψας.

AG1												
	TFexcF	TFexcFA	TFexcFR				SLF III	SLF III	SLF III	SLF II	SLEILAD	SLF II RD
	FA	D	D	0.10			FA	AD	RD	FA		
AC-W	0.503	-0.221	-0.651	0.221	-0.393	-0.405	0.368	-0.160	0.160 -0.233		0.061	-0.307
AC-SC	0.422	-0.169	-0.542	0.096	-0.530	-0.337	0.253	-0.241	-0.193	0.651	0.253	-0.241
AC-CM	0.491	-0.172	-0.651	0.160	-0.307	-0.307	0.393	-0.110	-0.258	0.565	0.110	-0.258
Rp-W	0.577	-0.196	-0.675	0.307	-0.417	-0.503	0.454	-0.246	-0.356	0.602	-0.110	-0.295
Rp-S	0.764	0.062	-0.764	-0.452	-0.436	0.171	0.078	0.031	0.171	0.047	-0.109	0.031
Rd-W	0.779	-0.153	-0.899*	-0.102	-0.587	-0.217	0.409	-0.230	-0.217	0.447	-0.102	-0.230
Rd-S	0.756	0.126	-0.756	-0.504	-0.378	0.252	0.000	0.126	0.252	0.000	0.000	0.126
Rd-SCa	0.574	-0.365	-0.691	0.300	-0.73	-0.652	0.717	-0.652	-0.652	0.782	-0.300	-0.652
Rd-SCb	0.741	-0.445	-0.877*	-0.037	-0.692	-0.321	0.507	-0.321	-0.321	0.494	-0.161	-0.222
COWF-ph	0.327	0.109	-0.409	-0.027	-0.245	-0.082	0.109	-0.027	-0.082	0.382	0.409	-0.027
COWF-s	0.736	0.000	-0.799	-0.190	-0.583	-0.127	0.292	-0.203	-0.127	0.431	0.038	-0.203
BNT	0.395	-0.168	-0.551	0.156	-0.335	-0.299	0.228	-0.060	-0.132	0.611	0.311	-0.156
PPVT-R	0.143	-0.143	-0.257	-0.086	-0.257	0.029	-0.371	0.486	0.543	0.543	0.600	0.314
CIG	0.340	-0.454	-0.605	0.094	-0.359	-0.189	0.265	-0.019	-0.094	0.624	0.246	-0.113
SS	0.761	-0.101	-0.824**	-0.114	-0.685	-0.254	0.419	-0.355	-0.254	0.507	-0.140	-0.355
СТР	0.761	-0.101	-0.824**	-0.114	-0.685	-0.254	0.419	-0.355	-0.254	0.507	-0.140	-0.355
AG2												
	TFexcF	TFexcFA	TFexcFR	AF FA	AF AD	AF AD AF RD		SLF III	SLF III	SLF II SLF II AI		SLF II RD
	FA	D	D				FA	AD	RD	FA		
AC-W	0.211	-0.199	-0.130	0.434	-0.004	-0.392	0.435	-0.032	-0.032 -0.309		-0.013	-0.334
AC-SC	0.071	-0.437	-0.641*	0.368	-0.464	-0.560	0.450	-0.377	-0.548	0.309	-0.252	-0.492
AC-CM	-0.037	-0.290	-0.446	0.254	-0.240	-0.576	0.248	-0.323	-0.565	0.334	-0.271	-0.546
Rp-W	0.165	-0.481	-0.699*	.576	-0.146	-0.664*	0.602	-0.294	-0.632*	0.521	-0.237	-0.511
Rp-S	-0.063	-0.172	-0.374	0.202	0.035	-0.704*	0.741*	-0.001	-0.768*	0.067	-0.101	-0.185
Rd-SCa	0.009	-0.175	-0.154	0.069	-0.142	-0.253	0.145	-0.096	-0.202	0.018	-0.151	-0.193
Rd-SCb	0.145	-0.313	-0.222	0.308	-0.120	-0.215	0.251	-0.072	-0.190	0.195	-0.104	-0.226
COWF-ph	-0.069	-0.263	-0.514	0.188	-0.301	-0.480	0.382	-0.289	-0.593**	0.126	-0.375	-0.418
COWF-s	0.061	-0.329	-0.390	0.174	-0.318	-0.308	0.386	-0.107	-0.401	-0.059	-0.306	-0.249
BNT	-0.020	-0.361	-0.523	0.294	-0.349	-0.474	0.434	-0.286	-0.555**	0.025	-0.424	-0.397
PPVT-R	-0.254	-0.209	-0.693*	0.335	-0.623	-0.614	0.321	-0.636	-0.662*	0.315	-0.571	-0.693
CIG	0.073	-0.426	-0.748*	0.302	-0.628	-0.606	0.204	-0.508	-0.604**	0.075	-0.539	-0.524
SS	-0.012	-0.081	-0.010	-0.051	0.098	-0.054	-0.007	0.100	-0.032	-0.201	-0.049	0.091
CTP	0.007	-0.130	-0.029	0.042	0.074	-0.125	-0.017	0.120	-0.017	-0.184	-0.056	0.059
C IF	0.007	0.130	0.029	0.042	0.074	0.120	0.017	0.120	0.017	0.104	0.000	0.055

Πίνακας 7. Συντελεστές συσχέτισης Spearman rho που υποδεικνύουν τη σχέση ανάμεσα στις τιμές FA, AD και RD της λευκής ουσία του δεξιού ημισφαιρίου και τη νευροψυχολογική επίδοση

AF: Τοξοειδής Δεσμίδα, AD: αζονική διαχυτότητα; FA: κλασματική ανισοτροπία, RD: ακτινική διαχυτότητα, SLF II: Άνω Επιμήκης Δεσμίδα II, SLF III: Άνω Επιμήκης Δεσμίδα III, TFexcF: Κροταφομετωπιαία δεσμίδα της Εζώτατης Κάψας. AC-W: BDAE Ακουστική κατανόηση μεμονωμένες λέζεις, AC-SC: BDAE Ακουστική Κατανόηση απλές εντολές, AC-CM: BDAE Ακουστική κατανόηση σύνθετο υλικό, Rp-W: BDAE επανάληψη λέξεων, Rp-S: BDAE επανάληψη προτάσεων, Rd-W: BDAE ανάγνωση μεμονωμένων λέξεων, Rd-S: BDAE ανάγνωση προτάσεων, Rd-SC: BDAE κατανόηση προτάσεων, COWF-ph: Ελεγχόμενη λεκτική ροή φωνημική υποκλίμακα, COWF-s: Ελεγχόμενη λεκτική ροή σημασιακή υποκλίμακα, BNT: Δοκιμασία Κατονομασίας της Βοστώνης, PPVT-R: Δοκιμασία Προσληπτικού Λεξιλογίου Peabody αναθεωρημένη έκδοση, CIG: Κατανόηση Οδηγιών στα Ελληνικά, SS: Αφήγηση Ιστορικού Νόσου, CTP: Περιγραφή Εικόνας «Κλέφτης Γλυκών». *p_{adjusted} <0.05, **p_{adjusted} <0.055 (marginally significant)

	AC-W	AC-SC	AC-CM	Rp-W	Rp-S	Rd-W	Rd-S	Rd-SCa	Rd-SCb	COWF-ph	COWF-s	BNT	PPVT	CIG	Σοβαρότητα αφασίας
AG1															
P1	16	9	6	4	4*	15	3*	1*	4	12*	28*	17	29	3*	μέτρια
P2	11*	3*	1*	0*	0*	0*	0*	0*	1*	0*	0*	5*	22	1*	σημαντική
P3	7*	0*	1*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	2*	0*	σημαντική
P4	14	9	2*	3*	0*	3*	0*	3	3	5*	9*	9	NA	NA	σημαντική
P5	16	7*	б	5	5*	7*	0*	3	4	3*	8*	12	NA	3*	σημαντική
P6	11*	1*	1*	1*	2*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	2*	10	0*	σημαντική
P7	4*	1*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	1*	0*	0*	0*	9*	0*	σημαντική
P8	16	5*	3*	4	10	15	3*	3	4	0*	21*	6*	15*	1*	μέτρια
AG2															
P9	14	8*	4*	5	10	14	1*	2*	4	6*	17*	15	19*	0*	μέτρια
P10	15	2*	0*	2*	2*	15	5	2*	4	1*	0*	14*	18	NA	μέτρια
P11	16	8*	5	5	10	15	4	2*	4	18*	32	18	23	3*	ήπια
P12	15	10	6	4	10	15	5	2*	4	26	53	20	31	9	ήπια
P13	14.5*	9	6	5	9	12*	0*	2*	4	0*	0*	6*	28	3*	μέτρια
P14	15.5	9	3*	5	10	15	3*	1*	4	10*	31	18	30	5*	μέτρια
P15	12.5*	8	6	5	10	NA	NA	NA	2*	18*	3*	8*	24	6*	μέτρια
P16	10.5*	5*	1*	3*	0*	15	2	3	4	0*	22	9*	17	0*	μέτρια
P17	15	6*	5	4	10	12*	1*	2*	2*	NA	NA	9*	NA	NA	μέτρια
P18	15	10	5	3*	9	5*	0*	1*	3	2*	19*	6*	NA	NA	μέτρια
P19	5*	0*	0*	2*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0	0*	2*	0*	μέτρια
P20	16	8*	6	4	2*	15	5	3	4	20	33	16	24	4*	ήπια
P21	16	10	6	5	10	15	5	3	4	29	54	20	28	13	ήπια
P22	14	7*	4*	4	3*	9*	1*	2*	NA	0*	9*	3*	12	1*	μέτρια
P23	15	10	5	5	10	15	4	2*	4	12*	39	19	25	7	μέτρια

Πίνακας 8. Η νευροψυχολογική επίδοση των αφασικών συμμετεχόντων

*Μειωμένη επίδοση βάσει των αντίστοιχων κανονιστικών μελετών και/ή κλινικής κρίσης Impaired scores

AC-W: BDAE Auditory comprehension – single words/ BDAE Ακουστική κατανόηση-μεμονωμένες λέξεις, AC-SC: BDAE auditory comprehension – simple commands/ BDAE Ακουστική κατανόηση-απλές εντολές, AC-CM: BDAE Auditory comprehension – complex material/ BDAE Ακουστική κατανόηση -σύνθετο υλικό, Rp-W: BDAE word repetition/ BDAE επανάληψη λέξεων, Rp-S: BDAE sentence repetition/ BDAE επανάληψη προτάσεων, Rd-W: BDAE single word reading/ BDAE ανάγνωση μεμονωμένων λέξεων, Rd-S: BDAE Sentence reading/ BDAE ανάγνωση προτάσεων, Rd-SC: BDAE sentence comprehension/ BDAE κατανόηση προτάσεων, COWF-ph: Controlled Oral Word Fuency -phonemic subscale/Ελεγχόμενη λεκτική ροή - φωνημική υποκλίμακα, COWF-s: Controlled Oral Word Fluency -semantic subscale/Ελεγχόμενη λεκτική ροή -σημασιακή υποκλίμακα, BNT: Boston Naming Test/ Δοκιμασία Κατονομασίας της Βοστώνης; PPVT-R: Peabody Picture Vocabulary Test-Revised/ Δοκιμασία Προσληπτικού Λεξιλογίου Peabody - αναθεωρημένη έκδοση, CIG: Comprehension of Instructions in Greek/ Κατανόηση Οδηγιών στα Ελληνικά.

8.5. Συζήτηση

Μετά από ένα ΑΕΕ και αριστερή εγκεφαλική βλάβη που οδηγεί σε αφασία, άθικτες περιοχές εντός του αριστερού ημισφαιρίου και/ή του δεξιού ημισφαιρίου επιστρατεύονται προκειμένου να αντισταθμίσουν την απώλεια γλωσσικών λειτουργιών (Hartwigsen and Saur, 2019). Παρόλο που το δεξιό ημισφαίριο θεωρείται ως το «έλασσον» ημισφαίριο για τον λόγο, φαίνεται πως συμβάλλει σημαντικά στη γλωσσική επεξεργασία ενώ, σε πολλούς ασθενείς με σοβαρή αφασία, είναι η εγκεφαλική περιοχή για οποιαδήποτε γλωσσική λειτουργία. Η περιοχή γλωσσικής παραγωγής στον αριστερό κάτω μετωπιαίο φλοιό, γνωστή και ως περιοχή Βroca (κυτταροαρχιτεκτονικά πεδία 44 και 45 κατά Brodmann) συνδέεται αμφίδρομα με την οπίσθια άνω κροταφική περιοχή (περιοχή Wernicke) μέσω της δεσμίδας ΑF, και την όμορη υπερχείλιο και γωνιώδη έλικα του κάτω βρεγματικού λοβίου μέσω των SLF III και SLF II, αντίστοιχα. Η λειτουργική αλληλεπίδραση της περιοχής Broca με την πρόσθια έως ενδιάμεση κροταφική φλοιϊκή περιοχή, που επεξεργάζεται σημασιακές πληροφορίες, λαμβάνει χώρα μέσω της TFexcF.

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε τα δομικά χαρακτηριστικά των ομόλογων των τεσσάρων αυτών δεσμίδων, στο δεξιό ημισφαίριο χρόνιων αφασικών ασθενών. Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν πως οι χρόνιοι αφασικοί ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς συμμετέχοντες παρουσιάζουν σημαντικές δομικές διαφοροποιήσεις στις δεξιές δεσμίδες που αποτελούν τα ομόλογα των επιλεγμένων γλωσσικών δεσμίδων στο αριστερό ημισφαίριο. Συγκεκριμένα, βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη AD σε όλες τις υπο μελέτη ραχιαίες δεσμίδες του δεξιού ημισφαιρίου (AF, SLF II και SLF III) καθώς και οριακά υψηλότερη AD στην κοιλιακή TFexcF και υψηλότερη RD στη δεσμίδα SLF II του δεξιού ημισφαιρίου.

Η ακτινική διαχυτότητα (RD) είναι μια μέτρηση της διάχυσης του νερού κάθετα στον κυτταρικό άξονα και έχει σχετισθεί συστηματικά με την μικροδομή της μυελίνης (Alexander et al., 2007). Πιο συγκεκριμένα, η υψηλότερη RD έχει σχετισθεί με αυξημένη αξονική απομυελίνωση (Alexander et al., 2007; Winklewski et al., 2018). Η AD από την άλλη, είναι μια μέτρηση της διάχυσης των μορίων του νερού παράλληλα με την πορεία των αξόνων και έχει σχετισθεί με αιζημάνη αξονική όρμη (Alexander et al., 2007; Winklewski et al., 2018). Η AD από την άλλη, είναι μια μέτρηση της διάχυσης των μορίων του νερού παράλληλα με την πορεία των αξόνων και έχει σχετισθεί με την αξονική δομή (Alexander et al., 2007). Η μειωμένη AD έχει σχετισθεί με οξεία αξονική βλάβη (Song et al., 2003) ενώ μπορεί να προβλέψει την κινητική έκβαση αλλά και την έκβαση της αφασίας, τρεις μήνες μετά το AEE (Moulton et al., 2019). Επιπλέον, η αύξηση της AD έχει σχετισθεί με την παρουσία αξονικής βλάβης (Arfanakis et al., 2002), όπως φαίνεται και στη μελέτη των Kraus et al. (2007), οι οποίοι εξέτασαν τη λευκή ουσία σε χρόνιους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Ωστόσο, όπως αναφέρουν

οι Winklewski et al. (2018) στη μελέτη ανασκόπησής τους «οι παθολογικές αλλαγές από την οξεία στη χρόνια φάση έχουν ως αποτέλεσμα η AD να δίνει λιγότερο έγκυρες πληροφορίες στη διάρκεια του χρόνου, οδηγώντας σε περιορισμένες συσχετίσεις με την επίδοση. Έτσι, σύμφωνα με τα παραπάνω και κρατώντας στο νου πως όλες οι προαναφερθείσες μελέτες DTI εστιάζουν στη λευκή ουσία που πλήττεται <u>άμεσα</u> από έναν συγκεκριμένο παθολογικό μηχανισμό, η παρούσα μελέτη δεν δύναται να διαφοροποιήσει ανάμεσα στις αιτίες των παρατηρούμενων διαφορών στην AD του άθικτου δεξιού ημισφαιρίου των αφασικών ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Βάσει της προϋπάρχουσας βιβλιογραφίας αυτές οι διαφορές θα μπορούσαν επίσης να αντανακλούν έμμεσες επιδράσεις παθολογικών μηχανισμών, όπως το οίδημα (Schallert et al., 2000; Johansson, 2004; Winklewski et al., 2018).

Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός πως, όπως αναφέρεται στην ενότητα των αποτελεσμάτων, δεν είναι οι τιμές AD στο δεξιό ημισφαίριο των ασθενών που παρουσίασαν συσχέτιση με τη γλωσσική επίδοση, αλλά οι τιμές RD, οι οποίες έδωσαν σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις με τη γλωσσική επίδοση.

Συνεπώς, η χαμηλότερη μυελίνωση, όπως υποδεικνύεται από την αυξημένη RD, σχετιζόταν με χαμηλότερη γλωσσική επίδοση. Εφόσον οι συγκεκριμένες μετρήσεις RD, οι οποίες βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την επίδοση των ασθενών, δεν διέφεραν σημαντικά από αυτές των υγιών συμμετεχόντων, η υπόθεσή μας είναι πως η προνοσηρή δομή της λευκής ουσίας και, συγκεκριμένα, η ποιότητα της μυελίνωσης των αξόνων του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου θα μπορούσε να είναι σημαντική για τη γλωσσική επίδοση μετά από ένα ΑΕΕ.

Κάποιες λίγες μελέτες έχουν προσπαθήσει στο παρελθόν να εξετάσουν πιθανόν σχετιζόμενες με τον λόγο δομές λευκής ουσίας στο άθικτο δεξιό ημισφαίριο αφασικών ασθενών, εστιάζοντας κυρίως στις τιμές FA ή τον όγκο δεσμίδας. Κάποιες από αυτές τις μελέτες δεν κατάφεραν να εντοπίσουν σημαντικές διαφορές στην δεξιά AF των αφασικών ασθενών, σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες (Breier et al., 2008; Geva et al., 2015), ενώ άλλες ανέφεραν αυξημένο όγκο για την AF μετά από θεραπεία μελωδικού επιτονισμού και βελτίωση της γλωσσικής τους επίδοσης (Schlaug et al., 2009; Zipse et al., 2012). Οι Pani et al. (2016) βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λεκτικής ροής και της υψηλότερης FA στη λευκή ουσία κάτω από την προκεντρική έλικα, την άνω κροταφική έλικα και το πεδίο BA44 κατά Brodmann, στην κάτω μετωπιαία έλικα του δεξιού ημισφαιρίου.

Σε μια άλλη μελέτη, αναφέρθηκε μείωση της FA στη λευκή ουσία κάτω από την κάτω μετωπιαία έλικα και την οπίσθια άνω κροταφική έλικα σε ασθενείς με μη-ρέουσα αφασία, μετά από λογοθεραπευτική παρέμβαση (Wan et al., 2014). Ωστόσο, χρειάζεται να σημειωθεί πως καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες δεν χρησιμοποίησε πρωτόκολλα που να επιτρέπουν τη διερεύνηση των διαφορετικών συνεισφορών της SLF II, SLF III και AF, δηλαδή των τριών διακριτών δεσμίδων, που συνιστούν τη ραχιαία οδό για τον λόγο και που σχετίζονται με διαφορετικές όψεις της χαρτογράφησης ήχου-άρθρωσης. Αυτές οι τρεις δεσμίδες συνδέουν ξεχωριστές φλοιϊκές περιοχές (Petrides, 2014) και απαιτούν κατάλληλα παραδείγματα για την εκτίμηση των εξειδικευμένων τους ρόλων. Ένα από τα πιο σημαντικά ερωτήματα που τίθενται στην παρούσα μελέτη ήταν ή σχέση των δεξιών, ομόλογων των αντίστοιχων τεσσάρων αριστερών γλωσσικών δεσμίδων, με τη γλωσσική επίδοση και σύνολο των τεσσάρων αριστερών γλωσσικών δεσμίδων (υποομάδα AG1).

Σε αυτή την υποομάδα των αφασικών ασθενών υπήρχε σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην επίδοση στην αναγνωστική κατανόηση και την RD της δεξιάς TFexcF. Θα πρέπει να σημειωθεί πως όλα τα γραπτά ερεθίσματα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την μελέτη περιλάμβαναν ομαλές λέξεις και έτσι τα ευρήματά μας συζητούνται σε σχέση με τις διεργασίες που σχετίζονται με την λεξική οδό (lexical route). Αυτή δεν είναι η πρώτη φορά που το αποκαλούμενο «ελάσσον» ημισφαίριο για τον λόγο βρίσκεται να σχετίζεται με δεξιότητες ανάγνωσης. Ο Gazzaniga (1970) στην δημοσίευσή του "The Bisected Brain" ανέφερε πως κάποιοι ασθενείς με διατομή μεσολοβίου μπορούσαν να διαβάζουν και να κατανοούν γραπτά ουσιαστικά με το δεξιό τους ημισφαίριο, το οποίο φαινόταν επίσης να κατέχει κάποια περιορισμένη γραμματική ικανότητα. Στο αριστερό ημισφαίριο, μια περιοχή που περιλαμβάνει την οπίσθια ινιοκροταφική αύλακα και εκτείνεται εσωτερικά και έξω στις γειτονικές ατρακτοειδή και κάτω κροταφική έλικα έχει βρεθεί πως ενεργοποιείται κατά την ανάγνωση λέξεων (Price, 2000). Η εν λόγω περιοχή έχει χαρακτηριστεί στο παρελθόν ως «μια διεπιφάνεια, ένα σημείο διασύνδεσης, ανάμεσα σε πληροφορίες οπτικής μορφής αφενός και υψηλότερης τάξης ιδιότητες αφετέρου, όπως ο ήχος ή το νόημα» (Devlin et al., 2006). Η οπίσθια κάτω κροταφική έλικα έχει επίσης βρεθεί να συμβάλλει σε μια πρώιμη αναγνώριση λέξεων μέσα από την αλληλεπίδραση με την περιοχή οπτικής λεκτικής μορφής (visual word form area; VWFA), που βρίσκεται μέσα στην ατρακτοειδή έλικα (Dien et al., 2013). Η κάτω κροταφική έλικα στο αριστερό ημισφαίριο αποτελεί κρίσιμο μέρος του κοιλιακού γλωσσικού συστήματος που επεξεργάζεται υψηλότερης τάξης οπτικές πληροφορίες ενώ η μέση κροταφική έλικα είναι κρίσιμη για την επεξεργασία σημασιακών πληροφοριών. Και οι δύο αυτές κροταφικές περιοχές επικοινωνούν με την περιοχή Broca στην κάτω μετωπιαία έλικα, την κρίσιμη για την παραγωγή λόγου περιοχή, μέσω της TFexcF (Petrides and Pandya, 2009; Petrides, 2014). Έτσι, η υψηλότερης τάξης επεξεργασία της οπτικής μορφής που ενσωματώνεται με σημασιακές πληροφορίες στην πρόσθια έως ενδιάμεση κροταφική περιοχή, μεταδίδεται στην περιοχή Broca μέσω της TFexcF.

Τα παρόντα αποτελέσματα έδειξαν ακόμη μια σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη λεκτική ροή και την τιμή RD της δεξιάς TFexcF, στο δεξιό ημισφαίριο της υποομάδας των αφασικών ασθενών με εκτεταμένη αριστερή βλάβη (AG1). Η λεκτική ροή (speech fluency) μετρήθηκε με τη χρήση δύο δοκιμασιών από τη συστοιχία BDAE: α. την αφήγηση ιστορικού νόσου (Stroke Story; SS), που απαιτεί από τον ασθενή να παράγει αυθόρμητο λόγο βασιζόμενο στην βιογραφική μνήμη και β. την περιγραφή της εικόνας «Κλέφτης Γλυκών» (Cookie Theft Picture; CTP), που απαιτεί την περιγραφή μιας σκηνής που παρουσιάζεται οπτικά κατά την παραγωγή ομιλίας.

Προηγούμενες μελέτες έχουν βρει σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην βλάβη της αριστερής TFexcF με την επίδοση στη δοκιμασία αφήγησης ιστορικού νόσου (Stroke Story), υπογραμμίζοντας τον ρόλο της αριστερής TFexcF στην αυθόρμητη, σχετιζόμενη με την μνήμη, παραγωγή λόγου (Efthymiopoulou et al., 2017).

Έχει διατυπωθεί η άποψη πως η αριστερή κοιλιακή έξω μετωπιαία περιοχή και συγκεκριμένα το κυτταροαρχιτεκτονικό πεδίο 45 κατά Brodmann, στην τριγωνική μοίρα, παίζει κυρίαρχο ρόλο στην ελεγχόμενη επιλεκτική ανάκληση πληροφοριών από οπίσθιες φλοιϊκές περιοχές (Petrides, 2005, 2014, 2016), Μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης παρέχουν σημαντικές ενδείξεις για τον ρόλο αυτό (Cadoret et al., 2001; Kostopoulos & Petrides, 2016), συμπεριλαμβανομένης της επιλεκτικής ανάκλησης λέξεων (Grindrod et al., 2008). Μελέτες σε υγιείς συμμετέχοντες έχουν δείξει πως οι αντίστοιχες δεξιές μετωπιαίες περιοχές ενεργοποιούνται επίσης κατά την ανάκληση λέξεων (Vigneau et al., 2011) και έχει υποστηριχθεί ένας πιθανός αντισταθμιστικός ρόλος των περιοχών αυτών μετά από ένα αριστερό ΑΕΕ και την εμφάνιση διαταραχών λεκτικής ανάκλησης (Winhuisen et al., 2005). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν τον ρόλο της TFexcF σε τέτοιες διεργασίες.

Η παρούσα μελέτη έδειξε επίσης σημαντική αρνητική συσχέτιση της RD των δεξιών ραχιαίων και κοιλιακών δεσμίδων (δηλαδή της AF, SLF III, και TFexcF) με διάφορες όψεις της γλωσσικής επίδοσης στην αφασική υποομάδα AG2. Στην ομάδα αυτή οι βλάβες ήταν

σημαντικά μικρότερες και εστιάζονταν σε διάφορες φλοιϊκες και υποφλοιϊκές περιοχές (βλ. Εικόνα 19, Πίνακας 4) ενώ οι ασθενείς παρουσίαζαν μέτρια ή ήπια αφασία (Πίνακας 8). Συγκεκριμένα, η RD της TFexcF στο δεξιό ημισφαίριο βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την επίδοση στις δοκιμασίες PPVT-R, CIG και την κατανόηση απλών εντολών της συστοιγίας BDAE. Στη δοκιμασία προσληπτικού λεξιλογίου PPVT-R, ο εξεταζόμενος πρέπει να επιλέξει το πιο κατάλληλο οπτικό ερέθισμα (το οποίο μπορεί να είναι ένα αντικείμενο, ένα έμβιο όν ή μια δράση) που ταιριάζει καλύτερα σε μια λέξη, η οποία παρέγεται προφορικά και η οποία παρουσιάζει αυξανόμενο βαθμό δυσκολίας και αφαίρεσης (Simos et al., 2010). Έτσι, η δοκιμασία αυτή απαιτεί επιλεκτική ανάκληση. Η στρατηγική επιλεκτική ανάκληση από τη σημασιακή μνήμη που σχετίζεται με λεκτικό υλικό, έχει συνδεθεί με ενεργοποίηση του αριστερού κάτω μετωπιαίου φλοιού και του πρόσθιου κροταφικού φλοιού (Moss et al., 2005; Grindrod et al., 2008), δηλαδή, τις περιοχές που συνδέονται μέσω της αριστερής TFexcF. Αντίστοιχα, η επιλεκτική ανάκληση οπτικοχωρικής και μη-λεκτικής πληροφορίας φαίνεται πως εξυπηρετείται από την δεξιά ομόλογή της δεσμίδα (Kostopoulos & Petrides, 2003), παρέχοντας μια πιθανή εξήγηση της συσχέτισης ανάμεσα στην επίδοση στη δοκιμασία PPVT-R και την RD της δεξιάς TFexcF, που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη.

Οι δοκιμασίες CIG και η κατανόηση απλών εντολών (BDAE) απαιτούν από τον εξεταζόμενο να κατανοήσει το νόημα μιας πρότασης που παρέχεται προφορικά και είτε να δείξει το σωστό ερέθισμα (CIG) είτε να δράσει όπως υπαγορεύει η εντολή (BDAE; Tsapkini et al., 2009; Simos et al., 2014). Η συμμετοχή του δεξιού ημισφαιρίου στην κατανόηση του λόγου έχει υποστηριχθεί τόσο σε επίπεδο μεμονωμένων λέξεων, σε μελέτες fMRI και μελέτες διατομής του μεσολοβίου (Gazzaniga, 1970, 1998; Price, 2000), όσο και σε επίπεδο προτάσεων (Kuperberg et al., 2000; Vigneau et al., 2011; Gajardo-Vidal et al., 2018).

Οι Kuperberg et al. (2000) σε μια μελέτη λειτουργικής νευροαπεικόνισης έδειξαν πως η δεξιά μέση κροταφική έλικα συμβάλλει στην επεξεργασία στοιχείων της προσωδίας κατά την κατανόηση προτάσεων. Στην παρούσα μελέτη, η επίδοση στην δοκιμασία CIG (μια δοκιμασία ακουστικής κατανόησης με παράγοντες ενεργού μνήμης; Simos et al., 2014) δεν σχετίσθηκε μόνο με τη δεξιά TFexcF αλλά και με τη δεξιά SLF III. Οι Gajardo-Vidal et al. (2018) βρήκαν πως η ενεργοποίηση της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας σχετίζεται και με τη γλωσσική αλλά και με τη μη-γλωσσική ενεργό μνήμη και πως βλάβη στην περιοχή αυτή είχε ως αποτέλεσμα μια μακροχρόνια διαταραχή ακουστικής κατανόησης προτάσεων.

Τα παρόντα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση πως η δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα, που συνδέεται ραχιαία μέσω της SLF III και της AF με οπίσθιες βρεγματικές και κροταφικές περιοχές, και κοιλιακά μέσω της TFexcF με ενδιάμεσες κροταφικές περιοχές, μπορεί να διαμεσολαβεί επιτελικές διεργασίες, όπως διεργασίες που σχετίζονται με την προσοχή.

Η επανάληψη λέξεων και προτάσεων επίσης βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με την RD των δεσμίδων AF και SLF III, καθώς και της TFexcF. Η ικανότητα επανάληψης περιλαμβάνει μια σειρά διεργασιών όπως είναι η φωνημική ανάλυση, η βραχύχρονη μνήμη, η προσοχή και η σημασιακή γνώση (Ardila and Rosselli, 1992). Σε μια μελέτη διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού, οι Hartwigsen et al. (2010) έδειξαν πως η δεξιά υπερχείλιος έλικα (δηλαδή, η οπίσθια απόληξη της SLF III) συμβάλλει στις ακριβείς φωνημικές αποφάσεις στον υγιή εγκέφαλο. Επιπλέον, οι Hartwigsen et al. (2020) βρήκαν ότι μετά την εφαρμογή «εικονικών βλαβών» στην αριστερή οπίσθια κάτω μετωπιαία έλικα ασθενών που έχουν υποστεί ΑΕΕ σε αριστερές κροταφοβρεγματικές περιοχές, υπήρχε καθυστέρηση στις φωνημικές αποφάσεις. Αυτή η καθυστέρηση σχετιζόταν με μια αύξηση της ενεργοποίησης της δεξιάς, ομόλογης της βλάβης περιοχής, στην υπερχείλιο έλικα, υποδεικνύοντας έτσι έναν πιθανό ρόλο των δεξιών ομόλογων περιοχών.

Έτσι, φαίνεται πως η δεξιά SLF III και η AF που συνδέουν την υπερχείλιο έλικα και τις οπίσθιες κροταφικές περιοχές με την κάτω μετωπιαία έλικα συμμετέχουν σε διεργασίες που περιλαμβάνουν φωνημική επεξεργασία, ιδίως όταν η αριστερή SLF III έχει υποστεί βλάβη.

Το οπίσθιο τμήμα της κάτω μετωπιαίας έλικας, δηλαδή, η καλυπτρική μοίρα, καθώς και ο αριστερός κροταφικός φλοιός έχουν σχετισθεί συστηματικά με την φωνημική λεκτική ροή (Schmidt et al., 2019). Αξίζει να σημειωθεί πως η φωνημική λεκτική ροη στους αφασικούς ασθενείς φαίνεται πως εξαρτάται όχι μόνο από την ακεραιότητα του αριστερού μετωπιαίου φλοιού αλλά επίσης από τον δεξιό ομόλογο φλοιό (Perani et al., 2003). Τα παρόντα αποτελέσματα βρίσκονται σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα, υποστηρίζοντας τον ρόλο της δεξιάς οπίσθιας κάτω μετωπιαίας έλικας και των συνδέσεών της, με την φωνημική ροή.

Τέλος, μια οριακά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στη δεξιά SLF III RD και την επίδοση στη δοκιμασία κατονομασίας της Βοστώνης (Boston Naming Test; BNT). Η δοκιμασία BNT εκτός από λειτουργίες άρθρωσης και οπτικής αντίληψης περιλαμβάνει και λεξικοσημασιακή ανάκληση. Οι Baldo et al. (2013) μελέτησαν ασθενείς με βλάβη αριστερού ημισφαιρίου χρησιμοποιώντας ανάλυση βάσει ογκοστοιχείων (voxel-based) ελέγχοντας παράλληλα για διαταραχές οπτικής αναγνώρισης και κινητικών όψεων της ομιλίας. Οι εν λόγω συγγραφείς αναγνώρισαν την ενδιάμεση οπίσθια μέση κροταφική έλικα στο αριστερό ημισφαίριο ως την κρίσιμη περιοχή για την λεξικοσημασιακή ανάκληση (Baldo et al., 2013).

Ομοίως, σε υγιείς ενήλικες, οι αριστερές οπίσθιες κροταφικές περιοχές έχουν αναγνωριστεί ως κρίσιμες για την κατονομασία (Hamberger et al., 2014).

Ωστόσο, ένα ευρύ δίκτυο που περιλαμβάνει τόσο αριστερές όσο και δεξιές ημισφαιρικές περιοχές, όπως η δεξιά προκεντρική έλικα και η κάτω κροταφική έλικα, έχει βρεθεί να ενεργοποιείται κατά τη διαδικασία της κατονομασίας εικόνων (Hamberger et al., 2014).

Όπως περιγράφεται παραπάνω, αρκετές μελέτες fMRI έχουν αναφέρει αμφοτερόπλευρες ενεργοποιήσεις, συχνά στις δεξιές ομόλογες των αριστερών γλωσσικών περιοχών, κατά την επίδοση σε διάφορα γλωσσικά έργα, τόσο σε υγιείς ενήλικες (Price, 2000; Price et al., 2005; Price, 2012; Vigneau et al., 2011; Hamberger et al., 2014) όσο και σε αφασικούς ασθενείς (Perani et al., 2003; Hartwigsen et al., 2010, 2020; Baldo et al., 2013; Gajardo-Vidal et al., 2018). Τα παρόντα ευρήματα που παρουσιάζουν συσχετίσεις ανάμεσα στην γλωσσική επίδοση και τις δεξιές δεσμίδες λευκής ουσίας τόσο στην υποομάδα AG1, όσο και στην AG2, υποστηρίζουν την υπόθεση πως, όταν τα αριστερά γλωσσικά δίκτυα διαταράσσονται, δεξιά ομόλογα δίκτυα δύναται να επιστρατευθούν για την αντιστάθμιση συγκεκριμένων γλωσσικών λειτουργιών. Να σημειωθεί πως διαφορετικά πρότυπα συσχετίσεων παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο αφασικών υποομάδων, δηλαδή την AG1 και την AG2. Το εύρημα αυτό είναι πιθανό να σχετίζεται με τη διαφορά στην επίδοση ανάμεσα στις δύο αυτές ομάδες (βλ. Κεφάλαιο 8, Παράγραφο 8.4, τη σοβαρότητα της αφασίας (βλ. Πίνακα 8) και τον όγκο της βλάβης (βλ. Πίνακα 4). Στην υποομάδα στην οποία η αριστερή ημισφαιρική βλάβη περιοριζόταν μόνο σε μέρος του αριστερού γλωσσικού δικτύου (δηλαδή στην υποομάδα AG2, βλ. Πίνακα 4 και Παράγραφο 8.3.3.4), βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις της γλωσσικής επίδοσης με ραχιαίες αλλά και με κοιλιακές δεσμίδες στο δεξιό ημισφαίριο, στην υποομάδα όμως με τις μεγάλες αριστερές βλάβες (AG1) οι συσχετίσεις αφορούσαν μόνο την RD της δεξιάς κοιλιακής TFexcF.

Συνοψίζοντας, η παρούσα μελέτη έδειξε δομικές διαφορές ανάμεσα στους αφασικούς ασθενείς και τους υγιείς συμμετέχοντες, με τη μορφή αυξημένης AD, στα δεξιά ομόλογα των αριστερών γλωσσικών δεσμίδων. Παρόλο που δύναται αυτές οι διαφορές να αντανακλούν προνοσηρές δομικές διαφοροποιήσεις σε συγκεκριμένα άτομα, μπορεί επίσης να αντανακλούν μηχανισμούς που πυροδοτήθηκαν από το αριστερό ΑΕΕ. Σε κάθε περίπτωση, η υποκείμενη αιτιολόγηση τέτοιων διαφορών ήταν πέραν του σκοπού της παρούσας μελέτης, καθώς κάτι τέτοιο πιθανότατα θα απαιτούσε μια παράλληλη ανατομική μελέτη σε πρωτεύοντα, εφόσον δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες που να διερευνούν την συμπεριφορά της AD, στο άθικτο ημισφαίριο μετά από μια χρόνια βλάβη στο ετερόπλευρο ημισφαίριο.

Ο κύριος σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα σε δομικούς δείκτες λευκής ουσίας και την γλωσσική επίδοση, σε ασθενείς με χρόνια αφασία μετά από ένα αριστερό ΑΕΕ. Στο πλαίσιο αυτό, παρέχονται ενδείξεις σημαντικών αντίστροφων συσχετίσεων ανάμεσα στις τιμές RD συγκεκριμένων δεσμίδων του δεξιού ημισφαιρίου των αφασικών ασθενών και την επίδοση σε συγκεκριμένες γλωσσικές δοκιμασίες. Το γεγονός πως οι παρατηρούμενες συσχετίσεις περιλάμβαναν τιμές RD οι οποίες δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά στους αφασικούς συγκριτικά με τους υγιείς συμμετέχοντες υποστηρίζει την ιδέα πως η προνοσηρή διακύμανση στη δομή της μυελίνης αυτών των δεξιών δεσμίδων θα μπορούσε να παρέχει ένα προσαρμοστικό πλεονέκτημα στην αντιστάθμιση των γλωσσικών λειτουργιών, μετά από διαταραχή του αριστερού γλωσσικού δικτύου σε συγκεκριμένα άτομα.

Συνεπώς, η μελέτη αυτή παρέχει ενδείξεις υπέρ μιας συσχέτισης ανάμεσα σε συγκεκριμένες γλωσσικές και ανατομικές μεταβλητές που αφορούν τις δεξιές, ομόλογες των αριστερών γλωσσικών, δεσμίδων των αφασικών ασθενών οι οποίες συνιστούν την κοιλιακή και ραχιαία οδό για το λόγο στο αριστερό ημισφαίριο. Επίσης, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που συνδέει τη δεξιά TFexcF με τη λεκτική ροή και την ανάγνωση, υποδεικνύοντας έναν πιθανό αντισταθμιστικό ρόλο για αυτή τη συγκεκριμένη δομή λευκής ουσίας σε συγκεκριμένες γλωσσικές λειτουργίες, που φαίνεται να σχετίζεται με την έκταση της βλάβης στο αριστερό ημισφαίριο. Επιπλέον, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν διαφορετικά πρότυπα συσχετίσεων ανάμεσα σε δείκτες της δεξιάς TFexcF και γλωσσικές μεταβλητές μεταξύ των δύο αφασικών υποομάδων.

Η υποομάδα AG1 περιλάμβανε τους ασθενείς με τις εκτεταμένες βλάβες του αριστερού ημισφαιρίου που είχαν και χαμηλότερες βαθμολογίες στην προφορική αφήγηση, καθώς και στις δοκιμασίες επανάληψης και ανάγνωσης, συγκριτικά με την υποομάδα AG2, που περιλάμβανε ασθενείς με πιο περιορισμένη βλάβη. Είναι αρκετά ασφαλές να υποθέσουμε πως η μη ρέουσα λεκτική εκφορά θα περιόριζε την επίδοση σε δοκιμασίες στις οποίες ο συμμετέχων θα έπρεπε να αποκριθεί προφορικά, είτε στο πλαίσιο μεγαλόφωνης ανάγνωσης, είτε επανάληψης λέξεων ή προτάσεων. Υπό αυτή την έννοια, η βασική δυσκολία της υποομάδας AG1, συγκριτικά με την AG2 θα μπορούσε να θεωρηθεί πως είναι η ικανότητα παραγωγής λόγου που εμπλέκει διάφορες διεργασίες, όπως την ανάκληση σημασιακών πληροφοριών, την επιλογή λέξεων και την φωνημική δομή. Οι ανατομικοί δείκτες της TFexcF βρέθηκαν να σχετίζονται με δοκιμασίες προφορικής αφήγησης μόνο στην υποομάδα AG1. Αντιθέτως, στην υποομάδα AG2, οι δείκτες της TFexcF, αλλά και των SLF III και AF, βρέθηκαν να συσχετίζονται με διάφορες γλωσσικές δοκιμασίες που αφορούσαν κυρίως την κατανόηση και την επανάληψη. Στην περίπτωση της AG2 (δηλαδή, τους ασθενείς με πιο περιορισμένες βλάβες και σημαντικά μεγαλύτερη ικανότητα παραγωγής λόγου), η επίδοση θα μπορούσε να θεωρηθεί πως επηρεάζεται από μια επιτελική ικανότητα που εμπλέκει την άμεση μνήμη. Έτσι, υποθέτουμε πως στην AG2 οι δεσμίδες του δεξιού ημισφαιρίου θα μπορούσαν να υποστηρίζουν ένα μέρος ενός γενικού τομέα (domain-general) αμφοτερόπλευρου δικτύου εποπτείας, όπως αναφέρεται στην ενότητα της συζήτησης. Από την άλλη, στην AG1 θα μπορούσε κανείς να υποθέσει πως η TFexcF λειτουργεί ως το νευρολογικό υπόστρωμα ενός αντισταθμιστικού μηχανισμού ο οποίος μπορεί να ενεργοποιείται από την εκτεταμένη αριστερή περισιλούϊο βλάβη, επιχειρώντας να υποστηρίξει τις διεργασίες που υπόκεινται της αφήγησης και που έχουν υποστεί σοβαρή διαταραχή.

Τα παραπάνω επιχειρήματα θα μπορούσαν να υποδεικνύουν έναν διαφορετικό αντισταθμιστικό ρόλο της δεξιάς TFexcF στην αφασία που εξαρτάται από την έκταση της βλάβης και τη βαρύτητα της αφασίας.

Κεφάλαιο 9.

Τρίτη Μελέτη: Επιλεκτικές βλάβες του κοιλιακού και του ραχιαίου δικτύου για τον λόγο. Συγκριτική μελέτη τριών περιπτώσεων.

9.1. Περίληψη

Ο ρόλος του πρόσθιου έξω κροταφικού φλοιού στη γλωσσική λειτουργία έχει αναδειχθεί μέσα από πρόσφατες έρευνες. Η παρούσα μελέτη διερεύνησε λεπτομερώς τη γλωσσική και συνολική νοητική επίδοση ενός άνδρα ο οποίος βρισκόταν στη χρόνια φάση ενός ΑΕΕ της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και είχε υποστεί βλάβη περιορισμένη στον πρόσθιο κροταφικό φλοιό και τις συνδέσεις του, μέσω της εξώτατης κάψας, με την τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας. Οι επιδόσεις του συγκρίθηκαν με αυτές άλλων δύο ασθενών με ΑΕΕ της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, επίσης σε χρόνια φάση, με βλάβη στο κλασσικό ραχιαίο οπίσθιο κροταφοβρεγματικό γλωσσικό σύστημα. Ο ασθενής με την πρόσθια κροταφομετωπιαία βλάβη είχε ρέοντα λόγο, με απουσία παραφασιών ή άλλων λαθών, παρουσίαζε όμως επιλεκτική δυσκολία στην πρόσβαση σε λεξικοσημασιακές πληροφορίες, σε αντίθεση με τις διαταραχές στην κατανόηση προτάσεων και την επανάληψη που παρατηρήθηκαν στους άλλους δύο ασθενείς που είχαν υποστεί βλάβη στο κλασσικό ραχιαίο γλωσσικό σύστημα. Μέσω απεικόνισης τανυστή διάχυσης (diffusion tensor imaging, DTI) πραγματοποιήθηκε για τον κάθε ασθενή ανακατασκευή των σχετικών με τον λόγο δεσμίδων, οι οποίες κατόπιν συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες δεσμίδες 10 υγιών ενηλίκων που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

9.2 Σκοπός

Η περιοχή Broca δεν είναι μια ανατομικά ενιαία περιοχή (Κεφάλαιο 1) αλλά περιλαμβάνει δύο διακριτά κυτταροαρχιτεκτονικά πεδία, τα BA44 και BA45, τα οποία διατηρούν διαφορετικές συνδέσεις με τον υπόλοιπο φλοιό του αριστερού ημισφαιρίου συμμετέχοντας σε πολλαπλά διακριτά νευρωνικά δίκτυα (Indefrey & Levelt, 2004; Petrides, 2014; Saur et al., 2008) που έχουν σχετιστεί με πολλές και διαφορετικές επιτελικές, γλωσσικές αλλά και μη γλωσσικές λειτουργίες (Amunts et al., 2004; Petrides, 2014; Friederici, 2011). Για παράδειγμα, πέραν των όσων έχουν αναφερθεί στο κεφάλαιο για την περιοχή Broca (Κεφάλαιο 1) και για τις ενδοημισφαιρικές της συνδέσεις (Κεφάλαιο 6), γνωρίζουμε ότι η ηλεκτρική διέγερση της καλυπτρικής μοίρας (πεδίο BA44) του κάτω μετωπιαίου φλοιού σε ασθενείς που υφίστανται επέμβαση ανοικτού εγκεφάλου, σε εγρήγορση και με πλήρη συνείδηση, οδηγεί σε καθαρή διακοπή ομιλίας (pure speech arrest) ενώ η ηλεκτρική διέγερση της τριγωνικής μοίρας (πεδίο BA45) έχει ως αποτέλεσμα μάλλον ήπιες, απροσδιόριστες διαταραχές, όπως δυσκολία εύρεσης λέξεων ή δυσχέρεια κατονομασίας (Rasmussen & Milner, 1975). Πράγματι, ενώ η εμπλοκή του πεδίου BA44 στον προγραμματισμό των κινητικών όψεων της λεκτικής παραγωγής προκύπτει και από άλλες μελέτες (Amunts et al., 2004; Indefrey & Levelt, 2004), ο ρόλος του πεδίου BA45 της τριγωνικής μοίρας της κάτω μετωπιαίας έλικας παραμένει ακόμη σχετικά ασαφής.

Στην παρούσα μελέτη, είχαμε την ευκαιρία να εξετάσουμε λεπτομερώς έναν ασθενή (AA) με βλάβη του αριστερού ημισφαιρίου περιορισμένη στο κοιλιακό πρόσθιο κροταφικό δίκτυο για τη γλώσσα. Η βλάβη εκτεινόταν στην πρόσθια-ενδιάμεση μοίρα του έξω κροταφικού φλοιού, αφήνοντας άθικτη την οπίσθια άνω κροταφική φλοιϊκή περιοχή καθώς και τη γειτονική βρεγματική. Στον μετωπιαίο λοβό υπήρχε βλάβη μόνο της τριγωνικής μοίρας (BA45). Η βλάβη έθιγε επίσης τη λευκή ουσία που συνδέει τις δύο αυτές περιοχές, την TFexcF (**Εικόνες 22** και **23**). Αυτή η περίπτωση αποκτά επομένως ιδιαίτερη σημασία καθώς η βλάβη περιορίζεται στο «σύστημα-κλειδί» (**βλ. Κεφάλαιο 6, Παράγραφος 6.3**) της κοιλιακής γλωσσικής οδού, αφήνοντας άθικτη τη ραχιαία οδό. Εφόσον η λειτουργική συνεισφορά του πρόσθιου κροταφικού λοβού και των συνδέσεων του μέσω της TFexcF με τον μετωπιαίο φλοιό αποτελεί ακόμη θέμα συζήτησης, θεωρούμε πως αυτή η περίπτωση μπορεί να είναι ιδιαίτερα διαφωτιστική ως κλινικό τεκμήριο του ρόλου της κοιλιακής οδού και του πεδίου BA45 της περιοχής Broca.

Συνεπώς, κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του λειτουργικού ρόλου του πεδίου BA45 και του κοιλιακού γλωσσικού δικτύου στο οποίο αυτό συμμετέχει και, πιο συγκεκριμένα, η αξιολόγηση των πιθανών διαταραχών λεξικοσημασιακής κατανόησης που προκύπτουν από την επιλεκτική βλάβη σε αυτόν τον ασθενή (AA), συγκριτικά με δύο ασθενείς (TA και MM) στους οποίους η βλάβη περιοριζόταν στην «κλασσική» ραχαία γλωσσική οδό. Έγινε μια λεπτομερής χαρτογράφηση της βλάβης σε συνδυασμό με δεσμιδογραφία με απεικόνιση τανυστή διάχυσης (DTI) για την τεκμηρίωση της βλάβης της φαιάς αλλά και της λευκής ουσίας, σε συνδυασμό με ενδελεχή γλωσσική και γενική νευροψυχολογική αξιολόγηση.

9.3. Πληθυσμός και μέθοδος

9.3.1. Συμμετέχοντες

Μελετήθηκαν τρεις δεξιόχειρες άνδρες με μεμονωμένο ισχαιμικό ΑΕΕ της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε χρόνια φάση, χωρίς ιστορικό άλλης νευρολογικής ή ψυχιατρικής νόσου.

Ο πρώτος ασθενής (AA), ένας άνδρας 42 ετών, υποβλήθηκε σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI) και νευροψυχολογική εξέταση περίπου 1.5 έτος μετά από ένα AEE στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο, το οποίο έπληξε τα πρόσθια έως ενδιάμεσα τμήματα της άνω και μέσης κροταφικής έλικας φτάνοντας οπίσθια μέχρι το σημείο της ακουστικής αύλακας (sulcus acusticus), τμήμα της καλυπτρικής μοίρας του κάτω μετωπιαίου φλοιού καθώς και τμήμα των βασικών γαγγλίων (**Εικόνες 22** και **23**).

Ο δεύτερος ασθενής (MM), άνδρας 72 ετών, υποβλήθηκε σε εξέταση MRI και νευροψυχολογικό έλεγχο περίπου 7 μήνες μετά από ένα ΑΕΕ του αριστερού ημισφαιρίου. Η βλάβη περιλάμβανε την οπίσθια αριστερή άνω και μέση κροταφική έλικα, καθώς και ένα μεγάλο μέρος του κάτω βρεγματικού λοβίου που περιλάμβανε τμήματα της γωνιώδους (angular gyrus, ANG) και της υπερχειλίου έλικας (supramarginal gyrus SMG) (Εικόνες 24 και 25).

Τέλος, ο τρίτος ασθενής (TA), άνδρας επίσης 72 ετών, υπέστη ΑΕΕ στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο ένα έτος πριν την ακτινολογική και νευροψυχολογική εξέταση. Η βλάβη έθιγε ένα μικρό τμήμα του οπίσθιου τμήματος της άνω κροταφικής έλικας (superior temporal gyrus, STG) και τμήματα του κάτω βρεγματικού λοβίου, δηλαδή την υπερχείλια (SMG) και τη γωνιώδη (ANG) έλικα. Η βλάβη εκτεινόταν περαιτέρω ραχιαία, πλήττοντας περιοχές του άνω βρεγματικού λοβίου, αλλά και προς τα πίσω, σε τμήματα του ινιακού φλοιού (**Εικόνες 26** και **27**).

Χρησιμοποιήθηκε επιπλέον μια ομάδα ελέγχου 10 δεξιόχειρων υγιών ενήλικων ανδρών, χωρίς ιστορικό νευρολογικής ή ψυχιατρικής νόσου οι οποίοι υποβλήθηκαν σε MRI (Πίνακας 9).

		Ασθενείς					Υγιείς Ενήλικες (n=10)					
	Φύλο	П.Х.	ΕτΕ	Н	XMA	ΛΘ			ΕτΕ	Н		
AA	А	ΔΧ	17	42	17	5	Φύλο	П.Х.	M.O.	M.O.		
MM	А	ΔΧ	12	62	12	5			(τα)	(τα)		
TA	А	ΔΧ	12	73	12	3	10 M	10 RH	14 (3.26)	54.7(9.3)		

Πίνακας 9. Δημογραφικά δεδομένα των τριών ασθενών και της ομάδας ελέγχου. Α: Άρρεν, ΕτΕ: Έτη τυπικής εκπαίδευσης, Η: Ηλικία κατά την ημερομηνία εξέτασης, ΜΜΑ: Μήνες μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (AEE), ΛΘ: Διάρκεια λογοθεραπευτικής παρέμβασης σε μήνες, Π.Χ.: προτιμώμενο χέρι.

Τα δεδομένα των ασθενών συλλέχθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος «Διερεύνηση του κοινού ανατομικού υποστρώματος γλωσσικών και μη γλωσσικών νοητικών ελλειμμάτων στην αφασία» που διεξάγεται στην Α΄ Νευρολογική Κλινική του ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή (κωδικός έγκρισης ερευνητικού πρωτοκόλλου: 2S3X46)8N2-00, Ιούλιος 2017, Υπεύθυνος προγράμματος: Κ. Πόταγας). Οι υγιείς συμμετέχοντες συλλέχθηκαν από το πρόγραμμα «Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ στοιχείων της επιφάνειας του φλοιού με τη ροή ομιλίας και την επίδοση σε νευροψυχολογικες δοκιμασίες σε φυσιολογικό πληθυσμό» που διεξάγεται στην Α΄ Νευρολογική Κλινική του ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή (κωδικός έγκρισης ερευνητικού πρωτοκόλλου: 2OXL46)8N2-7PN, Ιούλιος 2017; Υπεύθυνος προγράμματος: Κ. Πόταγας). Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι και έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής του Αιγινητείου Νοσοκομείου. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπο εν επιγνώσει συναίνεσης πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

9.3.2. Νευροψυχολογική αξιολόγηση

Για την αξιολόγηση της γλωσσικής επίδοσης των τριών ασθενών χρησιμοποιήθηκαν οι υποδοκιμασίες Α. Προφορικής Έκφρασης, Β. Ακουστικής Κατανόησης, Γ. Επανάληψης Λέξεων και Προτάσεων και Δ. Ανάγνωσης, της ελληνικής έκδοσης της Διαγνωστικής Εξέτασης της Βοστώνης για την Αφασία (Boston Diagnostic Aphasia Examination—Short Form; BDAE-SF; Tsapkini et al., 2009). Η Προφορική Έκφραση μετρήθηκε με τη χρήση της παραμέτρου του ρυθμού ομιλίας (speech rate; SR) στις υποδοκιμασίες 1. της Αφήγησης Ιστορικού Νόσου(Stroke Story; SS), όπου ο ασθενής καλείται να περιγράψει τι του συνέβη και 2. της Περιγραφής Εικόνας «Κλέφτης Γλυκών» (Cookie Theft Picture; CTP) όπου ο ασθενής καλείται να περιγράψει τι βλέπει να συμβαίνει σε μια εικόνα. Ο ρυθμός ομιλίας SR υπολογίστηκε από τη διαίρεση του συνολικού αριθμού λέξεων με τη συνολική διάρκεια της αφήγησης σε λέξεις / λεπτό, ακολουθώντας τη μεθοδολογία που περιγράφεται στη δεύτερη μελέτη της παρούσας διατριβής (Kourtidou et al., 2021). Η κατονομασία εκτιμήθηκε με την ελληνική έκδοση της δοκιμασίας κατονομασίας της Βοστώνης (Boston Naming Test; BNT) προσαρμοσμένη στα Ελληνικά από τους Simos, Kasselimis & Mouzaki (2010). Η κατανόηση λέξεων εκτιμήθηκε με την υποδοκιμασία κατανόησης λέξεων της συστοιχίας BDAE Short Form και με την ελληνική έκδοση της δοκιμασίας Peabody Picture Vocabulary Test-Revised (PPVT-R), μια δοκιμασία προσληπτικού λεξιλογίου (Simos et al., 2010). Επιπλέον γρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες φωνημικής και σημασιακής λεκτικής ροής (Controlled Oral Word Fluency, COWF) σταθμισμένες στα Ελληνικά από τους Kosmidis et al., (2004), η δοκιμασία οπτικοχωρικής σάρωσης και νοητικής ευελιξίας Trail Making (Reitan, 1958; Zalonis et al., 2008), η δοκιμασία σημασιακής γνώσης Πυραμίδες και Φοίνικες (Pyramids and Palm Trees; PPT) των Klein & Buchanan, 2009), η δοκιμασία οπτικοχωρικής κατασκευαστικής ικανότητας και μνήμης σύνθετου σχήματος (Taylor Complex Figure; Taylor, 1969), οι κλίμακες αξιολόγησης της πράξης α. Δοκιμασία Μίμησης Χειρονομιών (Imitation of Gestures test; Goldenberg, 1996) και β. Παντομίμας Χρήσης Εργαλείων (Pantomime of Tool Use test; Goldenberg, 2007), η δοκιμασία ακουστικής προσοχής και ενεργού μνήμης Digit Span (DS), προσαρμοσμένη στα Ελληνικά από τους Simos et al. (2011) και η δοκιμασία οπτικής άμεσης και ενεργού μνήμης Corsi Block Tapping (Corsi, 1973). Τα αποτελέσματα της νευροψυγολογικής εξέτασης παρουσιάζονται στον Πίνακα 11

9.3.3. Λήψη δεδομένων απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε MRI εγκεφάλου, με τη χρήση του μαγνητικού τομογράφου 3T Philips 3T Intera scanner Achieva TX (Philips, Best, The Netherlands), της Movάδας Έρευνας Ακτινολογίας και Ιατρικής Απεικόνισης του B' Εργαστηρίου Ακτινολογίας του ΕΚΠΑ, που περιλαμβάνει πηνίο εγκεφάλου 8 καναλιών. Το απεικονιστικό πρωτόκολλο σάρωσης εγκεφάλου περιλάμβανε μια οβελιαία, υψηλής ανάλυσης, ακολουθία τρισδιάστατης T1 (3D high-resolution T1-weighted sequence; HR_3DT1w), με τις ακόλουθες παραμέτρους: χρόνος επανάληψης [repetition time (TR)] 9.9 ms, χρόνος ηχούς [echo time (TE)] 3.7 ms, γωνία εκτροπής (flip angle) 7⁰, μέγεθος ογκοστοιχείου (voxel-size) $1 \times 1 \times 1$ mm και μέγεθος μήτρας εικόνας (matrix size) 244×240). Η ακολουθία της απεικόνισης του Τανυστή Διάχυσης (DTI) περιλάμβανε μία εγκάρσια single-shot spin-echo echo-planar DTI ακολουθία σε 30 διευθύνσεις (Jones et al., 1999) με τιμές b = 0 sec/mm2 (low b-value) και b = 1000 sec/mm2 (high b-value) και τις ακόλουθες παραμέτρους: χρόνος

επανάληψης [repetition time (TR)] 7299 ms, χρόνος ηχούς [echo time (TE)] 68 ms, γωνία εκτροπής (flip angle: 90⁰), πεδίο θέασης[field of view (FOV)] 256×256 mm, μέγεθος ογκοστοιχείου (voxel-size) 2×2×2 mm. Για τη βελτίωση του λόγου σήματος προς θόρυβο [Signal-to-Noise Ratio (SNR)], η λήψη των εικόνων high b-value έγινε δύο φορές και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των δύο λήψεων. Όλες οι εικόνες εξετάστηκαν οπτικά από ένα φυσικό εξειδικευμένο στην τεχνολογία MRI και έναν νευροακτινολόγο με σκοπό την ταυτοποίηση πιθανών σφαλμάτων (artiftacts) αλλά και τον αποκλεισμό συμμετεχόντων με απρόβλεπτα ευρήματα.

9.3.3.1. Χαρτογράφηση και περιγραφή της βλάβης σε συντεταγμένες ΜΝΙ

Η σχεδίαση των εγκεφαλικών βλαβών του αριστερού ημισφαιρίου, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση τρισδιάστατων εικόνων T1, στο λογισμικό MRIcron (Rorden and Brett, 2000). Οι εγκεφαλικές βλάβες σχεδιάστηκαν δια χειρός, σε μεμονωμένες τρισδιάστατες εικόνες T1, σε φυσικό χώρο. Κατόπιν, οι εικόνες Τ1 και οι χαρτογραφημένες βλάβες κανονικοποιήθηκαν στο λογισμικό SPM12 (Rorden et al., 2012) με τη χρήση του Clinical toolbox, ενός εργαλείου σχεδιασμένου για την προεπεξεργασία απεικονιστικών δεδομένων εγκεφαλικής βλάβης. Στη συνέχεια, οι βλάβες μετατράπηκαν στον στερεοτακτικό χώρο του Νευρολογικού Ινστιτούτου του Μόντρεαλ (Montreal Neurological Institute space; MNI space). Οι εικόνες T1 οπτικοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού επεξεργασίας εικόνων Mango (http://ric.uthscsa.edu/mango/download.html). Η οπτικοποίηση βλαβών των πραγματοποιήθηκε στο πρότυπο του χώρου MNI με τη χρήση του λογισμικού SurfIce (www.nitrc.org/projects/surfice).

Ο προσδιορισμός και η περιγραφή της ακριβούς θέσης των βλαβών και των περιοχών που αυτές θίγουν έγινε σύμφωνα με τον «άτλαντα μορφολογίας του ανθρώπινου εγκεφαλικού φλοιού» (Atlas of the Morphology of the Human Cerebral Cortex on the Average MNI Brain; Petrides, 2019).

Στις Εικόνες 22-27 παρουσιάζονται οι σχεδιασμένες βλάβες, καθώς και επιλεγμένες Εικόνες Τ1, συνοδευόμενες από αναλυτική περιγραφή της βλάβης και των περιοχών που αυτή πλήττει, για τον κάθε ασθενή.


Διαδοχικές στεφανιαίες εικόνες MRI, $\sigma \varepsilon$ συντεταγμένες MNI (Υ), που απεικονίζουν βλάβη τη του ασθενούς AA, και προσδιορισμός των ανατομικών περιοχών βάσει του «άτλαντα μορφολογίας του ανθρώπινου εγκεφαλικού φλοιού» (Petrides, 2019). H βλάβη εμφανίζεται στο σημείο Υ35 και συνεχίζει έως το Υ20, περιλαμβάνοντας μέρος της τριγωνικής μοίρας (περιοχή ΒΑ45), καθώς και την υποκείμενη λευκή ουσία (βλέπε Y26. Υ21). Στο σημείο Υ19, βλάβη επίσης η περιλαμβάνει μέρος του κερκοφόρου πυρήνα (caudate nucleus), την έσω κάψα (internal

22.

capsule; IC), την έζω κάψα (external capsule; EC) και την κροταφομετωπιαία δεσμίδα της εξώτατης κάψας (temporo-frontal extreme capsule fasciculus; TFexcF), ακριβώς κάτω από τον φλοιό της νήσου Brevis I (GBI). Υποφλοιικά υπάρχει βλάβη στο προτείχισμα (claustrum), στο κέλυφος (putamen) και στο πρόσθιο μέρος της νήσου (GBI), κάτω από το οποίο περνάει η TFexcF. Από το σημείο Υ15 έως το Υ7, η βλάβη περιλαμβάνει ένα μικρό μέρος της πρόσθιας άνω κροταφικής έλικας (STG). Προχωρώντας προς τα πίσω, μεταξύ του σημείου -Y3 και του Y3, παρατηρείται βλάβη στην περιοχή που αναμένεται να διέρχεται η TFexcF, η οποία περνάει ανάμεσα στο προτείχισμα και την πρόσθια νήσο (gyrus Brevis III; GBIII), στην STG, καθώς και σε ένα μικρό μέρος της μέσης κροταφικής έλικας (MTG), συμπεριλαμβανομένης και της άνω κροταφικής αύλακας (superior temporal sulcus; sts) (βλέπε Y0). Στο σημείο Y-7 η βλάβη βρίσκεται έμπροσθεν της ακουστικής αύλακας (sulcus acusticus; sa), η οποία εντοπίζεται στην έζω STG (βλέπε Εικόνα 23). Υποφλοιικά η βλάβη παρουσιάζεται να περιλαμβάνει μέρος του κερκοφόρου πυρήνα, της IC, της EC, της TFexcF ανάμεσα στο προτείχισμα και την έλικα της νήσου Brevis III και της έλικας Longus I & II, αλλά και την STG, την sts και ολόκληρη την MTG. Η κροταφική βλάβη είναι ορατή μέχρι και το ύψος του Y-15, όπου περιορίζεται στη νήσο, στο προτείχισμα, τον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος, την EC, την TFexcF, αλλά και στο ύψος του Y-19, όπου η βλάβη εντοπίζεται στο κέλυφος και την κάτω νήσο, αφήνοντας την έλικα του Heschl και τις γύρω κροταφικές περιοχές άθικτες. Δεν παρατηρείται βλάβη πέραν του Y-20. aalf: anterior ascending ramus of the lateral fissure/πρόσθιος ανιών κλάδος της πλάγιας σχισμής, GBI: gyrus brevis Ι της νήσου, GBIII: gyrus brevis III της νήσου, GLI: gyrus longus Ι της νήσου, GLII: gyrus longus II της νήσου, half: horizontal ascending ramus of the lateral fissure/οριζόντιος ανιών κλάδος της πλάγιας σχισμής, HG: Heschl's gyrus/έλικα του Heschl, IFG:Tr: inferior frontal gyrus, pars triangularis/κάτω μετωπιαία έλικα, τριγωνική μοίρα, IFG:Op: inferior frontal gyrus, pars opercularis/κάτω μετωπιαία έλικα, καλυπτρική μοίρα, Or: pars orbitalis/κογχική μοίρα, Tr: pars triangularis/τριγωνική μοίρα, ifs: inferior frontal sulcus/κάτω μετωπιαία αύλακα, lf: lateral fissure/πλάγια σχισμή, MFG: middle frontal gyrus/μέση μετωπιαία έλικα, MTG: middle temporal gyrus/μέση κροταφική έλικα, PoG: postcentral gyrus/μετακεντρική έλικα, PrG: precentral gyrus/προκεντρική έλικα, sts: superior temporal sulcus/ άνω κροταφική αύλακα, ts: triangular sulcus/τριγωνική αύλακα.



Εικόνα 23. Εξωτερική όψη του αριστερού ημισφαιρίου του ασθενούς ΑΑ, στο οποίο απεικονίζεται η φλοιϊκή βλάβη (κόκκινο χρώμα) αλλά και η βλάβη της λευκής ουσίας από κάτω (ρόζ χρώμα). Η φλοιϊκή βλάβη στην έζω επιφάνεια του ημισφαιρίου, καταλαμβάνει την άνω και μέση κροταφική έλικα (STG και MTG), πρόσθια της ακουστικής αύλακας (sulcus acusticus, sa), καθώς και την τριγωνική μοίρα (πεδίο BA45) της κάτω μετωπιαίας έλικας. Να σημειωθεί ότι τα οπίσθια τμήματα της άνω και μέσης κροταφικής έλικας (που τυπικά περιλαμβάνονται στην περιοχή Wernicke [Petrides, 2014; Mesulam, 2015]), καθώς και του φλοιού της καλυπτρικής μοίρας (πεδίο ΒΑ44), είναι άθικτα. Έτσι, συνάγεται ότι η βλάβη περιορίζεται στο κοιλιακό γλωσσικό δίκτυο. Η βλάβη στην λευκή ουσία, η οποία βρίσκεται εν τω βάθει, κάτω από την κάτω μετωπιαία έλικα και τον πρόσθιο κροταφικό λοβό, και στην οποία περιλαμβάνεται και η TFexcF (βλέπε Εικόνα 22), αναπαρίσταται με ροζ χρώμα. Η βλάβη του ασθενούς AA ανακατασκευάστηκε στον στερεοτακτικό χώρο MNI και προβλήθηκε στον τυπικό μέσο εγκέφαλο του MNI. aalf: ascending anterior ramus of the lateral fissure/ $\alpha vi \omega v$ πρόσθιος κλάδος της πλάγιας σχισμής, half: horizontal ascending ramus of the lateral fissure/opi ζ óντιος ανιών κλάδος της πλάγιας σχισμής, ifs: inferior frontal sulcus/κάτω μετωπιαία έλικα, lf: lateral fissure/πλάγια σχισμή, MTG: middle temporal gyrus/ μέση κροταφική έλικα, Op: pars opercularis (area BA44)/καλυπτρική μοίρα (πεδίο BA44), sa: sulcus acusticus/ακουστική αύλακα; STG: superior temporal gyrus/άνω κροταφική έλικα, sts: superior temporal sulcus/άνω κροταφική αύλακα, Tr: pars triangularis (Brodmann area 45)/τριγωνική μοίρα (πεδίο BA45), ts: triangular sulcus/τριγωνική αύλακα.



Εικόνα 24. Διαδοχικές στεφανιαίες εικόνες MRI. $\sigma \varepsilon$ στερεοτακτικές συντεταγμένες ΜΝΙ (Υ,) που απεικονίζουν τη βλάβη του ασθενούς ΜΜ και προσδιορισμός των ανατομικών περιογών βάσει του «άτλαντα μορφολογίας ανθρώπινου του εγκεφαλικού φλοιού» (Petrides, 2019). Ta πρόσθια όρια της βλάβης εντοπίζονται κάτω από την κεντρική αύλακα (central sulcus, cs), ακριβώς πίσω από την ακουστική αύλακα, στο Υ-12, όπου ένα μικρό μέρος της άνω κροταφικής έλικας temporal (superior gyrus; STG) έχει πληγεί. Στο ύψος του Υ-19, υπάρχει βλάβη στο κροταφικό πεδίο (planum temporale), όπου βρίσκεται η έλικα του Heschl (Heschl's

gyrus; HG). Επιπλέον, βλάβη παρατηρείται στο έζω μέρος της STG αλλά και στην άνω κροταφική αύλακα (superior temporal sulcus; sts). Στο Y-27 πλήττονται εξ ολοκλήρου οι περιοχές HG, planum temporale, STG, καθώς και οι δύο όχθες (banks) της sts. Στο σημείο αυτό, παρατηρείται βλάβη στη βρεγματική καλύπτρα και στο πρόσθιο μέρος της υπερχειλίου έλικας (supramarginal gyrus; SMG) ή, αλλιώς, πεδίο PF. Στο Y-39, υπάρχει βλάβη σε ολόκληρη την STG και την sts. Η βρεγματική καλύπτρα και το κοιλιακό μέρος της SMG είναι πλήρως κατεστραμμένα, καθώς και η υποκείμενη λευκή ουσία, από όπου θα πρέπει να διέρχονται ίνες και από τη δεσμίδα SLF ΙΙΙ αλλά και από την ΑF. Περαιτέρω οπίσθια, στο Y-47, ολόκληρη η SMG, η STG, οι δύο όχθες της αύλακας sts, καθώς και η υποκείμενη λευκή ουσία, έχουν πληγεί. Στο Y-51, η βλάβη περιλαμβάνει ολόκληρη την STG και τις δύο όχθες της αύλακας sts. Η βλάβη εκτείνεται από τη διαβρεγμάτια αύλακα (intraparietal sulcus; ips), μέχρι κάτω στον οπίσθιο κροταφικό λοβό. Έτσι, όλη η SMG θίγεται, συμπεριλαμβανομένου του πλέον οπίσθιου τμήματός της, καθώς και του πλέου οπίσθιου τμήματος της STG. Στο Y-59, ομοίως, η βλάβη φαίνεται να πλήττει την SMG και την υποκείμενη λευκή ουσία. Η βλάβη εκτείνεται από την αύλακα ips, μέχρι το πλέον οπίσθιο τμήμα της όμορης MTG. Στο Y-63, η βλάβη εκτείνεται κάτω από την αύλακα ips συμπεριλαμβάνοντας τη γωνιώδη έλικα (angular gyrus; ANG) και την MTG, μέχρι το οπίσθιο τμήμα της μέσης κροταφικής αύλακας (middle temporal sulcus-posterior; mts-p). Μεταξύ της τομής Υ71 και της Υ79, η βλάβη περιλαμβάνει την ANG, από τη διαβρεγματα αύλακα (intraparietal sulcus; ips), μέχρι την ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 3 (caudal superior temporal sulcus, branch 3; csts-3). ANG: angular gyrus/γωνιώδης έλικα, aplf: ascending posterior ramus of the lateral fissure/ ανιών οπίσθιος κλάδος της πλάγιας σχισμής, csts1: caudal superior temporal sulcus, branch 1/ ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 1, csts3: caudal superior temporal sulcus, branch 3/ ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 3, HG: Heschl's gyrus/έλικα του Heschl; IPL: inferior parietal lobule/ κάτω βρεγματικό λοβίο, ips: intraparietal sulcus/διαβρεγμάτια αύλακα, lf: lateral fissure/πλάγια σχισμή, MTG: middle temporal gyrus/μέση κροταφική έλικα, mts-p: posterior middle temporal sulcus/οπίσθια μέση κροταφική αύλακα, PoG: postcentral gyrus/μετακεντρική έλικα, SMG: supramarginal gyrus/υπερχείλιος έλικα, STG: superior temporal gyrus/άνω κροταφική έλικα, sts: superior temporal sulcus/άνω κροταφική αύλακα.



Εικόνα 25. Εξωτερική όψη του αριστερού ημισφαιρίου του ασθενούς ΜΜ. Η περιοχή της βλάβης παρουσιάζεται με μπλέ χρώμα. Περιλαμβάνει την οπίσθια κροταφική περιοχή, πίσω από το ύψος της ακουστικής αύλακας (sulcus acusticus; sa). Επιπλέον, η βλάβη περιλαμβάνει την έλικα του Heschl (Heschl's gyrus; HG), εντός της πλάγιας σχισμής, καθώς και ένα μέρος της οπίσθιας μέσης κροταφικής έλικας (posterior middle temporal gyrus, pMTG). Συνεπώς, η οπίσθια κροταφική έχει υποστεί βλάβη. Η βλάβη εκτείνεται στην υπερχείλιο (supramarginal gyrus; SMG) και τη γωνιώδη (angular gyrus; ANG) έλικα του κάτω βρεγματικού λοβίου. Έτσι, η βλάβη θεωρούμε ότι περιορίζεται στο ραχιαίο οπίσθιο γλωσσικό δίκτυο, αφήνοντας άθικτες όλες τις φλοιϊκές περιοχές που σχετίζονται με το κοιλιακό γλωσσικό δίκτυο, δηλαδή τις πρόσθιες έως ενδιάμεσες έξω κροταφικές περιοχές και τις συνδέσεις τους με το πεδίο BA45 του κάτω μετωπιαίου φλοιού. Η βλάβη ανακατασκευάστηκε σε στερεοτακτικό χώρο MNI και προβλήθηκε στον τυπικό μέσο εγκέφαλο MNI.

ANG: angular gyrus/γωνιώδης έλικα, csts1: caudal superior temporal sulcus, branch 1/ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 1, csts2: caudal superior temporal sulcus, branch 2 (angular sulcus)/ ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 2 (γωνιώδης αύλακα), csts3: caudal superior temporal sulcus, branch 3 (anterior occipital sulcus) / ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 3 (πρόσθια ινιακή αύλακα), ipcs: inferior postcentral sulcus/κάτω μετακεντρική αύλακα, ips: intraparietal sulcus/διαβρεγμάτια αύλακα, lf: lateral fissure/πλάγια σχισμή, pMTG: posterior middle temporal gyrus/οπίσθια μέση κροταφική έλικα, pSTG: posterior superior temporal gyrus/οπίσθια άνω κροταφική έλικα, sa: sulcus αcusticus/ακουστική αύλακα, SMG: supramarginal gyrus/υπερχείλιος έλικα, sts: superior temporal sulcus/άνω κροταφική αύλακα.



Εικόνα 26. Στεφανιαίες εικόνες MRI σε στερεοτακτικές συντεταγμένες MNI, που απεικονίζουν τη βλάβη του ΤÀ ασθενούς και προσδιορισμός των ανατομικών περιοχών βάσει του «άτλαντα μορφολογίας του ανθρώπινου εγκεφαλικού φλοιού» (Petrides, 2019). Η βλάβη ζεκινά πίσω από την κεντρική αύλακα (cs) και μετά την τομή Υ-24. Στην Υ-27 έχει πληγεί η λευκή ουσία κάτω από την υπερχείλιο έλικα (SMG) και τις περιοχές της μετακεντρικής έλικας (PoG). Έτσι, υποθέτουμε πως επηρεάζονται οι ίνες α. της άνω επιμήκους δεσμίδας ΙΙΙ (SLF III), που προέρχονται από την SMG, β. της άνω επιμήκους δεσμίδας ΙΙ (SLF II), που προέργονται από την ANG. και γ. της τοζοειδούς δεσμίδας (AF), που προέρχονται από την ουραία άνω κροταφική περιοχή (Tpt). Στην τομή Y-31, μια

μικρή περιοχή της πρόσθιας SMG προστίθεται στη βλάβη. Στην Υ-35 και Υ-39, η βλάβη περιλαμβάνει την SMG και την υποκείμενη λευκή ουσία. Στην Y-43, ολόκληρη η SMG, η υποκείμενη λευκή ουσία και ένα μικρό μέρος της περιοχής Tpt, δηλαδή της ουραίας άνω κροταφικής έλικας (STG), έχουν επηρεαστεί, αφήνοντας άθικτη την πρωτογενή ακουστική περιογή της έλικας του Heschl (HG). Πιο πίσω, στις τομές Y-47, -51, -55 και -59, η βλάβη περιλαμβάνει επίσης ολόκληρη την SMG και τον άνω βρεγματικό λοβό (SPL), καταλαμβάνοντας πια ένα μεγαλύτερο κομμάτι της STG (βλέπε Y-55). Στο σημείο Y-63, οι περιοχές του άνω και κάτω βρεγματικού λοβού, συμπεριλαμβανομένων των περιοχών PFm και PG, καθώς και της υποκείμενης λευκής ουσίας μέχρι την ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 3 (csts3) έχουν υποστεί βλάβη. Στις τομές Y-67 μέχρι την Y-71, οι περιοχές SPL και IPL, συμπεριλαμβανομένης της ANG, καθώς και της υποκείμενης λευκής ουσίας μέχρι την ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 3 (csts-3), έχουν πληγεί (βλέπε Y-69). Στις τομές Y-75, Y-79 και Y-83, το προσφηνοειδές λοβίο (precuneus), οι περιοχές SPL και IPL, μέχρι την αύλακα csts3 έχουν επηρεαστεί, ενώ στην τομή, Y-83, η βλάβη περιλαμβάνει την περιοχή του βρεγματοινιακού τόζου (POA) και την ANG μέχρι την αύλακα csts3. Η βλάβη συνεχίζει οπίσθια σε βρεγματοϊνιακές περιοχές, επηρεάζοντας ακόμη και ινιακές περιοχές, όπως η BA19, στην τομή Y-98, όπου η βλάβη τελειώνει. 3a: area 3a/ περιοχή 3a; 370:lateral occipitoparietal area 37/ έζω ινιακοβρεγματική περιοχή 37, AF: Arcuate Fasciculus/τοζοειδής δεσμίδα, ANG:angular gyrus/γωνιώδης έλικα, cs:central sulcus/κεντρική αύλακα, csts1, csts3:caudal superior temporal sulcus, 1^{st} & 3^{rd} ramus/ ουραία άνω κροταφική αύλακα, $1^{o_{\varsigma}}$ και $3^{o_{\varsigma}}$ κλάδος, IPL:inferior parietal lobule/κάτω βρεγματικό λοβίο, ipcs:inferior postcentral sulcus/κάτω μετακεντρική αύλακα, ips:intraparietal sulcus/δια β ρεγμάτια αύλακα, ipspo:intraparietal sulcus, paroccipital part/διαβρεγμάτια αύλακα, παραϊνιακό τμήμα, lf:lateral fissure/πλάγια σχισμή, MTG:middle temporal gyrus/μέση κροταφική έλικα, POA:parieto-occipital arcus/ βρεγματοινιακό τόζο, PoG:postcentral gyrus/μετακεντρική έλικα, PrCu:precuneus/προσφηνοειδές λοβίο, SLFII/III:άνω επιμήκης δεσμίδα, κλαδος ΙΙ/ΙΙΙ, SMG:supramarginal gyrus/υπερχείλιος έλικα, SPL superior parietal lobule/ άνω βρεγματικός λοβός, STG: superior temporal gyrus/άνω κροταφική έλικα, sts: superior temporal sulcus/ άνω κροταφική αύλακα, Tpt: caudal superior temporal cortical region/ουραία άνω κροταφική φλοιϊκή περιοχή.



Εικόνα 27. Έζω όψη του αριστερού ημισφαιρίου του ασθενούς ΤΑ. Η περιοχή που καταλαμβάνεται από την βλάβη παρουσιάζεται με κίτρινο χρώμα και περιλαμβάνει κυρίως τον βρεγματικό λοβό καθώς και κάποιες γειτονικές οπίσθιες κροταφικές και ινιακές περιοχές. Εντός του βρεγματικού λοβού η βλάβη θίγει περιοχές της μετακεντρικής έλικας (postcentral gyrus; PoG), το μεγαλύτερο, και κυρίως οπίσθιο, τμήμα της υπερχειλίου έλικας (supramarginal gyrus; SMG) αλλά και σχεδόν το σύνολο της γωνιώδους έλικας (angular gyrus; ANG). Επιπλέον, περιοχές που επηρεάζονται από την βλάβη αποτελούν α. τμήματα του άνω βρεγματικού λοβίου (superior parietal lobule; SPL), β. ένα μικρό τμήμα της οπίσθιας άνω κροταφικής έλικας, με άθικτη την πρωτοταγή ακουστική περιοχή της έλικας του Heschl, γ. βρεγματοινιακές και ινιακές περιοχές στη θέση του βρεγματοινιακού τόζου. Έτσι θεωρούμε ότι η βλάβη αφορά πιθανότατα το ραχιαίο οπίσθιο γλωσσικό δίκτυο, καθώς αφήνει άθικτές τις περιοχές που σχετίζονται με το κοιλιακό δίκτυο, όπως την τριγωνική μοίρα (περιοχή BA45) στην κάτω μετωπιαία έλικα και τις πρόσθιες κροταφικές περιοχές. Η βλάβη ανακατασκευάστηκε σε στερεοτακτικό χώρο MNI και προβλήθηκε στον τυπικό μέσο εγκέφαλο MNI.

ANG: angular gyrus/ υπερχείλιος έλικα, csts1: caudal superior temporal sulcus, branch 1/ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 1, csts2: caudal superior temporal sulcus, branch 2 (angular sulcus)/ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 2 (γωνιώδης αύλακα), csts3: caudal superior temporal sulcus, third segment (anterior occipital sulcus)/ ουραία άνω κροταφική αύλακα, κλάδος 3 (πρόσθια ινιακή αύλακα), ips: intraparietal sulcus/ διαβρεγμάτια αύλακα, ips-po: intraparietal sulcus, paroccipital segment/ διαβρεγμάτια αύλακα, ips-po: intraparietal sulcus, paroccipital segment/ διαβρεγμάτια αύλακα, παραινιακός κλάδος, lf: lateral fissure/πλάγια σχισμή, pSTG: posterior superior temporal gyrus/οπίσθια άνω κροταφική έλικα, SMG: supramarginal gyrus/οπερχείλιος έλικα, spcs: superior postcentral sulcus/ άνω μετακεντρική έλικα, sps: superior parietal sulcus/ άνω βρεγματική αύλακα.

9.3.3.2. Ανάλυση δεδομένων απεικόνισης με τανυστή διάχυσης

Όπως και στη δεύτερη μελέτη της παρούσας διατριβής (βλέπε κεφάλαιο 8), η επεξεργασία της απεικόνισης DTI και η ανακατασκευή των δεσμίδων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Brainance MD (Advantis Medical Imaging, Eindhoven, The Netherlands). Η διόρθωση κίνησης και πέδης ρευμάτων πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή εγγραφής του σαρωτή (Netsch & van Muiswinkel, 2004; Wang et al., 2011).

Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) για τις δεξιές και αριστερές δεσμίδες ενδιαφέροντος επιλέχθηκαν βάσει των πρωτοκόλλων που περιγράφονται παρακάτω. Το μέγεθος βήματος (step size) ήταν 1 και ο ουδός μήκους ήταν 200mm. Ο ουδός γωνίας (angle threshold) και η ελάχιστη κλασματική ανισοτροπία (minimum Fractional Anisotropy; FAmin) καθορίστηκαν στις 35° και 0,20 αντιστοίχως για τις δεσμίδες AF (arcuate fasciculus; Τοξοειδής δεσμίδα), SLF II (superior longitudinal fasciculus; άνω επιμήκης δεσμίδα II), SLF III (superior longitudinal fasciculus; άνω επιμήκης δεσμίδα III), TFexcF (temporo-frontal extreme capsule fasciculus; κροταφομετωπιαία δεσμίδα της εξώτατης κάψας), και UF (uncinate fasciculus; αγκιστροειδής δεσμίδα) ενώ για τη μέση επιμήκη δεσμίδα (middle longitudinal fasciculus; MdLF) και την κάτω επιμήκη δεσμίδα (inferior longitudinal fasciculus; ILF) ήταν 27° και 0,15, αντίστοιχα. Οι τιμές μέσης FA, AD και RD επιλέχθηκαν ως ποσοτικές μετρήσεις για τις μεταβλητές DTI.

9.3.3.3. Πρωτόκολλα περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs)

Οι δεσμίδες TFexcF, AF, SLF II, SLF III, MdLF και ILF του αριστερού ημισφαιρίου, ανακατασκευάστηκαν για όλους τους συμμετέχοντες, με τη χρήση ήδη δημοσιευμένων, πολλαπλών περιοχών ενδιαφέροντος (multiple ROI approach) πρωτοκόλλων ανακατασκευής, παρέχοντας έτσι και μια έμμεση μέτρηση του μεγέθους της βλάβης, των αριστερών, σχετιζόμενων με τον λόγο, δεσμίδων, στους εξεταζόμενους ασθενείς. Για την ανακατασκευή της δεσμίδας TFexcF, εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο που περιγράφεται από τους Frey et al. (2008) και τους Kourtidou et al. (2021). Οι δεσμίδες SLF II, SLF III και AF ανακατασκευάστηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο των Barbeau et al. (2020). Για τη δεσμίδα MdLF χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση πολλαπλών ROIs που περιγράφεται από τους Kalyvas et al. (2020), ενώ για την ILF εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο των Wakana et al. (2007). Επιπλέον, προχωρήσαμε στην ανακατασκευή της δεξιάς UF, για όλους τους συμμετέχοντες, ως μια δεσμίδα αναφοράς, σύμφωνα με το πρωτόκολλο που περιγράφεται από τους Wakana et al. (2007). Σε όλες τις ανακατασκευές δεσμίδων, ίνες που κατέληγαν σε εγκεφαλικές περιοχές μη συμβατές με τις γνωστές συνδέσεις της εκάστοτε δεσμίδας αποκλείονταν από την τελική ανακατασκευή. Όταν οι δομές λευκής ουσίες δεν ήταν αναγνωρίσιμες στον έγχρωμο χάρτη ή τον χάρτη της FA εξαιτίας της παρουσίας βλάβης, οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) σχεδιάζονταν σε μια περιοχή αντίστοιχη με αυτή του άθικτου ημισφαιρίου, χρησιμοποιώντας και τα αντίστοιχα σημεία αναφοράς. Σε κάποιες περιπτώσεις η ανακατασκευή μιας συγκεκριμένης δεσμίδας δεν ήταν εφικτή εξαιτίας της παρουσίας βλάβης στην αντίστοιχη λευκή ουσία, δηλαδή σε σημείο που διασχίζεται από τη συγκεκριμένη δεσμίδα. Όλα τα δεδομένα DTI αναλύθηκαν δύο φορές από έναν εξεταστή (Παρασκευή Κουρτίδου), που κατά το χρόνικό διάστημα των αναλύσεων δεν είχε γνώση της γλωσσικής επίδοσης του κάθε ασθενούς, με τη δεύτερη ανάλυση να πραγματοποιείται τέσσερις εβδομάδες μετά την αρχική ανάλυση. Η τοποθέτηση των ROIs αλλά και οι ανακατασκευασμένες δεσμίδες, εποπτεύθηκαν από έναν πεπειραμένο νευροανατόμο (Μιχάλη Πετρίδη). Επιπλέον, τα δεδομένα 5 υγιών συμμετεχόντων αναλύθηκαν και από έναν δεύτερο εξεταστή (Γεωργία Αγγελοπούλου) που είχε άγνοια των αποτελεσμάτων του πρώτου εξεταστή. Απεικονίσεις των ανακατασκευασμένων δεσμίδων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται στις Εικονες 28 έως 34.



Εικόνα 28. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Τοζοειδούς Δεσμίδας (arcuate fasciculus; AF) με τη χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI). Ανακατασκευές της δεζιάς και αριστερής AF ενός υγιούς ενήλικα, σε φυσικό

χώρο, σε οριζόντια (α.) και οβελιαία όψη (β. και γ.) . Η αριστερή ΑF παρουσιάζεται στο (β.) και η δεξιά AF στο (γ.)



Εικόνα 29. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Κροταφομετωπιαίας Δεσμίδας της Εξώτατης Κάψας (temporo-frontal *extreme capsule fasciculus; TFexcF*) με τη χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI). Ανακατασκευή της αριστερής (α.) και δεξιάς TFexcF (β.) σε οβελιαία όψη, ενός υγιούς ενήλικα, σε φυσικό χώρο.



Εικόνα 30. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Κάτω Επιμήκους Δεσμίδας (inferior longitudinal fasciculus; ILF) με τη χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI). Ανακατασκευή $\tau\eta\varsigma$

αριστερής και δεξιάς ILF ενός υγιούς ενήλικα, σε φυσικό χώρο, σε οριζόντια όψη (α.) και σε οβελιαία όψη (β. και γ.). Η αριστερή ILF παρουσιάζεται στο (β.) και η δεξιά ILF στο (γ.).



Εικόνα 31. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Μέσης Επιμήκους Δεσμίδας (middle longitudinal fasciculus; MdLF) με τη χρήση Γανυστή Διάχυσης (diffusion tensor

imaging; DTI). Ανακατασκευή της αριστερής και δεξιάς MdLF ενός υγιούς ενήλικα, σε φυσικό χώρο, σε οριζόντια όψη (α.) και σε οβελιαία όψη (β. και γ.). Η αριστερή MdLF παρουσιάζεται στο πλαίσιο (β.) και η δεξιά MdLF στο (γ.).



Εικόνα 32. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Άνω Επιμήκους Δεσμίδας ΙΙ (superior longitudinal fasciculus ΙΙ; SLF ΙΙ) με τη χρήση Γανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI).

Ανακατασκευή της αριστερής και δεξιάς SLFII ενός υγιούς ενήλικα, σε φυσικό χώρο, σε οριζόντια όψη (α) και σε οβελιαία όψη (β και γ). Η αριστερή SLF ΙΙ παρουσιάζεται στο (β) και η δεξιά SLF ΙΙ στο (γ).



Εικόνα 33. Παρουσίαση της ανακατασκευής της Άνω Επιμήκους Δεσμίδας ΙΙΙ (superior longitudinal fasciculus III; SLF III) με τη χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI). Ανακατασκευή της αριστερής και δεζιάς SLFIII

ενός υγιούς ενήλικα, σε φυσικό χώρο, σε οριζόντια όψη (α.) και σε οβελιαία όψη (β. και γ.). Η αριστερή SLF ΙΙΙ παρουσιάζεται στο (β.) και η δεξιά SLF ΙΙΙ στο (γ.).



Εικόνα 34 Παρουσίαση της ανακατασκευής της Αγκιστροειδούς Δεσμίδας (uncinate fasciculus; UF) με τη χρήση Τανυστή Διάχυσης (diffusion tensor imaging; DTI). Ανακατασκευή της αριστερής και δεξιάς UF ενός υγιούς ενήλικα, σε φυσικό χώρο, σε οριζόντια όψη (α) και σε οβελιαία όψη (β και γ). Η αριστερή UF παρουσιάζεται στο (β) και η δεζιά UF στο (γ).

9.3.4. Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές FA των αριστερών δεσμίδων TFexcF, AF, SLF II, SLF III, MdLF και ILF των 3 συμμετεχόντων, συγκρίθηκαν με τις τιμές FA δέκα υγιών συμμετεχόντων με τη χρήση της δοκιμασίας one-sample Wilcoxon Signed Rank.

Οι τιμές FA της δεξιάς UF των 3 ασθενών επίσης συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες τιμές FA των 10 υγιών συμμετεχόντων. Έτσι, η διάμεσος FA των υγιών συμμετεχόντων συγκρίθηκε με την τιμή FA του κάθε ασθενούς. Η μηδενική υπόθεση ήταν πως η διάμεσος τιμή FA της ομάδας ελέγχου δεν θα είναι σημαντικά διαφορετική από την κρίσιμη τιμή. Στις περιπτώσεις απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης συμπεράναμε πως η τιμή FA του ασθενούς ήταν σημαντικά αποκλίνουσα από την αναμενόμενη FA της ομάδας των υγιών συμμετεχόντων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 10.

	L TFexcF FA	L SLF III FA	L AF FA	L SLF II FA
AA	0.32580*	0.43999	0.49847	0.42856
MM	0.43417	0.35495*	-	-
TA	0.43237	0.38423*	0.41299*	-
Controls				
Mean (SD)	0.43713(0.0187)	0.44594(0.0142)	0.47733(0.0155)	0.43640(0.0128)
	L ILF FA	L MdLF FA	R UF FA	
AA	L ILF FA 0.46635	L MdLF FA 0.47095	R UF FA 0.4322	
AA MM	L ILF FA 0.46635 0.40857*	L MdLF FA 0.47095 0.30334*	R UF FA 0.4322 0.4108	
AA MM TA	L ILF FA 0.46635 0.40857* 0.41299*	L MdLF FA 0.47095 0.30334* 0.38169*	R UF FA 0.4322 0.4108 0.4245	
AA MM TA Controls	L ILF FA 0.46635 0.40857* 0.41299*	L MdLF FA 0.47095 0.30334* 0.38169*	R UF FA 0.4322 0.4108 0.4245	

Πίνακας 10. Παρουσίαση των τιμών κλασματικής ανισοτροπίας (Fractional Anisotropy; FA) της Κροταφομετωπιαίας Δεσμίδας της Εζώτατης Κάψας (temporo-frontal extreme capsule fasciculus; TFexcF), της Άνω Επιμήκους Δεσμίδας, δεύτερος κλάδος (Superior Longitudinal Fasciculus branch II; SLF II) και τρίτος κλάδος (Superior Longitudinal Fasciculus branch II; SLF III), της Τοζοειδούς Δεσμίδας (Arcuate Fasciculus; AF), της Κάτω Επιμήκους Δεσμίδας (Inferior Longitudinal Fasciculus; ILF), της Μέσης Επιμήκους Δεσμίδας (Middle Longitudinal Fasciculus; MdLF) στο αριστερό ημισφαίριο των τριών ασθενών και της ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, παρουσιάζονται οι τιμές FA της δεζιάς Αγκιστροειδούς Δεσμίδας (Uncinate fasciculus; UF), η οποία χρησιμοποιήθηκε ως μια δεσμίδα ελέγχου. (-) Αποτυχία ανακατασκευής των δεσμίδων, εξαιτίας της παρουσίας εκτεταμένης βλάβης της λευκής ουσίας, ως αποτέλεσμα του αριστερού ΑΕΕ... * σημαντικά χαμηλότερη τιμή FA values, όπως υπολογίσθηκε μέσω του στατιστικού ελέγχου Wilcoxon signed rank test, με επίπεδο σημαντικότητας 0.01. AF: Arcuate Fasciculus/Τοζοειδής Δεσμίδα, FA: Fractional Anisotropy/Κλασματική Ανισοτροπία, ILF: Inferior Longitudinal Fasciculus/Κάτω Επιμήκης Δεσμίδα, L: Left/ Αριστερή, MdLF: Middle Longitudinal Fasciculus/Μέση Επιμήκης Δεσμίδα, R: Right/ Δεζιά, SLF II & III: Superior Longitudinal Fasciculus II & III/ Άνω Επιμήκης Δεσμίδα, δεύτερος και τρίτος κλάδος.

9.4. Αποτελέσματα

9.4.1. Ο ασθενής ΑΑ

Τα δεδομένα της ανατομικής μελέτης του ΑΑ έδειξαν πως ο φλοιός οπισθίως της ακουστικής αύλακας, δηλαδή η κλασσική οπίσθια, κροταφική γλωσσική περιοχή (περιοχή Wernicke), ήταν άθικτος. Επιπροσθέτως, υπήρχε βλάβη στην τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας, η οποία άφηνε άθικτη την καλυπτρική μοίρα (πεδίο BA44), καθώς και τον υπόλοιπο μετωπιαίο λοβό. Ακόμη, δεν υπήρχε βλάβη στον ινιακό φλοιό ή την γειτονική ινιοκροταφική περιοχή. Αυτό σημειώνεται επειδή διαταραχές σχετιζόμενες με το κοιλιακό γλωσσικό σύστημα, και την πρόσθια έως ενδιάμεση κροταφική φλοιϊκή περιοχή, έχουν αποδοθεί σε βλάβη της κάτω μετωπιϊνιακής δεσμίδας (IFOF, **βλ. Κεφάλαιο 6, Παράγραφο 6.3**). Βλάβη επίσης παρατηρήθηκε στην έσω κάψα, την έξω κάψα, σε τμήματα των βασικών γαγγλίων και στην πρόσθια νήσο. Η ανάλυση DTI έδειξε σημαντικά μειωμένη κλασματική ανισοτροπία (FA) στην TFexcF (Πίνακας 10), τη δεσμίδα η οποία συνδέει την πρόσθια έως ενδιάμεση έξω κροταφική περιοχή με την κάτω μετωπιαία έλικα και ειδικά την τριγωνική της μοίρα. Έτσι, θεωρούμε ότι η βλάβη επηρέασε επιλεκτικά και μεμονωμένα το πρόσθιο κοιλιακό γλωσσικό σύστημα, γεγονός ιδιαίτερα σπάνιο.

Γλωσσική και Γενική Νευροψυχολογική Επίδοση

Ο λόγος του ΑΑ ήταν ρέων και χαρακτηριζόταν από απουσία φωνημικών και σημασιακών παραφασιών. Η ικανότητα κατονομασίας ήταν διατηρημένη (BNT >50th %ile), όπως και η επίδοσή του στις υποδοκιμασίες της συστοιγίας Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) που αξιολογούν την επανάληψη προφορικά παρουσιαζόμενων λέξεων και προτάσεων (WRp 5/5, SRp 2/2), καθώς και παραμέτρους της ικανότητας ανάγνωσης (Wrd 15/15, SRd 42/43). Η κατανόηση λέξεων και προτάσεων, όπως αξιολογήθηκαν από την συστοιχία BDAE ήταν επίσης διατηρημένη (ACi 25th%ile). Η άμεση και ενεργός ακουστική μνήμη, όπως μετρήθηκε από τις δοκιμασίες ευθείας και αντίστροφης ανάκλησης Digit Span (DS-F) (25th%ile, DS-B 25th%ile), καθώς και η άμεση και ενεργός οπτικοχωρική μνήμη, όπως μετρήθηκε από τις δοκιμασίες Corsi ευθείας και αντίστροφης ανάκλησης (Corsi-F 11th%ile, Corsi-B 28th%ile), αντίστοιχα, βρίσκονταν εντός του φυσιολογικού εύρους (Πίνακας 11). Η κατασκευαστική ικανότητα (TaylorCFc 50th%ile) και η οπτική μνήμη (TaylorCFr 15th%ile) ήταν άθικτες. Επίσης άθικτες ήταν η σημασιακή γνώση (PPT 15/15) και η πράξη (I-H 19/20, I-F16/20, P-TU53/55). Τέλος, η οπτικοχωρική σάρωση/ ταχύτητα επεξεργασίας (TMT-A 25%ile) και η νοητική ευελιξία/διηρημένη προσοχή (TMT-B 25th%ile), όπως μετρήθηκαν από τη δοκιμασία Trail Making A και B ήταν επίσης διατηρημένες.

Να σημειωθεί, ωστόσο, πως η επίδοση στη δοκιμασία Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-R), μια δοκιμασία κατανόησης προσληπτικού λεξιλογίου, ήταν σημαντικά μειωμένη (PPVT-R $<5^{th}$ %ile). Επιπλέον παρατηρήθηκαν σημαντικές δυσκολίες στη σημασιακή και φωνημική λεκτική ροή (COWF-S $<5^{th}$ %ile, COWF-Ph $<5^{th}$ %ile), οι οποίες αντανακλούν ενδεχομένως μια δυσκολία επιλεκτικής ανάκλησης.

	Ασθενείς				Ασθενείς		
	AA	MM	TA		AA	MM	TA
WC	16/16	15,5/16	14.5/16	COWF-S	<5th%ile	<5th%ile	<5th%ile
SC	10/10	2/10	8/10	COWF-Ph	<5th%ile	<5th%ile	<5th%ile
СМ	5/6	0/6	4/6	Corsi-F	11th%ile	66th%ile	<5th%ile
ACi	25th%ile	<5th%ile	<5th%ile	Corsi-B	28th%ile	60th%ile	<5th%ile
WRp	5/5	2/5	5/5	TaylorCFc	50th%ile	-	<5th%ile
SRp	2/2	0/2	1/2	TaylorCFr	15th%ile	-	5th%ile
SS w/m	>50th%ile	24th %ile	<5th%ile	DS-F	25th%ile	<5th%ile	<5th%ile
CTP w/m	15th%ile	<5th%ile	<5th%ile	DS-B	25th%ile	<5th%ile	<5th%ile
WRd	15/15	15/15	13/15	PPT	15/15	-	13/15
SRd	42/43	43/43	15/43	TMT-A	25th%ile	-	<5th%ile
RC oral	2/3	2/3	2/3	TMT-B	25th%ile	-	<5 th %ile
RC silent	4/4	4/4	4/4	P-TU	53/55	-	-
BNT	>50th%ile	10th%ile	20th%ile	I-H	19/20	-	-
PPVT-R	<5th%ile1	10th%ile	8th%ile	I-F	16/20	-	-

Ιίνακας 11. *Υευροψυχολογική* αι Γλωσσική πίδοση των τριών ισθενών ΑΑ, ΜΜ cai TA. WC: word comprehension BDAE test/δοκιμασία ατα-νόησης λέζεων BDAE, SC: simple command comprehend-sion BDAE test/δοκιμασία ατανόησης απλών αντολών BDAE, CM: complex material comprehension BDAE test/ οκιμασία ατανόησης σύνθεου νοητικού υλικού BDAE, ACi:auditory comprehension $ndex/\delta \epsilon i\kappa \tau \eta \varsigma$ ικουστικής ατανόησης, WRp: vord repetition BDAE test/δοκιμασία

επανάληψης λέζεων BDAE, SRp: sentence repetition BDAE test/δοκιμασία επανάληψης προτάσεων BDAE, SS w/m: Stroke Story words/minute BDAE test/δοκιμασία Αφήγησης Ιστορικού Νόσου BDAE (λέξεις/λεπτό), CTP w/m: Cookie Theft Picture words/minute BDAE test/δοκιμασία Περιγραφής Εικόνας Κλέφτη Γλυκών BDAE (λέζεις ανά λεπτό), WRd: word reading BDAE test/δοκιμασία ανάγνωσης λέζεων BDAE, SRd: sentence reading BDAE test/δοκιμασία ανάγνωσης προτάσεων BDAE, RC: reading comprehension BDAE test/ δοκιμασία αναγνωστικής κατανόησης BDAE, Corsi-F: Corsi Block-tapping Task forward condition/δοκιμασία Corsi ευθεία ανάκληση, Corsi-B Block-tapping Task backward condition/Δοκιμασία Corsi αντίστροφη ανάκληση, Taylor CFc: Taylor complex figure copy/ σύνθετη εικόνα Taylor (αντιγραφή), Taylor CFr: Taylor complex figure recall/ σύνθετη εικόνα Taylor (ανάκληση), PPVT-R: Peabody vocabulary test-revised/ Δοκιμασία προσληπτικού λεξιλογίου Peabody (αναθεωρημένη έκδοση), COWF-S: controlled oral word fluency-semantic/ ελεγχόμενη σημασιακή λεκτική ροή, COWF-Ph: controlled oral word fluency-phonemic/ ελεγχόμενη φωνημική λεκτική ροή, TMT-A: Trail Making Test part Α/ δοκιμασία Trail Making μέρος Α', TMT-B: Trail Making Test part B/ δοκιμασία Trail Making μέρος B', BNT: Boston Naming Test/Δοκιμασία κατονομασίας της Βοστώνης, DS-F: Digit Span forward condition/ δοκιμασία Digit Span ευθεία ανάκληση, DS-BB: Digit Span backward condition/ δοκιμασία Digit Span αντίστροφη ανάκληση. P-TU: Pantomime of Tool Use test/ δοκιμασία παντομίμας χρήσης εργαλείων, I-H: Imitation of Hand test/δοκιμασία μίμησης χεριού; I-F: Imitation of Fingers test/δοκιμασία μίμησης δαχτύλων, PPT: pyramids and palm trees test/δοκιμασία Πυραμίδες και Φοίνικες.

¹Διαταραγμένη επίδοση στη βάση κανονιστικών δεδομένων που παρέχονται από τις αντίστοιχες μελέτες που παρατίθενται στο κυρίως κείμενο (βλ. Παράγραφο 9.3.2).

² Παρόλο που η ερευνητική ομάδα που διεξήγαγε την κανονιστική μελέτη δεν παρείχε εκατοστημόρια για τις ζεχωριστές υποκλίμακες, αυτές οι βαθμολογίες κρίθηκαν ως ήπια μειωμένες από έναν έμπειρο νευροψυχολόγο, ειδικευμένο στην αφασία (Δ. Κασελίμης).

9.4.2. Ο ασθενής MM

Η βλάβη περιλάμβανε τα οπίσθια τμήματα της αριστερής άνω και μέσης κροταφικής έλικας, τη γειτονική οπίσθια νήσο και εκτεινόταν προς τα μέσα μέχρι και την έξω κάψα. Επίσης, περιλάμβανε ένα μεγάλο μέρος του κάτω βρεγματικού λοβίου, δηλαδή τμήματα της γωνιώδους έλικας (angular gyrus; ANG), καθώς και το μεγαλύτερο τμήμα της υπερχειλίου έλικας (supramarginal gyrus; SMG), αφήνοντας άθικτα τα πρόσθια τμήματα του ραχιαίου συστήματος, δηλαδή, τις προκινητικές περιοχές, και την καλυπτρική μοίρα, στον μετωπιαίο λοβό (Εικόνες 24 και 25). Όπως αναμενόταν δεδομένης της θέσης της βλάβης, η ανάλυση των δεδομένων DTI έδειξε μειωμένη FA στον τρίτο κλάδο της άνω επιμήκους δεσμίδας (superior longitudinal fasciculus III; SLF III) που συνδέει την υπερχείλιο έλικα με την κάτω μετωπιαία έλικα, και στην τοξοειδή δεσμίδα (arcuate fasciculus; AF) που συνδέει την οπίσθια κροταφική περιοχή (περιοχή Wernicke) με την κάτω μετωπιαία έλικα. Ο δεύτερος κλάδος της άνω επιμήκους δεσμίδας (superior longitudinal fasciculus II; SLF II) που συνδέει την γωνιώδη έλικα με την κάτω μετωπιαία έλικα, δεν ήταν δυνατόν να ανακατασκευαστεί λόγω της σοβαρής βλάβης της σχετικής λευκής ουσίας (Πίνακας 10). Έτσι, σε αυτόν τον ασθενή θεωρούμε ότι υπήρχε σημαντική βλάβη στο οπίσθιο ραχιαίο γλωσσικό δίκτυο καθώς και στις τρεις δεσμίδες που το συνδέουν με την κάτω μετωπιαία έλικα. Επιπλέον, σημειώνεται ότι δεν παρατηρήθηκε βλάβη στο κοιλιακό γλωσσικό δίκτυο και την TFexcF που συνδέει την πρόσθια κροταφική περιοχή με την κάτω μετωπιαία έλικα (Πίνακας 10). Τέλος, μια σημαντική μείωση της FA παρουσιάστηκε στην ILF και την MdLF, δεσμίδες οι οποίες συχνά εντάσσονται στο ευρύτερο πλαίσιο του κοιλιακού δικτύου.

Γλωσσική και Γενική Νευροψυχολογική Επίδοση

Ο λόγος του ασθενούς MM παρουσίαζε φωνημικές παραφασίες, νεολογισμούς και μειωμένη μετάδοση πληροφοριών, καθώς και δυσκολία εύρεσης λέξεων με παράλληλη χρήση περιφράσεων. επίδοσή του στην κατονομασία, παρά την παρουσία κάποιων παραφασιών και νεολογισμών, ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους (BNT 10th%ile). Η επανάληψη λέξεων και προτάσε(WRp 2/5, SRp 0/2) ήταν ελλειμματική. Η κατανόηση προτάσεων (SC 2/10) και σύνθετου νοητικού υλικού (CM 0/6) ήταν διαταραγμένη, όπως φαίνεται και από τον σημαντικά μειωμένο δείκτη ακουστικής κατανόησης (ACi <5th%ile), αλλά η κατανόηση μεμονωμένων λέξεων ήταν σε μεγάλο βαθμό διατηρημένη, όπως φαίνεται από την επίδοσή του στη δοκιμασία PPVT-R 10th%ile) και στην υποδοκιμασία κατανόησης λέξεων (15.5/16), της εξέτασης BDAE (*Πίνακας 11*). Η μεγαλόφωνη ανάγνωση (WRd 15/15, SRd 43/43) και η αναγνωστική κατανόηση (RC oral 2/3, RC silent 4/4)) ήταν διατηρημένες. Η

επίδοση στις μετρήσεις ακουστικής άμεσης (DS-F <5th%ile) και ενεργού DS-B <5th%ile) μνήμης ήταν σημαντικά μειωμένη (Πίνακας 11). Η οπτική άμεση (Corsi-F 66th%ile) και ενεργός μνήμη (Corsi-B 60th%ile) βρισκόντουσαν εντός του φυσιολογικού εύρους.

9.4.3. Ο ασθενής ΤΑ

Η βλάβη του ασθενούς ΤΑ περιλάμβανε ένα μεγάλο τμήμα του βρεγματικού λοβού, θίγοντας το μεγαλύτερο μέρος της υπερχειλίου (SMG) και γωνιώδους έλικας (ANG) εντός του κάτω βρεγματικού λοβίου (IPL), καθώς και περιοχές της μετακεντρικής έλικας (PoG), του άνω βρεγματικού λοβίου (SPL) αλλά και ένα σημαντικό τμήμα της υποκείμενης λευκής ουσίας. Επιπλέον, η βλάβη έθιγε ένα μικρό τμήμα της οπίσθιας άνω κροταφικής έλικας (superior temporal gyrus; STG). Σε αντίθεση με την περίπτωση του MM, η έλικα του Heschl (HG) και οι γειτονικές περιοχές στην οπίσθια κροταφική έλικα δεν επλήγησαν. Ωστόσο, η βλάβη στην περίπτωση του ασθενούς TA εκτεινόταν περαιτέρω οπίσθια συμπεριλαμβάνοντας και τμήματα του γειτονικού βρεγματοϊνιακού φλοιού (Εικόνες 26 και 27). Η δεσμιδογραφία DTI έδειξε μειωμένη FA στην SLF III (που συνδέει την υπερχείλειο έλικα με την κάτω μετωπιαία έλικα). Η ανακατασκευή της SLF II απέτυχε εξαιτίας του σημαντικού μεγέθους της βλάβης της αντίστοιχης λευκής ουσίας, στο βάθος του βρεγματικού λοβού (Εικόνα 26).

Γλωσσική και Νευροψυχολογική Επίδοση

Παρόλο που ο λόγος του ασθενή ΤΑ μετέδιδε επαρκείς πληροφορίες, περιλάμβανε φωνημικές παραφασίες, ενίοτε συντακτικά λάθη, χαρακτηριστικές πολλαπλές απόπειρες να αρθρώσει λέξεις ορθά, ενώ εμφάνιζε δυσκολία εύρεσης λέξεων με μεγάλες παύσεις. Η ικανότητα κατονομασίας, όπως μετρήθηκε από τη δοκιμασία BNT, βρισκόταν εντός του φυσιολογικού εύρους (BNT 20th%ile). Ο συνολικός δείκτης ακουστικής κατανόησης ήταν χαμηλός (ACi, <5th%ile), κυρίως εξαιτίας της μειωμένης βαθμολογίας στις υποδοκιμασίες της ακουστικής κατανόησης προτάσεων (SC 8/10) και σύνθετου νοητικού υλικού (CM 4/6). Ωστόσο, το προσληπτικό λεξιλόγιο, όπως μετρήθηκε από τη δοκιμασία PPVT-R, ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους (PPVT-R 8th%ile). Δυσκολίες παρουσίαζε και κατά τη μεγαλόφωνη ανάγνωση λέξεων (WRd 13/15) και προτάσεων (SRd 15/43), με συχνή παρουσία φωνημικών παραφασιών και παραλήψεις λέξεων. Η κατανόηση γραπτών προτάσεων ήταν άθικτη (RC oral 2/3, RC silent 4/4). Η επανάληψη λέξεων ήταν διατηρημένη (WRp 5/5, SRp 1/2), αλλά δυσκολία παρατηρείτο στην επανάληψη προτάσεων. Η κατασκευαστική ικανότητα ήταν διαταραγμένη, όπως φαίνεται από την επίδοση στη δοκιμασία σύνθετου σχήματος Taylor. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένη επίδοση στις δοκιμασίες οπτικής αλλά και ακουστικής προσοχής και ενεργού μνήμης. Η οπτικοχωρική σάρωση/ταχύτητα επεξεργασίας (TMT-A <5th%ile) και η διηρημένη προσοχή (TMT-B <5th%ile) βρέθηκαν σημαντικά διαταραγμένες. Η επίδοση στις δοκιμασίες λεκτικής ροής (COWF-S <5th%ile, COWF-Ph <5th%ile) ήταν μειωμένη. Τέλος, η επίδοση στη δοκιμασία σημασιακής γνώσης αντικειμένων (PPT 13/15) βρέθηκε ελαφρώς μειωμένη, πιθανότατα λόγω οπτικοχωρικών δυσκολιών (**Πίνακας 11**).

Τα ατομικά νοητικά προφίλ των τριών ασθενών παρουσιάζονται στο Γράφημα 3.

9.5. Συζήτηση

Όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στην προηγούμενη ενότητα (Παράγραφος 9.4, οι ασθενείς ΜΜ και ΤΑ, παρουσίαζαν βλάβη σε περιοχές του βρεγματικού και οπίσθιου κροταφικού φλοιού (Εικόνες 24-27). Επιπλέον, η σύνδεση του οπίσθιου κροταφικού και κάτω βρεγματικού φλοιού με μετωπιαίες φλοιϊκές περιοχές, ήταν διαταραγμένη (Πίνακας 10). Συγκεκριμένα, οι δεσμίδες SLF ΙΙ και AF δεν μπορούσαν να ανακατασκευαστούν στην περίπτωση του MM, λόγω σοβαρής βλάβης στην σχετική λευκή ουσία, ενώ μειωμένη FA παρουσιαζόταν στη δεσμίδα SLF III. Στην περίπτωση του TA, η SLF II δεν ήταν δυνατό να ανακατασκευαστεί, ενώ μειωμένη FA παρουσιαζόταν στις υπόλοιπες ραγιαίες δεσμίδες. δηλαδή την SLF III και AF. Αντιθέτως, η TFexcF ήταν διατηρημένη και στους δύο αυτούς (ΜΜ και ΤΑ) ασθενείς, επιτρέποντας την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον πρόσθιο κροταφικό φλοιό και το πεδίο BA45. Έτσι, η γλωσσική επίδοση που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις συνδέσεις ανάμεσα στον πρόσθιο έξω κροταφικό φλοιό και την τριγωνική μοίρα (πεδίο ΒΑ45) της κάτω μετωπιαίας περιοχής (και άλλες έξω μετωπιαίες περιοχές) μέσω της TFexcF, ήταν ακόμη διατηρημένη. Επιπροσθέτως, η προκεντρική κινητική και μετακεντρική σωματοαισθητηριακή περιοχή ήταν άθικτες σε αυτούς τους ασθενείς, και έτσι, η επικοινωνία ανάμεσα στο πεδίο BA44 στην καλυπτρική μοίρα και την γειτονική στοματοπροσωπική προκινητική και κινητική περιογή στην προκεντρική έλικα ήταν διατηρημένη. Έτσι, είναι σαφές πως η βλάβη στους ασθενείς ΜΜ και ΤΑ περιοριζόταν στο ραγιαίο σύστημα (Πίνακας 10).



Γράφημα 3. Ατομικά γλωσσικά/ νοητικά προφίλ για τους τρεις ασθενείς AA, MM και TA. Στο κάτω δεξιό πλαίσιο παρουσιάζονται όλα τα προφίλ μαζί για σύγκριση. Ο κάθετος άζονας δείχνει εκατοστημόρια μέχρι το 50° σε όλες τις γραφικές παραστάσεις. Για κάθε νευροψυχολογική δοκιμασία οι βαθμολογίες των ασθενών μετατράπηκαν σε εκατοστημόρια, βάσει των αντίστοιχων κανονιστικών μελετών, οι οποίες αναφέρονται στην παράγραφο 9.3.2.. Για τον ρυθμό ομιλίας (speech rate; SR) στην αφήγηση του ιστορικού νόσου (stroke story) και στην εικόνα του κλέφτη γλυκών (cookie theft picture), τα εκατοστημόρια υπολογίσθηκαν βάσει μιας ομάδας υγιών ενηλίκων των οποίων η δειγματοληψία έγινε από σχετικό ερευνητικό έργο (βλέπε παράγραφο 9.3.1). Το κάτω αριστερά πλαίσιο δείχνει τις διαφορετικές επιδόσεις του ασθενούς AA σε συγκεκριμένους τομείς, δηλαδή μειωμένη επίδοση* σε δοκιμασίες που περιλαμβάνουν επιλεκτική ανάκληση (COWF-s, COWF-ph και PPVT-R), έναντι φυσιολογικής επίδοσης στις υπόλοιπες δοκιμασίες (ACi, BNT, StrSt, CTP, Df και Db) εκτός της επανάληψης που δεν μπορεί να οπτικοποιηθεί στα παραπάνω γραφήματα λόγω έλλειψης σχετικών βαθμολογήσεων στην ελληνική βιβλιογραφία. Ωστόσο, η ικανότητα επανάληψης λέξεων και προτάσεων του AA ήταν άθικτη.

ACi: auditory comprehension index/ δείκτης ακουστικής κατανόησης; BNT: Boston Naming Test/δοκιμασία κατονομασίας της Boστώνης; PPVT-R: Peabody vocabulary test-revised/ Avaθεωρημένη δοκιμασία λεξιλογίου Peabody; COWF-s: σημασιακή υποκλίμακα της δοκιμασίας Controlled Oral Word Fluency; COWF-ph: φωνημική υποκλίμακα της δοκιμασίας Controlled Oral Word Fluency; DS-f: Digit Span forward condition/ Digit Span ευθεία ανάκληση; DS-b: Digit Span backward condition/ Digit Span αντίστροφη ανάκληση; StrSt: Stroke Story speech rate (words/minute)/ ρυθμός ομιλίας για την Αφήγηση Ιστορικού Νόσου (λέξεις/λεπτό); CTP: Cookie Theft Picture speech rate (words/minute)/ ρυθμός ομιλίας για την Περιγραφή της Εικόνας Κλέφτη Γλυκών (λέξεις/λεπτό).

*οι βαθμοί εντός του πολυγώνου αντιστοιχούν σε διαταραγμένη επίδοση, κάτω από το 5ο εκατοστημόριο

Από την άλλη, ο ασθενής ΑΑ (Εικόνες 22 και 23) παρουσίαζε βλάβη στις πρόσθιες έως ενδιάμεσες κροταφικές περιοχές αλλά και στον κάτω μετωπιαίο φλοιό, καθώς και στην λευκή ουσία που τις ενώνει, δηλαδή την δεσμίδα TFexcF. Η βλάβη αυτή λοιπόν, περιοριζόταν στο κοιλιακό γλωσσικό σύστημα, καθώς άφηνε άθικτες τις οπίσθιες κροταφικές περιοχές, πίσω από την ακουστική αύλακα του κροταφικού λοβού, τις βρεγματικές περιοχές καθώς και όλες τις ραχιαίες δεσμίδες (FA, SLF II και SLF III) που τις ενώνουν με περιοχές του μετωπιαίου λοβού. Επιπλέον, η βλάβη του ΑΑ άφηνε άθικτη την δυσκοκκώδη (dysgranular) καλυπτρική μοίρα (πεδίο BA44) του κάτω μετωπιαίου φλοιού, δηλαδή την περιοχή όπου η ηλεκτρική διέγερση προκαλεί καθαρή διακοπή ομιλίας (pure speech arrest). Αντιθέτως, έθιγε την κοκκώδη (granular) τριγωνική μοίρα (πεδίο BA45), δηλαδή, την περιοχή, η ηλεκτρική η διέγερση της οποίας, δεν έχει ως αποτέλεσμα την διακοπή της ομιλίας, αλλά απροσδιόριστες γλωσσικές δυσκολίες (Rasmussen & Milner, 1975).

Όσον αφορά τη γλωσσική και νευροψυχολογική επίδοση των τριών ασθενών, (Παράγραφος 9.4, το γλωσσικό/νοητικό προφίλ του ΑΑ διαφέρει σημαντικά σε σχέση με τα προφίλ των δύο άλλων ασθενών (ΤΑ και ΜΜ), όπως παρουσιάζεται και στο Γράφημα 3. Αν οι βαθμολογίες εξεταστούν μεμονωμένα, υπάρχουν κάποια σημεία αλληλοεπικάλυψης ανάμεσα στις 3 περιπτώσεις (π.χ. και οι τρεις ασθενείς έχουν βαθμολογία κάτω από το 5° εκατοστημόριο στις κλίμακες λεκτικής ροής). Ωστόσο, μια πιο συνολική εκτίμηση των γνωστικών δεξιοτήτων των ασθενών, που εστιάζει στην διαταραχή σε μια ή περισσότερες δοκιμασίες, συγκριτικά με την επίδοση σε άλλες δοκιμασίες, είναι πιο διαφωτιστική, αποκαλύπτοντας διαφορές στα συνολικά προφίλ. Συνοψίζοντας, αυτοί οι ασθενείς εξετάζονται στην βάση των διαταραχών τους αλλά και των διατηρημένων ικανοτήτων τους, ακολουθώντας μια συνθετική λογική. Με αυτό τον τρόπο, η αντίθεση ανάμεσα σε αυτές τις περιπτώσεις (δηλαδή, του ασθενή ΑΑ συγκριτικά με τους άλλους δύο ασθενείς με τη βλάβη στο κλασσικό ραχιαίο οπίσθιο κροταφικό δίκτυο) δύναται να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τον ρόλο του κοιλιακού και του ραχιαίου γλωσσικού δικτύου. Έτσι, διαφορετικές επιδόσεις παρατηρήθηκαν σε συγκεκριμένους τομείς:

α) Διαφορές στην κατανόηση λέζεων, όπως μετρήθηκαν από τη δοκιμασία PPVT-R σε αντιδιαστολή με την υποδοκιμασία κατανόησης λέζεων BDAE.

Οι ασθενείς MM και TA παρουσίασαν ελαφρώς μειωμένη επίδοση στην υποκλίμακα κατανόησης λέξεων BDAE, συνολικά διαταραγμένη επίδοση στην κλίμακα κατανόησης BDAE και εντός του φυσιολογικού εύρους επίδοση, στη δοκιμασία PPVT-R. Αντιθέτως, ο ασθενής AA είχε φυσιολογική επίδοση στην υποδοκιμασία κατανόησης λέξεων, συνολικά διατηρημένη επίδοση στην κλίμακα κατανόησης της BDAE (βλέπε δείκτη ακουστικής κατανόησης ACi, **Πίνακας 11** και **Γράφημα 3**), με σημαντικά διαταραγμένη επίδοση στην ανάκληση σημασιακών αναπαραστάσεων.

β) Διαφορές στην κατανόηση προτάσεων, όπως μετρήθηκαν από τις υποδοκιμασίες ακουστικής κατανόησης προτάσεων και σύνθετου νοητικού υλικού του BDAE. Η επίδοση του AA ήταν φυσιολογική οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η διαταραχή του δεν σχετιζόταν με έναν διαταραγμένο σημασιακό μηχανισμό. Η επίδοση των MM και TA ήταν μειωμένη,

γ) Διαφορές στην επανάληψη προτάσεων, όπως μετρήθηκαν από τη δοκιμασία επανάληψης προτάσεων BDAE. Η επίδοση του AA ήταν φυσιολογική ενώ η επίδοση των ασθενών MM και TA ήταν μειωμένη. Επίσης, η άμεση και η ενεργός ακουστική μνήμη του AA, όπως μετρούνται από τις δοκιμασίες Digit Span ευθεία και αντίστροφη ανάκληση Forward και Digits Backwards, ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους, ενώ η επίδοση των ασθενών MM και TA, ήταν διαταραγμένη.

δ) Τέλος, ενώ ο ασθενής ΑΑ δεν παρουσίαζε οποιουδήποτε είδους λάθη κατά τον προφορικό ή γραπτό λόγο, οι ασθενείς ΤΑ και ΜΜ παρουσίαζαν συχνά φωνημικά λάθη, ενώ ο ασθενής ΜΜ παρουσίαζε και νεολογισμούς. Αυτό το εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία με την υπόθεση που διατυπώσαμε παραπάνω, πως το συνολικό γλωσσικό/νοητικό προφίλ του ΑΑ δεν σχετίζεται με μια γενική σημασιακή κατάρρευση, αλλά πιθανότατα αντανακλά μια επιλεκτική διαταραχή στην ελεγχόμενη ανάκληση πληροφοριών από το σημασιακό σύστημα (Γράφημα 3).

Παρά τη ρέουσα και φωνημικά αλάνθαστη ομιλία, ο ασθενής ΑΑ παρουσίαζε ένα συγκεκριμένο νοητικό έλλειμμα καθώς η επίδοσή του στη δοκιμασία PPVT-R που αξιολογεί την κατανόηση μεμονωμένων λέξεων αυξανόμενης δυσκολίας και θεωρείται δείκτης γενικής λεκτικής ικανότητας ήταν διαταραγμένη (Πίνακας 11). Ο ασθενής ΑΑ κατανοούσε βασικές λέξεις, όπως υψηλής συχνότητας συγκεκριμένα ουσιαστικά (π.χ. «αρκούδα») και λέξεις που αφορούν γράμματα, χρώματα ή αριθμούς, όπως φαίνεται από τη φυσιολογική του επίδοση στις υποδοκιμασίες κατανόησης λέξεων και προτάσεων BDAE αλλά και από την ικανότητά του να ακολουθεί προφορικές οδηγίες, να συνεργάζεται και να ανταποκρίνεται προσαρμοσμένα κατά την εξέταση και τη συνέντευξή του (Πίνακας 11). Ποια είναι η διαφορά στην γλωσσική κατανόηση όπως μετράται από τις δύο παραπάνω δοκιμασίες κατανόησης λέξεων; Και στην υποδοκιμασία κατανόησης λέξεων BDAE και στο PPVT-R, ο εξεταζόμενος πρέπει να δείξει πάνω σε ένα φύλλο ερεθισμάτων ποιο από τέσσερα σχέδια ανταποκρίνεται σε μια λέξη που παρέχεται προφορικά. Ενώ όμως στην υποδοκιμασία του BDAE, τα παρεχόμενα ερεθίσματα αφορούν ουσιαστικά υψηλής συχνότητας (όπως γράμματα, αριθμοί, χρώματα, μέρη του σώματος ή άλλες συγκεκριμένες, μη-αφηρημένες λέξεις, στο PPVT-R τα ερεθίσματα αφορούν συγκεκριμένα ή αφηρημένα ουσιαστικά, ρήματα ή επιρρήματα όλο και χαμηλότερης απεικονισιμότητας και συχνότητας, και ο ασθενής πρέπει να αντιστοιχίσει τις λέξεις με σκηνές δυνητικά σχετιζόμενων αντικειμένων, δράσεων, τοπίων ή καταστάσεων αυξανόμενης δυσκολίας. Οι αφηρημένες λέξεις έχουν πιο σύνθετες σημασιακές αναπαραστάσεις από τις συγκεκριμένες λέξεις, και αναπαριστούν μεταβλητές έννοιες που αλλάζουν αναλόγως με το πλαίσιο (Hoffman, 2016). Συνεπώς, πέρα από τη λεξιλογική γνώση, στη δοκιμασία PPVT-R, ο συμμετέχων θα πρέπει να ανακαλέσει επιλεκτικά την πιθανή έννοια της κάθε λέξης και να σκεφτεί τις πιθανές ερμηνείες του κάθε σχεδίου ώστε να αποφασίσει ποια θα μπορούσε να είναι η πιο κατάλληλη επιλογή. Αυτή η διαδικασία επιλογής, από ένα σύνολο σχετικών εναλλακτικών βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων, εμπλέκει αυτό που ονομάζουμε ενεργή ελεγχόμενη επιλεκτική ανάκληση πληροφοριών από τα σγετικά σημασιακά δίκτυα. Η επιλεκτική ανάκληση εμπλέκεται επίσης στην ανάκληση από τη μνήμη λέξεων που ξεκινούν από ένα συγκεκριμένο γράμμα ή λέξεις που ανήκουν σε μια συγκεκριμένη κατηγορία, όπως στην περίπτωση των δοκιμασιών φωνημικής και σημασιακής ροής (COWF, Πίνακας 11), δηλαδή, δοκιμασίες στις οποίες ο ασθενής ΑΑ έδειξε επίσης σημαντικά μειωμένη επίδοση. Αυτή η διαδικασία ενεργής μνημονικής ανάκλησης που επιτρέπει την επιλογή ανάμεσα σε ανταγωνιστικά ερεθίσματα που θα μπορούσαν να είχαν εμφανιστεί σε διαφορετικά πλαίσια και σχέσεις με άλλα ερεθίσματα, έχει οριστεί ως μια διαδικασία επιτελικού ελέγχου που εξαρτάται σημαντικά από το έξω κοκκώδες πεδίο BA45 και τις συνδέσεις του με το κοιλιακό σύστημα (Petrides, 2014, 2016). Συνεπώς, για την ενεργό ελεγγόμενη ανάκληση λεκτικών/σημασιακών πληροφοριών από τον κροταφικό φλοιό, η TFexcE μπορεί να είναι η κρίσιμη οδός λευκής ουσίας (Petrides, 2016), εφόσον είναι η δεσμίδα που συνδέει την πρόσθια έως ενδιάμεση έξω κροταφική περιοχή με το πεδίο BA45 στην τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας (Petrides, 2014; Frey et al., 2008). Έτσι, το πεδίο BA45 έχει πρόσβαση σε ακουστικές (πρόσθια άνω κροταφική έλικα) και πολυαισθητηριακές πληροφορίες (πρόσθια μέση κροταφική έλικα), μέσω της TFexcF που, στο κυρίαρχο για τον λόγο ημισφαίριο, είναι γνωστό πως διαμεσολαβεί λεκτική σημασιακή επεξεργασία (Bookheimer, 2002; Scott & Johnsrude, 2003; Vigneau et al., 2006).

Από όσο γνωρίζουμε, η περίπτωση του ΑΑ είναι η πρώτη στην οποία μια βλάβη που πλήττει επιλεκτικά την τριγωνική μοίρα (BA45), και όχι την καλυπτρική μοίρα (BA44), τμήματα του κάτω μετωπιαίου φλοιού που συνήθως θίγονται ταυτόχρονα στο πλαίσιο ενός ΑΕΕ. Η βλάβη στην περίπτωση ΑΑ περιορίζεται εντός του πρόσθιου κοιλιακού γλωσσικού δικτύου, συνδέεται με μια συγκεκριμένη και μεμονωμένη δυσκολία στην ενεργή ελεγχόμενη επιλεκτική ανάκληση λεξικοσημασιακών πληροφοριών, που πιθανόν να ήταν η λειτουργία που διαταρασσόταν όταν ο Penfiled διέγειρε ηλεκτρικά την BA45 (Rasmussen & Milner, 1975). Υπάρχουν πλέον, σημαντικές νευροαπεικονιστικές ενδείξεις αναφορικά με τον ρόλο της BA45 στη διαδικασία της ενεργού επιλεκτικής ανάκλησης η οποία, στο κυρίαρχο για τον λόγο ημισφαίριο, εκφράζεται με την επιλεκτική ανάκληση λεκτικών πληροφοριών (Petrides, Alivisatos & Evans, 1995). Στο δεξιό ημισφαίριο, αντίστοιχα, έχει βρεθεί να εξυπηρετεί την επιλεκτική ανάκληση μη λεκτικών, οπτικών και ακουστικών πληροφοριών (Kostopoulos & Petrides, 2003, 2016). Ο ρόλος του πρόσθιου κροταφικού λοβού (ATL) στη γλωσσική λειτουργία έχει ήδη αναδειχθεί σε ασθενείς με πρωτογενή προϊούσα αφασία (primary progressive aphasia; PPA) και με σημασιακή άνοια, οι οποίοι συχνά έχουν ατροφία του πρόσθιου κροταφικού λοβού (Patterson et al., 2007; Mesulam, 2013; Hodges, 1992). Μια πρόσφατη μελέτη από τους Mesulam et al. (2015) σε ασθενείς με PPA έδειξε έναν διπλό διαχωρισμό ανάμεσα α) στο νευρολογικό υπόστρωμα της κατανόησης μεμονωμένων λέξεων, που μετρήθηκε με την δοκιμασία PPVT-R και αφορούσε την αριστερή πρόσθια κροταφική περιοχή, και β) το νευρολογικό υπόστρωμα της κατανόησης λέξεων, που αφορούσε την κλασική περιοχή Wernicke, δηλαδή τον οπίσθιο κροταφικό φλοιό και τις γειτονικές περιοχές στο κάτω βρεγματικό λοβίο, όπως και τις συνδέσεις τους με μετωπιαίες περιοχές.

Ένα ακόμη εύρημα ήταν πως η ομιλία των δύο ασθενών με την βλάβη στο ραχιαίο δίκτυο (MM και TA), γαρακτηριζόταν από φωνημικές παραφασίες και στην περίπτωση του ΜΜ, και από νεολογισμούς. Και εδώ, πάλι, πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση της ανατομικής συνδεσιμότητας, παρέγουν σημαντικές γνώσεις που σχετίζονται με τα παρόντα ευρήματα (Frey et al., 2008, 2014; Petrides & Pandya, 2009; Kelly et al., 2010; Petrides, 2014). Το πεδίο BA44 στην καλυπτρική μοίρα του κάτω μετωπιαίου φλοιού λαμβάνει ακουστικές πληροφορίες από την οπίσθια κροταφική περιοχή (περιοχή Wernicke) μέσω της τοξοειδούς δεσμίδας (AF) και υψηλού επιπέδου σωματοαισθητικές πληροφορίες από την υπερχείλιο έλικα (SMG) μέσω του τρίτου κλάδου της άνω επιμήκους δεσμίδας (SLFIII). Αυτή η διεργασία είναι κρίσιμη για τον προγραμματισμό της λεκτικής εκφοράς και την μεταφορά των αντίστοιχων πληροφοριών στην στοματοπροσωπική προκεντρική κινητική περιοχή για την άρθρωση της ομιλίας. Έτσι, το πεδίο BA44 έχει αμφίδρομη επικοινωνία με τις παραπάνω περιοχές, γεγονός που θέτει τη βάση για μια διαρκή ακουστική (μέσω της AF) και σωματοαισθητική (μέσω της SLFIII) αλληλεπίδραση, καθώς μιλάμε. Η διαταραγή των παραπάνω κυκλωμάτων, θα αναμενόταν να έχει ως αποτέλεσμα μια ελλειμματική ακουστική και σωματοαισθητική ανατροφοδότηση, σχετική με την παραγωγή λέξεων, με συνεπαγόμενη παρουσία φωνημικών λαθών, νεολογισμών ή ακόμη και ομιλία τύπου «γλωσσικής σαλάτας», καθώς και πολλαπλών προσπαθειών διόρθωσης. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως βλάβες στην αριστερή οπίσθια άνω κροταφική έλικα (STG), ή την υπερχείλειο έλικα (SMG), καθώς και βλάβες που πλήττουν την δεσμίδα AF (δηλαδή, την οδό που συνδέει την ραχιαία οπίσθια STG με την καλυπτρική μοίρα (BA44) στον κάτω μετωπιαίο φλοιό, ή την SLF III (την οδό που συνδέει την περιοχή SMG με τον κάτω μετωπιαίο φλοιό), οδηγούν σε φωνημικές παραφασίες (Damasio & Damasio, 1980; Baldo & Dronkers, 2006; Mandonnet et al., 2007; Vigneau et al., 2006; Behroozmand et al., 2018; McKinnon et al., 2018).

Ο λόγος του MM, χαρακτηριζόταν επίσης από νεολογισμούς, και μερικές φορές από αποτυχημένες απόπειρες να τους διορθώσει. Οι νεολογισμοί, όπως και οι φωνημικές παραφασίες, θεωρούνται το αποτέλεσμα της κατάρρευσης της φωνημικής κωδικοποίησης (Marshall, 2006), και τα στοιχεία δείχνουν πως και οι δύο αυτές περιπτώσεις λαθών αποδίδονται στον ίδιο μηχανισμό, αλλά σε διαφορετικό βαθμό φωνημικής κατάρρευσης (Pilkington et al., 2017).

Επιπλέον, και ο TA και ο MM , παρουσίαζαν διαταραχές στην κατανόηση προτάσεων (Πίνακας 11), ενώ ήταν ικανοί να κατανοήσουν μεμονωμένες λέξεις. Έτσι, και οι δύο ασθενείς ήταν ικανοί να μετατρέψουν φωνημικές πληροφορίες σε λεξικές αναπαραστάσεις και να έχουν πρόσβαση στις έννοιες. Στην περίπτωση του MM, εφόσον ολόκληρη η αριστερή οπίσθια κροταφική περιοχή (συμπεριλαμβανομένης της πρωτογενούς ακουστικής περιοχής, δηλαδή της έλικας του Heschl) ήταν κατεστραμμένη, η ακουστική αντίληψη και τα πρώιμα στάδια της φωνημικής επεξεργασίας, θα μπορούσαν να διαμεσολαβούνται από την άθικτη δεξιά πρωτογενή ακουστική περιοχή. Να σημειωθεί πως και στους δύο αυτούς ασθενείς, η αριστερή πρόσθια κροταφική περιοχή που σχετίζεται με την λεξική σημασιακή γνώση (Hoffman, 2016) ήταν άθικτη, και έτσι, η πρόσβαση στις έννοιες, όπως ζητείται για παράδειγμα στην περίπτωση της δοκιμασίας PPVT-R ή της δοκιμασίας κατανόησης μεμονωμένων λέξεων BDAE, θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω αυτών των φλοιϊκών περιοχών, ή ακόμη και μέσω περιοχών του δεξιού ημισφαιρίου, το οποίο είναι γνωστό πως διατηρεί ένα βαθμό ικανότητας κατανόησης μεμονωμένων λέξεων (Gazzaniga, 1967, 1998).

Αντιθέτως, η επιτυχημένη κατανόηση του νοήματος προτάσεων απαιτεί, μεταξύ άλλων, την ικανότητα διατήρησης των ακουστικών αναπαραστάσεων για επαρκή χρόνο, ώστε να επιτραπεί ο συνδυασμός τους σε προτάσεις με νόημα (Chen & Cowan, 2009). Αυτό συνεπάγεται έναν σημαντικό ρόλο για την ακουστική βραχύχρονη μνήμη, η οποία στην περίπτωση και των δύο αυτών ασθενών βρέθηκε σημαντικά διαταραγμένη. Σε μια ομαδική μελέτη με 210 ασθενείς ΑΕΕ, η ακουστική βραχύχρονη μνήμη και η κατανόηση λόγου βρέθηκαν να συν-διακυμαίνονται καθώς και να μοιράζονται ένα κοινό νευρολογικό υπόστρωμα, την αριστερή οπίσθια STG (Leff et al., 2009).

9.6. Συμπεράσματα

Η λεπτομερής εξέταση της επίδοσης αυτών των τριών ασθενών σε ένα ευρύ φάσμα γλωσσικών και άλλων νευροψυχολογικών έργων υποστηρίζει την υπόθεση της διπλής οδού για τον λόγο, αναδεικνύοντας τον διαφορετικό ρόλο των δύο βασικών συστημάτων γλωσσικής επεξεργασίας, του κοιλιακού και του ραχιαίου. Μέσα από την επιλεκτική δυσκολία του ασθενούς ΑΑ, σε μια συνθήκη, όπου η κατάλληλη έννοια θα πρέπει να επιλεγεί ανάμεσα από διαφορετικές πιθανές εναλλακτικές, υπογραμμίζεται περαιτέρω η σημασία του κοιλιακού γλωσσικού συστήματος στην επιλεκτική ελεγχόμενη ανάκληση, την λεξικοσημασιακή επεξεργασία και την κατανόηση μεμονωμένων λέξεων (Petrides, 2014; Mesulam, 2015; Friederici & Gierhan, 2013; Hickok & Poeppel, 2004). Από την άλλη, αναδεικνύεται η σημασία του ραχιαίου δικτύου στην φωνολογική και στοματοπροσωπική αισθητηριακή επεξεργασία, καθώς και στην βραχύχρονη ακουστική μνήμη και κατά συνέπεια, στην κατανόηση προτάσεων. Τέλος, από όσο γνωρίζουμε για πρώτη φορά, γίνεται συσχέτιση του πεδίου BA45 με μια συγκεκριμένη νοητική λειτουργία, την επιλεκτική ανάκληση, μέσα από μια εστιασμένη βλάβη που αφήνει άθικτο το γειτονικό πεδίο BA44, μαζί με το οποίο αποτελούν την κλασσική περιοχή Broca. Προηγούμενες μελέτες με τη μέθοδο λειτουργικής νευροαπεικόνισης είχαν συσχετίσει το πεδίο BA45 με την ενεργό επιλεκτική ανάκληση (Petrides, Alivisatos, & Evans, 1995; Kostopoulos & Petrides, 2003, 2016; Petrides, 2016).

Κεφάλαιο 10.

Γενική συζήτηση

Η περιογή Broca, στην κάτω μετωπιαία έλικα του αριστερού ημισφαιρίου, θεωρείται εδώ και ενάμιση αιώνα το κατεξοχήν κέντρο της γλωσσικής παραγωγής. Αποτελούμενη από τα κυτταροαρχιτεκτονικά πεδία 44 και 45 κατά Brodmann, η περιοχή Broca διατηρεί ένα εντυπωσιακό εύρος συνδέσεων εντός του αριστερού ημισφαιρίου, με άλλες περιοχές του μετωπιαίου λοβού, περιοχές του βρεγματικού, κροταφικού και ινιακού λοβού και περιοχές των βασικών γαγγλίων αλλά και με δεξιές ομόλογες και γειτονικές τους περιοχές. Έτσι, σχηματίζει εκτεταμένα δίκτυα τα οποία διαμεσολαβούν διαφορετικές γλωσσικές, και όχι μόνο, λειτουργίες, γεγονός που συνάδει και, ενδεχομένως, εξηγεί τη συσχέτισή της με ένα πλήθος νοητικών λειτουργιών, όπως η παραγωγή λέξεων, η φωνημική διάκριση, η σημασιακή επεξεργασία, η κατονομασία, η κατανόηση σύνθετων προτάσεων αλλά και η αναπαραγωγή του ρυθμού, η μίμηση, η πράξη κ.λπ. (βλέπε την εισαγωγική παράγραφο «Η περιοχή Broca ως κόμβος ενός πολύπλοκου δικτύου για τη γλώσσα»). Η παρούσα διατριβή είχε ως στόχο να διερευνήσει τον ρόλο των συνδέσεων λευκής ουσίας της περιοχής Broca, τόσο εντός του γλωσσικά κυρίαρχου αριστερού ημισφαιρίου όσο και της δεξιάς ομόλογής της περιοχής εντός του «ελάσσονος» δεξιού ημισφαιρίου, χρόνιων αφασικών ασθενών ενώ, ταυτόχρονα, επιχείρησε να μελετήσει τη λευκή ουσία που ενώνει την αριστερή περιοχή Broca με τη δεξιά ομόλογή της με τη χρήση ενός πρωτότυπου πειραματικού πρωτοκόλλου δεσμιδογραφίας DTI.

Το τελευταίο ζήτημα (η διημισφαιρική συνδεσιμότητα της περιοχής Broca) αποτέλεσε το αντικείμενο της πρώτης μελέτης της παρούσας διατριβής. Όπως περιγράφεται αναλυτικότερα στο **Κεφάλαιο 4**, η λευκή ουσία που επιτρέπει την επικοινωνία μεταξύ των δύο ημισφαιρίων και, συγκεκριμένα, αυτή που μέσω του γόνατος και του ρύγχους του μεσολοβίου ενώνει την περιοχή Broca με τη δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα, φαίνεται πως είναι σημαντική για τη γλωσσική επεξεργασία, και έχει σχετισθεί τόσο με την εμφάνιση αφασικών διαταραχών, όσο και με την ανάρρωση από αυτές (Saba& Blum, 2014; Yu et al., 2018; Aiba et al., 2021). Επιπλέον, μελέτες rTMS έχουν υπογραμμίσει τη σημασία της επικοινωνίας του αριστερού γλωσσικού δικτύου με το δεξιό κατοπτρικό του, δείχνοντας πως αναστολή της λειτουργίας συγκεκριμένων δεξιών περιοχών συμβάλλει στη βελτίωση της επίδοσης μετά από ένα αριστερό ΑΕΕ και αφασία (Naesser et al., 2005, 2011). Η ανακατασκευή και μελέτη του μεσολοβίου, μέσω δεσμιδογραφίας DTI, πράγματι έχει αποτελέσει αντικείμενο πλήθους μελετών τόσο σε υγιή όσο και σε παθολογικό πληθυσμό (Hasan et al., 2009; Huang et al., 2005; Kourtidou et al., 2013; Wilde et al., 2006). Ωστόσο, από όσο γνωρίζουμε, καμία μελέτη δεν έχει επιχειρήσει να ανακατασκευάσει και να μετρήσει τις μεσολοβιακές ίνες που ενώνουν συγκεκριμένα την περιοχή Broca με την ομόλογή της στη δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα, αλλά ούτε και μεσολοβιακές ίνες που ενώνουν άλλες, σημαντικές για τον λόγο περιοχές στο έξω αριστερό ημισφαίριο, με τις δεξιές ομόλογές τους. Ωστόσο, κάτι τέτοιο είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς το μεσολόβιο είναι μια δομή που ενώνει διημισφαιρικά πλήθος διακριτών περιοχών, συμμετέχοντας έτσι στην διεξαγωγή αντίστοιχου πλήθους νοητικών λειτουργιών. Τα πρωτόκολλα μέτρησης του μεσολοβίου όμως, που είναι και τα πλέον διαδεδομένα (Mori et al., 2005; Wakana et al., 2007) και τα οποία προβαίνουν σε συνολική μέτρηση της λευκής του ουσίας, δεν διαχωρίζουν ανάμεσα στις διαφορετικές λειτουργίες τις οποίες διαμεσολαβεί.

Η πρώτη μελέτη λοιπόν της παρούσας διατριβής επιχείρησε να διερευνήσει ένα πρωτότυπο πρωτόκολλο ανακατασκευής της λευκής ουσίας που συνδέει συγκεκριμένα την περιοχή Broca με την δεξιά ομόλογή της μέσω του μεσολοβίου. Για τον σκοπό αυτό συμπεριλήφθηκαν περιοχές ενδιαφέροντος ακριβώς κάτω από την αριστερή και δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα, μαζί με μια περιοχή ενδιαφέροντος σχεδιασμένη σε μια οβελιαία τομή, γύρω από την δομή του μεσολοβίου, δέκα υγιών συμμετεχόντων. Λόγω της διερευνητικής φύσης του παρόντος πρωτοκόλλου, δύο λογισμικά ανάλυσης δεδομένων DTI καθώς και 12 συνδυασμοί ουδών γωνίας και κλασματικής ανισοτροπίας χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη.

Τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης συνοψίζονται ως εξής:

- Το λογισμικό Brainance MD (Advantis) ήταν σε θέση να παρέχει ποσοτικά στατιστικά σημαντικά καλύτερες ανακατασκευές, τόσο των ινών που ενώνουν τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς, όσο και αυτών που ενώνουν το σύνολο των έξω ημισφαιρικών περιοχών του αριστερού με το δεξιό ημισφαίριο, συγκριτικά με το λογισμικό FiberTrack (Philips). Συγκεκριμένα, το FiberTrak δεν κατάφερε να δώσει καμία ανακατασκευή ινών σε 9/10 συμμετέχοντες, όσον αφορά τις ίνες που ενώνουν τις δύο κάτω μετωπιαίες περιοχές, και σε 4/10 συμμετέχοντες, όσον αφορά τις ίνες που ενώνουν τις δύο έξω ημισφαιρικές περιοχές.
- Ποιοτικά, δηλαδή ως προς το αν η γεωγραφία των ανακατασκευασμένων ινών αντιστοιχούν στις ανατομικές γνώσεις που έχουμε από τις μελέτες ιχνηλάτισης σε

πρωτεύοντα, και πάλι, το λογισμικό Brainance MD, παρείχε πιο ρεαλιστικές ανακατασκευές.

3. Ωστόσο, ενώ υπήρχε μεγάλη ομοιογένεια στις ανακατασκευές των ινών που ενώνουν τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς, η ποσότητα των ανακατασκευασμένων ινών ήταν αρκετά περιοριορισμένη σε κάποιους συμμετέχοντες. Επιπλέον, ανομοιογένεια παρατηρήθηκε και στις ίνες που ενώνουν τις δύο έξω ημισφαιρικές περιοχές, οι οποίες φάνηκε να ενώνουν διαφορετικές περιοχές ανάλογα με τον συμμετέχοντα, αν και ακολουθούσαν πορείες συνεπείς ως προς τις ανατομικές γνώσεις που έχουμε από τα πρωτεύοντα.

Στη δεύτερη μελέτη, οι δεσμίδες του δεξιού ημισφαιρίου, που στο αριστερό αποτελούν τα κυριότερα μέρη της διπλής οδού για τον λόγο (άνω επιμήκης δεσμίδα ΙΙ και ΙΙΙ, τοξοειδής δεσμίδα και κροταφομετωπιαία δεσμίδα της εξώτατης καψας), ανακατασκευάστηκαν και μετρήθηκαν σε 25 αφασικούς ασθενείς και 24 φυσιολογικούς συμμετέχοντες, χρησιμοποιώντας τους δείκτες κλασματικής ανισοτροπίας (fractional anisotropy;FA), αξονικής διαχυτότητας (axial diffusivity; AD), και ακτινικής διαχυτότητας (radial diffusivity; RD). Επιπλέον, οι αφασικοί ασθενείς, οι οποίοι εξετάσθηκαν και για τις γλωσσικές τους λειτουργίες, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με το κατά πόσο η αριστερή βλάβη είχε πλήξει το σύνολο του γλωσσικού δικτύου (AG1), ή μέρος αυτού, αφήνοντας άθικτες ολόκληρες δεσμίδες, ή μέρος αυτών (AG2). Τα αποτελέσματα της δεύτερης μελέτης συνοψίζονται ως εξής:

- Οι αφασικοί ασθενείς παρουσίασαν δομικές διαφορές σε όλες τις άθικτες δεξιές, υπό μελέτη, δεσμίδες, συγκριτικά με τους υγιείς, οι οποίες χαρακτηρίζονταν από σημαντικά αυξημένη αξονική διαχυτότητα (AD).
- Παρόλο που δύναται οι διαφορές στην AD να αντανακλούν προνοσηρές δομικές διαφοροποιήσεις σε κάποια άτομα, μπορεί επίσης να αντανακλούν μηχανισμούς που πυροδοτήθηκαν από το αριστερό AEE.
- Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν ανάμεσα στις τιμές ακτινικής διαχυτότητας
 (RD) των δεξιών δεσμίδων και την γλωσσική επίδοση των αφασικών ασθενών.
- 4. Ενώ συσχετίσεις ανάμεσα στην RD όλων των υπό μελέτη δεσμίδων και την επίδοση παρατηρήθηκαν στην ομάδα AG2, μόνο η RD της δεξιάς κροταφομετωπιαίας δεσμίδας της εξώτατης κάψας, βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την γλωσσική επίδοση, στην ομάδα AG1.

5. Η δεξιά TFexcF φαίνεται να διαδραματίζει έναν αντισταθμιστικό ρόλο στην αφασία, που θα μπορούσε να εξαρτάται από την έκταση της βλάβης και την βαρύτητα της αφασίας

Τέλος, στην τρίτη μελέτη, εστιάσαμε στον ρόλο των δεσμίδων του αριστερού και γλωσσικά κυρίαρχου ημισφαιρίου μελετώντας διεξοδικά δύο ασθενείς με βλάβη περιορισμένη στο οπίσθιο ραχιαίο γλωσσικό σύστημα (MM, TA), και σημαντικές αφασικές διαταραχές, αλλά και μια εξαιρετικά σπάνια περίπτωση ασθενή (AA), με μια βλάβη εντοπισμένη στο πρόσθιο γλωσσικό σύστημα, του οποίου όμως η ομιλία και η κατανόηση εμφανιζόταν φυσιολογική κατά την κλινική συνέντευξη. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν:

- Ότι η βλάβη του ασθενή ΑΑ περιοριζόταν στην τριγωνική μοίρα του κάτω μετωπιαίου φλοιού (πεδίο BA45) και τις συνδέσεις της με τον πρόσθιο κροταφικό λοβό, αφήνοντας άθικτη την καλυπτρική μοίρα (πεδίο BA44) και τις ραχιαίες συνδέσεις της με το οπίσθιο γλωσσικό σύστημα στον βρεγματικό και οπίσθιο κροταφικό φλοιό, το οποίο ήταν επίσης άθικτο.
- 2. Ο ασθενής αυτός (AA) παρουσίαζε άψογη ομιλία, με απουσία λαθών και διατηρημένη κατανόηση λέξεων και προτάσεων. Εν τούτοις, κατά την νευροψυχολογική αξιολόγηση, αποκαλύφθηκε μια μεμονωμένη δυσκολία στην επιλεκτική στρατηγική ανάκληση, με επίδοση στην δοκιμασία PPVT-R κάτω από το 5° εκατοστημόριο.
- 3. Αντιθέτως, οι ασθενείς MM και TA, που χαρακτηρίζονταν και από σημαντικές αφασικές διαταραχές με φωνημικά λάθη, νεολογισμούς, μειωμένη λεκτική ροή και δυσκολίες κατανόησης μεμονωμένων λέξεων και προτάσεων, είχαν επίδοση στην δοκιμασία PPVT-R εντός του φυσιολογικού εύρους και πάνω από το 5° εκατοστημόριο.
- 4. Τα παραπάνω συνιστούν μια σπάνια ευκαιρία διερεύνησης του ρόλου της τριγωνικής μοίρας (πεδίο BA45) και του κοιλιακού δικτύου που σχηματίζει μέσω της TFexcF, ο οποίος φαίνεται να συμφωνεί με τις παρατηρήσεις του Penfield (Rasmussen & Milner, 1975) αλλά και άλλων μελετών λειτουργικής απεικόνισης (Petrides, Alivisatos & Evans, 1995; Kostopoulos & Petrides, 2003), καθώς η βασική νοητική λειτουργία που φάνηκε να πλήττεται από την βλάβη αυτού του δικτύου, είναι η επιλεκτική ελεγχόμενη ανάκληση πληροφοριών.

Παρά το αδιαμφισβήτητο γεγονός, πως συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως η περιοχή Broca, στον αριστερό κάτω μετωπιαίο λοβό, ή η περιοχή Wernicke, στην αριστερή κροταφοβρεγματική συμβολή, είναι κρίσιμες για την διεξαγωγή βασικών γλωσσικών λειτουργιών, η παρούσα διατριβή και κυρίως τα αποτελέσματά της, υπογραμμίζουν την φύση της οργάνωσης των νοητικών λειτουργιών, και στη συγκεκριμένη περίπτωση, των γλωσσικών λειτουργιών στον ανθρώπινο εγκέφαλο η οποία, φαίνεται πως είναι διττή: δηλαδή, και εστιασμένη αλλά και κατανεμημένη. Πιο συγκεκριμένα, όπως προκύπτει από τη τρίτη μελέτη της παρούσας μελέτης, μέσω αυτής της σπάνιας επιλεκτικής βλάβης του ασθενούς ΑΑ, γίνεται σαφές πως μια τόσο συγκεκριμένη περιοχή, όπως το πεδίο BA45 στον κάτω μετωπιαίο φλοιό, και οι συνδέσεις της με την πρόσθια κροταφική περιοχή, μπορεί να είναι υπεύθυνη για μια συγκεκριμένη λειτουργία, όπως αυτή της επιλεκτικής στρατηγικής μνημονικής ανάκλησης πληροφοριών. Ταυτόχρονα, το παραπάνω αποτελεί ένα σημαντικό εύρημα καθώς, σύμφωνα με τα όσα γνωρίζουμε, είναι η πρώτη φορά που παρατηρείται η συγκεκριμένη δυσκολία επιλεκτικής ανάκλησης μετά από εστιασμένη βλάβη στην εν λόγω περιοχή και το εν λόγω δίκτυο, υποστηρίζοντας έτσι και μέσω μιας περίπτωσης επίκτητης βλάβης, αυτά που ήδη είχαν παρατηρηθεί σε προηγούμενες μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης (Petrides, Alivisatos & Evans, 1995; Kostopoulos & Petrides, 2003).

Από την άλλη, μέσα από τα αποτελέσματα της δεύτερης μελέτης, υπογραμμίζεται αφενός η σε ένα βαθμό η καταμερισμένη φύση και η προσαρμοστικότητα της εγκεφαλικής οργάνωσης των νοητικών λειτουργιών, μέσω του ρόλου που φαίνεται να διαδραματίζουν τα – τυπικά μη λεκτικά – δίκτυα, του δεξιού ημισφαιρίου, στην ανάρρωση από ένα ΑΕΕ και αφασία, ειδικά όταν τα κατά κανόνα, κρίσιμα για τον λόγο αριστερά δίκτυα έχουν καταστραφεί ολοσχερώς. Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης οι δεξιές δεσμίδες των αφασικών διέφεραν δομικά σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες, οι οποίοι δεν είχαν υποστεί ΑΕΕ στο παρελθόν. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι πράγματι η πειραματική ομάδα παρουσίαζε σημαντικά αυξημένη AD, η ακριβής αιτία αυτού του ευρήματος, δηλαδή, το αν σχετίζεται με δομικές αλλαγές που σχετίζονται με την εμφάνιση του ΑΕΕ (π.χ.. οίδημα), δεν δύναται να προσδιοριστεί στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης.

Επιπλέον, υπογραμμίζεται η σημασία της ποιότητας της μυελίνωσης των δεξιών δεσμίδων, όπως προκύπτει από την σταθερή θετική της συσχέτιση με την γλωσσική επίδοση, η διατήρηση της οποίας φαίνεται να δημιουργεί ένα πλεονέκτημα στην έκβαση της ανάρρωσης μετά από ένα αριστερό ΑΕΕ. Έτσι, παρά το γεγονός πως τα δεξιά δίκτυα δεν μπορούν να υποκαταστήσουν τα αριστερά, ως προς τις γλωσσικές λειτουργίες, υπογραμμίζεται η σημασία των δικτύων της λευκής ουσίας, που δεν αφορούν μόνο το

αριστερό ημισφαίριο, αλλά και το δεξιό, καθώς και ως εκ τούτου, και της μεσολοβιακής λευκής ουσίας που τα συνδέει.

Αυτός υπήρξε και ο βασικός λόγος αναζήτησης ενός πρωτοκόλλου ανακατασκευής και μελέτης της διημισφαιρικής συνδεσιμότητας της περιοχής Broca, με την δεξιά ομόλογή της, όπως επιχειρήθηκε στο πλαίσιο της πρώτης μελέτης. Οι παραπάνω μεσολοβιακές ίνες, υποθέτουμε ότι θα πρέπει να παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή και την εγκεφαλική αναδιοργάνωση μετά από ένα αριστερό ΑΕΕ και αφασία, καθώς συνιστούν την λευκή ουσία που ενώνει το αριστερό κυρίαρχο γλωσσικά ημισφαίριο, με το δεξιό. Τέτοιες ενδείξεις απορρέουν από προηγούμενες μελέτες, στις οποίες παρατηρήθηκαν γλωσσικές διαταραχές μετά από ΑΕΕ που πλήττει την δομή του μεσολοβίου (Ishizaki et al., 2012; Chung et al., 2013; Saba & Blum, 2014), αλλά και δομικές αλλαγές στην εν λόγω λευκή ουσία, μετά από θεραπευτική παρέμβαση και βελτίωση των γλωσσικών λειτουργιών (Yu et al., 2021). Από τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης, φαίνεται πως νέοι ντετερμινιστικοί αλγόριθμοι, όπως αυτός που χρησιμοποιείται από το λογισμικού Brainance MD, είναι σε θέση να ανακατασκευάσουν την μεσολοβιακή λευκή ουσία που διέρχεται μέσα από περιοχές ενδιαφέροντος, οι οποίες σχεδιάζονται κάτω από περιοχές των έξω ημισφαιρίων, και συγκεκριμένα των δύο κάτω μετωπιαίων φλοιών. Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη φορά που ανακατασκευάζεται και διερευνάται η λευκή ουσία του μεσολοβίου που καταλήγει στις έξω ημισφαιρικές περιογές, καθώς διαγρονικά, η ανακατασκευή της έγει υπάρξει προβληματική, λόγω της ταυτόχρονης παρουσίας μεγάλων προβλητικών και συνειρμικών δεσμίδων στα voxels αυτών των περιοχών (Mori et al., 2005).

Περιορισμοί και μελλοντικές κατευθύνσεις

Σε αντίθεση με τις ίνες που ενώνουν τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς, η ανακατασκευή των ινών που ενώνουν το σύνολο των έξω ημισφαιρικών περιοχών, όπως μετρήθηκε απεικονιστικά στο πλαίσιο της πρώτης μελέτης, δεν συμφωνεί με τα ευρήματά από τις μελέτες ιχνηλάτησης σε ζώα, στις οποίες φαίνεται να συνδέεται διημισφαιρικά ένα μεγάλο μέρος των μετωπιαίων, βρεγματικών, κροταφικών και ινιακών περιοχών. Δηλαδή, η ανάλυση των απεικονιστικών δεδομένων λευκής ουσίας μέσω DTI, επέτρεψε την ανακατασκευή μόνο ενός σχετικά μικρού μέρους των μεσολοβιακών ινών. Επιπλέον, διαφέρει σημαντικά και ανάμεσα στους συμμετέχοντες, αναδεικνύοντας τους περιορισμούς της προσέγγισης της απεικόνισης τανυστή διάχυσης όταν επιχειρείται στα σημεία κάτω από τις έξω ημισφαιρικές περιοχές όπου οι μεσολοβιακές ίνες θα πρέπει να περάσουν μέσα από μεγάλες προβλητικές και συνειρμικές δεσμίδες, ακόμη και μέσω πιο εξελιγμένων ντετερμινιστικών αλγορίθμων όπως αυτός του Brainance MD. Στο μέλλον, η λήψη δεδομένων DTI σε μεγαλύτερο αριθμό κατευθύνσεων, μαζί με την χρήση μεθόδων απεικόνισης διάχυσης υψηλής γωνιώδους ανάλυσης (High angular resolution diffusion imaging; HARDI) και πιο σύνθετων μοντέλων, όπως είναι τα μοντέλα διασταυρούμενων ινών (Behrens et al., 2003), καθώς και προσεγγίσεις που επιτρέπουν την καμπυλότητα και τις διαφορετικές κατευθύνσεις ινών (Sotiropoulos et al., 2012; Zhang et al., 2012), θα επέτρεπαν μια πιο έγκυρη διερεύνηση των μεσολοβιακών συνδέσεων λευκής ουσίας των έξω ημισφαιρικών περιοχών του εγκεφάλου. Επιπλέον, η μελέτη της μεσολοβιακής λευκής ουσίας που ενώνει τους δύο κάτω μετωπιαίους φλοιούς, ή και άλλες περισιλούϊες γλωσσικές περιοχές σε άτομα με αριστερό ΑΕΕ και αφασία, στο πλαίσιο μιας διαχρονικής μελέτης, από την οξεία στη χρόνια φάση, θα μπορούσε να ρίζει φως στον ρόλο της εν λόγω λευκής ουσίας στη γλωσσική λειτουργία και την ανάρρωση από την αφασία.

Ομοίως, όσον αφορά την μελέτη του ρόλου της δεξιάς λευκής ουσίας στην γλωσσική λειτουργία των αφασικών ατόμων, στο μέλλον η μελέτη μεγαλύτερου δείγματος αφασικών ατόμων και, ιδίως, ατόμων με μεγάλη αριστερή βλάβη που να πλήττει το σύνολο των αριστερών γλωσσικών δεσμίδων, όπως τα άτομα της ομάδας AG1 (βλ. Κεφάλαιο 8, Παράγραφο 8.3.3.4), στο πλαίσιο μιας διαχρονικής μελέτης από την οξεία φάση έως και τη χρόνια φάση, λαμβάνοντας υπόψη και τους παράγοντες που σχετίζονται με την λογοθεραπευτική παρέμβαση, θα έδινε τη δυνατότητα καλύτερης κατανόησης των μηχανισμών με τους οποίους οι δεξιές δεσμίδες, που στο αριστερό ημισφαίριο συνιστούν την διπλή οδό για τον λόγο, και κυρίως η δεξιά TFexcF, συμβάλλουν στην αντιστάθμιση των γλωσσικών ελλειμμάτων μετά από ένα ΑΕΕ.

Επιπλέον, επισημαίνεται η δυσκολία ερμηνείας της τιμής της αξονικής διαχυτότητας (AD) η οποία βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη στην μη πληττόμενη δεξιά λευκή ουσία των αφασικών ασθενών. Ενώ η μείωση της τιμής AD σχετίζεται συστηματικά με διαταραχές της αξονικής δομής, ο πραγματικός λόγος της αύξησης της AD στη χρόνια φάση και στο μη πληττόμενο ημισφαίριο, αποτελεί ακόμα αντικείμενο διαμάχης (βλ. Κεφάλαιο 8, παράγραφο 8.5). Στο μέλλον ανατομικές μελέτες που θα χρησιμοποιούν συνδυαστικά DTI, εστιασμένες στη διακύμανση της τιμής AD σε σχέση με τη δομική κατάσταση της λευκής ουσίας του ετερόπλευρου ημισφαιρίου μπορούν να ρίξουν φως στη σημασία της αύξησης των τιμών της AD και, κατ' επέκταση, στα παρόντα ευρήματα. Τέλος, στο μέλλον, η

περισιλούϊων δεσμίδων και σε υγιείς συμμετέχοντες, καθώς και η διερεύνηση της συσχέτισής της με την γλωσσική επίδοση, θα μπορούσε να διαφωτίσει περαιτέρω τον ρόλο της δεξιάς λευκής ουσίας στη γλωσσική λειτουργία.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, από τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής υπογραμμίζεται ο διακριτός ρόλος των κυτταροαρχιτεκτονικών πεδίων ΒΑ44 και ΒΑ45, δηλαδή των περιοχών που τυπικά συνιστούν την περιοχή Broca και οι οποίες διατηρούν ξεχωριστές συνδέσεις με άλλες περιοχές του ίδιου ημισφαιρίου, σχηματίζοντας την ραχιαία και κοιλιακή οδό, τη διπλή οδό για τον λόγο. Παράλληλα, αναδεικνύονται οι επιμέρους λειτουργίες των δύο αυτών οδών, με την πρώτη να εμπλέκεται σε διεργασίες που αφορούν την επεξεργασία φωνημικών και σωματοαισθητηριακών όψεων του λόγου, καθώς και τη βραχύχρονη ακουστική μνήμη, και τη δεύτερη στην λεξικοσημασιακή επεξεργασία και την ελεγχόμενη επιλεκτική ανάκληση. Επιπλέον, μέσα από μια σπάνια περίπτωση επιλεκτικής βλάβης της κοιλιακής οδού και, συγκεκριμένα, του κυτταροαρχιτεκτονικού πεδίου 45 (άλλα όχι του 44), γίνεται για πρώτη φορά μια κλινική συσχέτισή του με μια ανώτερη νοητική λειτουργία, την επιλεκτική ελεγχόμενη ανάκληση. Το εύρημα αυτό υποστηρίζει τα αποτελέσματα των πρώιμων μελετών ηλεκτρικής διέγερσης του Penfield, ο οποίος κατά τον ηλεκτρικό ερεθισμό του πεδίου 45 παρατηρούσε «απροσδιόριστες δυσκολίες στον λόγο», με κάποια ήπια δυσκολία εύρεσης λέξεων, αλλά όχι πλήρη διακοπή λόγου, όπως αυτή παρατηρείτο στο γειτονικό πεδίο 44. Ακόμη, από τα αποτελέσματα της πρώτης και της δεύτερης μελέτης της διατριβής, με την ανάδειξη των διημισφαιρικών συνδέσεων της περιοχής Broca με την ομόλογή της στο δεξιό ημισφαίριο, αλλά και τις παρατηρούμενες αλλαγές στη δομή της περισιλούιας λευκής ουσίας στον εγκέφαλο χρόνιων αφασικών ασθενών, η οποία σχετιζόταν και με τη γλωσσική επίδοση, υπογραμμίζεται η δυναμική και κατανεμημένη φύση της εγκεφαλικής λειτουργίας. Τα παραπάνω θα μπορούσαν να συνιστούν και μια απάντηση στην κριτική που διατυπώθηκε από τους Rijntjes et al., (2012) στη δικτυακή θεωρία, ότι δηλαδή «το να αποδίδουμε λειτουργίες σε δεσμίδες αντί σε περιοχές, απλώς μετατοπίζει την οπτική, δεν λύνει το γενικό πρόβλημα της φρενολογίας» και ότι αντί για «κέντρα», μιλάμε απλά για «συνδέσεις». Δηλαδή, όπως φαίνεται και από τα ευρήματα της τρίτης μελέτης, ναι μεν, συγκεκριμένα δίκτυα ή και περιοχές, φαίνεται να σχετίζονται με επιμέρους λειτουργίες αλλά, παράλληλα, «μετά από βλάβη και διακοπή του δικτύου μπορεί να καθίστανται λειτουργικές άλλες

περιοχές εντός του ίδιου ή του άλλου ημισφαιρίου» (Rijntjes et al., 2012). Αυτή συνιστά και την ουσιαστικότερη ενδεχομένως διαφορά ανάμεσα στην εντοπιστική προσέγγιση και την προσέγγιση των κατανεμημένων δικτύων, που αποτελεί και το κυρίαρχο επιστημονικό παράδειγμα σήμερα. Η πρόταση αυτή τεκμηριώνεται από τα παρόντα αποτελέσματα, μέσα από τη διαπίστωση της σύνδεσης των αριστερών γλωσσικών δικτύων με τα δεξιά ομόλογά τους αλλά και της σχέσης των δεξιών περισιλούιων δικτύων με τις γλωσσικές επιδόσεις χρόνιων αφασικών ασθενών μετά βλάβη των αριστερών δεσμίδων.

Βιβλιογραφία

Aiba, Y., Sakakibara, R., Iwakawa, M., & Ogata, T. (2021). Callosal aphasia after stroke. *Internal Medicine* (*Tokyo, Japan*), 60(1), 157–158. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5418-20

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., Boudos, R., DuBray, M. B., Oakes, T. R., Miller, J. N., Lu, J., Jeong, E.
K., McMahon, W. M., Bigler, E. D., & Lainhart, J. E. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage*, 34(1), 61-73. doi: https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.032

Allendorfer, J. B., Kissela, B. M., Holland, S. K., & Szaflarski, J. P. (2012). Different patterns of language activation in post-stroke aphasia are detected by overt and covert versions of the verb generation fMRI task. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *18*(3), CR135-CR147. doi: 10.12659/MSM.882518

Allendorfer, J. B., Storrs, J. M., & Szaflarski, J. P. (2012). Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia. *Restorative neurology and neuroscience*, *30*(2), 103–113. https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0627

Amunts, K., Lenzen, M., Friederici, A. D., Schleicher, A., Morosan, P., Palomero-Gallagher, N., & Zilles, K. (2010). Broca's region: novel organizational principles and multiple receptor mapping. *PLOS Biology*, 8(9), e1000489. doi: 10.1371/journal.pbio.1000489

Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H. B. M., & Zilles, K. (1999). Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *Journal of Comparative Neurology*, *412*(2), 319-341. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19990920)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7

Amunts, K., Weiss, P. H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S., Gurd, J. M., Marshall, J. C., Shah, N. J., Fink, G. R., Zilles, K. (2004). Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space--the roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage*. 22(1), 42-56. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.031. PMID: 15109996

Anglade, C., Thiel, A., & Ansaldo, A. I. (2014). The complementary role of the cerebral hemispheres in recovery from aphasia after stroke: A critical review of literature. *Brain Injury*, 28(2), 138-145. doi: 10.3109/02699052.2013.859734

Anwander, A., Tittgemeyer, M., von Cramon, D., Friederici, A., & Knösche, T. (2007). Connectivity-based parcellation of Broca's area. Cerebral *Cortex*, *17*(4), 816-825. doi: 10.1093/cercor/bhk034

Arfanakis, K., Haughton, V. M., Carew, J. D., Rogers, B. P., Dempsey, R. J., & Meyerand, M. E. (2002). Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 23(5), 794-802.

Barbeau, E. B., Descoteaux, M., & Petrides, M. (2020). Dissociating the white matter tracts connecting the temporo-parietal cortical region with frontal cortex using diffusion tractography. *Scientific reports, 10*(1), 8186. https://doi.org/10.1038/s41598-020-64124-y

Bartels, A., & Zeki, S. (2000). The neural basis of romantic love. *Neuroreport*, *11*(17), 3829–3834. https://doi.org/10.1097/00001756-200011270-00046

Bürgel, U., Amunts, K., Hoemke, L., Mohlberg, H., Gilsbach, J. M., & Zilles, K. (2006). White matter fiber tracts of the human brain: Three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *Neuroimage*, *29*(4), 1092-1105. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.040

Badhwar, A., Sidhu, J., Bellec, P., Descoteaux, M., & Petrides, M. (2016). *In vivo anatomy of the temporofrontal extreme capsule fasciculus* Paper presented at the Human Brain Mapping 22nd Annual Meeting, Geneva, Switzerland.

Badre, D., & Wagner, A. D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45(13), 2883-2901. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.015

Baldo, J. V., Arévalo, A., Patterson, J. P., & Dronkers, N. F. (2013). Grey and white matter correlates of picture naming: Evidence from a voxel-based lesion analysis of the Boston Naming Test. *Cortex*, *49*(3), 658-667. doi: https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.03.001

Baldo, J. V & Dronkers, N. F. (2006). The role of inferior parietal and inferior frontal cortex in working memory. *Neuropsychology*, *20*, 529–538.

Basso, A. (1992). Prognostic factors in aphasia. Aphasiology, 6(4), 337-348. doi: 10.1080/02687039208248605

Bavelier, D., Corina, D., Jezzard, P., Padmanabhan, S., Clark, V. P., Karni, A., Prinster, A., Braun, A., Lalwani, A., Rauschecker, J. P., Turner, R., & Neville, H. (1997). Sentence reading: a functional MRI study at 4 tesla. *Journal of cognitive neuroscience*, *9*(5), 664–686. https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.664

Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *360*(1457), 1001-1013. doi: 10.1098/rstb.2005.1634

Behrens, T. E., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., Matthews, P. M., Brady, J. M., & Smith, S. M. (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. Magnetic resonance in medicine, 50(5), 1077–1088. https://doi.org/10.1002/mrm.10609

Behrens, T.E., Sotiropoulos, S.N., Jbabdi, S. (2013). MR diffusion tractography. In Diffusion MRI: from Quantitative Measurement to in Vivo Neuroanatomy (second ed.) Academic Press pp. 429-451. https://doi.org/10.1016/C2011-0-07047-3

Behroozmand, R., Phillip, L., Johari, K., Bonilha, L., Rorden, C., Hickok, G., & Fridriksson, J. (2018). Sensorimotor impairment of speech auditory feedback processing in aphasia. *Neuroimage*, *165*, 102–111. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.014

Berthier, M. L., García-Casares, N., Walsh, S. F., Nabrozidis, A., Ruíz de Mier, R. J., Green, C., Dávila, G., Gutiérrez, A., & Pulvermüller, F. (2011). Recovery from post-stroke aphasia: lessons from brain imaging and implications for rehabilitation and biological treatments. *Discovery medicine*, *12*(65), 275–289.

Bi, Y., Wei, T., Wu, C., Han, Z., Jiang, T., & Caramazza, A. (2011). The role of the left anterior temporal lobe in language processing revisited: Evidence from an individual with ATL resection. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior, 47*(5), 575–587. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.12.002

Binkofski, F., Amunts, K., Stephan, K. M., Posse, S., Schormann, T., Freund, H. J. & Seitz, R. J. (2000). Broca's region subserves imagery of motion: a combined cytoarchitectonic and fMRI study. *Human Brain Mapping*, *11*(4), 273-285.

Birn, R. M., Diamond, J. B., Smith, M. A., & Bandettini, P. A. (2006). Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage*, *31*(4), 1536-1548. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.048

Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(4), 537-541. doi: 10.1002/mrm.1910340409

Biswal, B. B. (2012). Resting state fMRI: A personal history. *Neuroimage*, 62(2), 938-944. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.090

Bohsali, A. A., Triplett, W., Sudhyadhom, A., Gullett, J. M., McGregor, K., FitzGerald, D. B., Mareci, T., White, K., & Crosson, B. (2015). Broca's area - thalamic connectivity. *Brain and language*, 141, 80–88. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.12.001 Bookheimer, S. (2002). Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 151-188. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142946

Brauer, J., Anwander, A., & Friederici, A. D. (2011). Neuroanatomical Prerequisites for Language Functions in the Maturing Brain. *Cerebral Cortex*, *21*(2), 459-466. doi: 10.1093/cercor/bhq108

Breier, J. I., Hasan, K. M., Zhang, W., Men, D., & Papanicolaou, A. C. (2008). Language dysfunction after stroke and damage to white matter tracts evaluated using diffusion tensor imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 29(3), 483–487. https://doi.org/10.3174/ajnr.A0846

Breier, J. I., Juranek, J., & Papanicolaou, A. C. (2011). Changes in maps of language function and the integrity of the arcuate fasciculus after therapy for chronic aphasia. *Neurocase*, *17*(6), 506-517. doi: 10.1080/13554794.2010.547505

Broca, P. (1861a). Nouvelle observation d'aphémie produite par une lésion de la troisième circonvolution frontale. *Bulletins de la Société d'anatomie, 2e serie*(6), 398-407.

Broca, P. (1861b). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole), *Bulletins de la Société d'anatomie* (Paris), *2e serie*(6), 330-57.

Brodmann, K. (1909). Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. VI. Die Cortexgliederung des Menschen. *Journal of Neurology and Psychology*, *10*, 231–246.

Cadoret, G., Petrides, M. (2007). Ventrolateral prefrontal neuronal activity related to active controlled memory retrieval in nonhuman primates. *Cerebral Cortex, 17*(Suppl 1), i27–i40.

Campbell, J. S., & Pike, G. B. (2014). Potential and limitations of diffusion MRI tractography for the study of language. *Brain and Language*, *131*, 65-73. doi: 10.1016/j.bandl.2013.06.007.

Caramazza, A., & McCloskey, (1988). M. The case for single-patient studies. *Cognitive Neuropsychology*, *5*, 517–527. https://doi.org/10.1080/02643298808253271

Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S., & Jones, D. K. (2002). Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human b rain. *Neuroimage*, *17*(1), 77-94. doi: http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2002.1136

Catani, M., Jones, D. K., & ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, *57*(1), 8-16. doi: 10.1002/ana.20319
Chen, Z. & Cowan, N. (2009). Core verbal working-memory capacity: The limit in words retained without covert articulation. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. *62*, 1420–1429.

Choi, S. J., Lim, K. O., Monteiro, I., & Reisberg, B. (2005). Diffusion Tensor Imaging of Frontal White Matter Microstructure in Early Alzheimer's Disease: A Preliminary Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *18*(1), 12-19. doi: 10.1177/0891988704271763

Christidi, F., Karavasilis, E., Samiotis, K., Bisdas, S., & Papanikolaou, N. (2016). Fiber tracking: A qualitative and quantitative comparison between four different software tools on the reconstruction of major white matter tracts. *European Journal of Radiology Open, 3*, 153-161. doi: 10.1016/j.ejro.2016.06.002

Christidi, F., Zalonis, I., Kyriazi, S., Rentzos, M., Karavasilis, E., Wilde, E. A., & Evdokimidis, I. (2014). Uncinate fasciculus microstructure and verbal episodic memory in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor imaging and neuropsychological study. *Brain Imaging and Behavior*, 8(4), 497-505. doi: 10.1007/s11682-013-9271-y

Chung, S. J., Kim, J. H., Ahn, H. J., Han, Z. A., Cho, J. H., Kim, G. S., Choi, S. A., & Lee, J. H. (2013). Callosal dysarthria. *Clinical neurology and neurosurgery*, *115*(7), 1173–1176. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.10.003

Coq, J., & Xerri, C. (1999). Acute reorganization of the forepaw representation in the rat SI cortex after focal cortical injury: neuroprotective effects of piracetam treatment. *European Journal of Neuroscience*, *11*(8), 2597-2608. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00673.x

Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., & Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 22(7), 1326–1333.

Corsi, P. M. (1973). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(2-B), 891.

Cowan, W. M. (1970). Anterograde and retrograde transneuronal degeneration in the central and peripheral nervous system. In W. J. H. Nauta & S. O. E. Ebbesson (Eds.), *Contemporary Research Methods in Neuroanatomy* (pp. 217-251). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Cramer, S. C. (2008). Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Annals of Neurology*, *63*(3), 272-287. doi: 10.1002/ana.21393

Crick, F., & Jones, E. (1993). Backwardness of human neuroanatomy. Nature, 361(6408), 109-110.

Crinion, J., & Price, C. J. (2005). Right anterior superior temporal activation predicts auditory sentence comprehension following aphasic stroke. *Brain*, *128*(12), 2858-2871. doi: 10.1093/brain/awh659

Crinion, J. T., & Leff, A. P. (2007). Recovery and treatment of aphasia after stroke: functional imaging studies. *Current Opinion in Neurology*, *20*(6), 667-673. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f1c6fa

Crosson, B., Moore, A. B., McGregor, K. M., Chang, Y. L., Benjamin, M., Gopinath, K., Sherod, M. E., Wierenga, C. E., Peck, K. K., Briggs, R. W., Rothi, L. J., & White, K. D. (2009). Regional changes in word-production laterality after a naming treatment designed to produce a rightward shift in frontal activity. *Brain and language*, *111*(2), 73–85. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2009.08.001

Damasio, H. & Damasio, A. R. (1980). Brain 103, 337-350.

Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C.
F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13848-13853. doi: 10.1073/pnas.0601417103

de Lacoste, M. C., Kirkpatrick, J. B., & Ross, E. D. (1985). Topography of the human corpus callosum. *Journal* of Neuropathology & Experimental Neurology, 44(6), 578-591.

Della Nave, R., Ginestroni, A., Diciotti, S., Salvatore, E., Soricelli, A., & Mascalchi, M. (2011). Axial diffusivity is increased in the degenerating superior cerebellar peduncles of Friedreich's ataxia. *Neuroradiology*, *53*(5), 367-372. doi: 10.1007/s00234-010-0807-1

Di Virgilio, G., & Clarke, S. (1997). Direct interhemispheric visual input to human speech areas. *Human Brain Mapping*, *5*, 347–354.

Dick, A. S., Garic, D., Graziano, P., & Tremblay, P. (2019). The frontal aslant tract (FAT) and its role in speech, language and executive function. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior, 111*, 148–163. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.10.015

Duffau, H., Gatignol, P., Mandonnet, E., Peruzzi, P., Tzourio-Mazoyer, N., & Capelle, L. (2005). New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain*, *128*(4), 797-810. doi: 10.1093/brain/awh423

Duffau, H., Gatignol, P., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2009). Is the left uncinate fasciculus essential for language? A cerebral stimulation study. *Journal of Neurology*, *256*(3), 382-389. doi: 10.1007/s00415-009-0053-9

Efthymiopoulou, E., Kasselimis, D. S., Ghika, A., Kyrozis, A., Peppas, C., Evdokimidis, I., Petrides, M., & Potagas, C. (2017). The effect of cortical and subcortical lesions on spontaneous expression of memory-encoded and emotionally infused information: Evidence for a role of the ventral stream. *Neuropsychologia*, *101*, 115–120. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.05.010

Engelter, S. T., Gostynski, M., Papa, S., Frei, M., Born, C., Ajdacic-Gross, V., Gutzwiller, F., & Lyrer, P. A. (2006). Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke*, *37*(6), 1379–1384. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221815.64093.8c

Fadiga, L., Craighero, L., & D'Ausilio, A. (2009). Broca's area in language, action, and music. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1169*, 448-458. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04582.x

Feigl, G. C., Hiergeist, W., Fellner, C., Schebesch, K. M., Doenitz, C., Finkenzeller, T., Brawanski, A., & Schlaier, J. (2014). Magnetic resonance imaging diffusion tensor tractography: evaluation of anatomic accuracy of different fiber tracking software packages. *World Neurosurgery*, *81*(1), 144–150. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.01.004

Ford, A., McGregor, K. M., Case, K., Crosson, B., & White, K. D. (2010). Structural connectivity of Broca's area and medial frontal cortex. *Neuroimage*, *52*(4), 1230-1237. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.018

Ford, A. A., Triplett, W., Sudhyadhom, A., Gullett, J., McGregor, K., Fitzgerald, D. B., Mareci, T., White, K., & Crosson, B. (2013). Broca's area and its striatal and thalamic connections: a diffusion-MRI tractography study. *Frontiers in neuroanatomy*, *7*, 8. https://doi.org/10.3389/fnana.2013.00008

Forkel, S. J., Thiebaut de Schotten, M., Kawadler, J. M., Dell'Acqua, F., Danek, A., & Catani, M. (2014). The anatomy of fronto-occipital connections from early blunt dissections to contemporary tractography. *Cortex*, *56*, 73-84. doi: 10.1016/j.cortex.2012.09.005

Frey, S., Campbell, J. S., Pike, G. B., & Petrides, M. (2008). Dissociating the human language pathways with high angular resolution diffusion fiber tractography. *Journal of Neuroscience*, *28*(45), 11435-11444. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2388-08.2008

Frey, S., Mackey, S., & Petrides, M. (2014). Cortico-cortical connections of areas 44 and 45B in the macaque monkey. *Brain and Language*. *131*, 36-55

Fridriksson, J., & Morrow, L. (2005). Cortical activation and language task difficulty in aphasia. *Aphasiology*, *19*(3-5), 239-250. doi: 10.1080/02687030444000714

Fridriksson, J., Moser, D., Bonilha, L., Morrow-Odom, K. L., Shaw, H., Fridriksson, A., Baylis, G. C., & Rorden, C. (2007). Neural correlates of phonological and semantic-based anomia treatment in aphasia. *Neuropsychologia*, *45*(8), 1812–1822.

Friederici, A. D. (2011). The Brain Basis of Language Processing: From Structure to Function. *Physiological Reviews*, *91*(4), 1357-1392. doi: 10.1152/physrev.00006.2011

Friederici, A. D., & Gierhan, S. M. E. (2013). The language network. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 250-254. doi: https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.10.002

Fu, J. L., Liu, Y., Li, Y. M., Chang, C., & Li, W. B. (2014). Use of diffusion tensor imaging for evaluating changes in the microstructural integrity of white matter over 3 years in patients with amnesic-type mild cognitive impairment converting to Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimaging*, 24(4), 343-348. doi: 10.1111/jon.12061

Gainotti, G. (2015). Contrasting opinions on the role of the right hemisphere in the recovery of language. A critical survey. *Aphasiology*, *29*(9), 1020-1037. doi: 10.1080/02687038.2015.1027170

Gazzaniga, M. (1967). The split brain in man. Scientific American, 217, 24-29.

Gazzaniga, M. (1998). The split brain revisited. Scientific American, 279(1), 50-55.

Geranmayeh, F., Brownsett, S. L. E., & Wise, R. J. S. (2014). Task-induced brain activity in aphasic stroke patients: what is driving recovery? *Brain*, *137*(10), 2632-2648. doi: 10.1093/brain/awu163

Gernsbacher, M., & Kaschak, M. (2003). Neuroimaging Studies of Language Production and Comprehension. *Annual review of psychology*, *54*, 91-114. doi: 10.1146/annurev.psych.54.101601.145128

Geschwind, N. (1970). The organization of language and the brain. Science 170, 940–944.

Geschwind, N., & Galaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Archives of neurology*, *42*(5), 428–459. https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060050026008

Geva, S., Correia, M., & Warburton, E. A. (2011). Diffusion tensor imaging in the study of language and aphasia. *Aphasiology*, 25(5), 543-558. doi: 10.1080/02687038.2010.534803

Goldenberg, G. (1996). Defective imitation of gestures in patients with damage in the left or right hemispheres. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 61, 176–180.

Goldenberg, G., Hermsdörfer, J., Glindemann, R., Rorden, C. & Karnath, H. (2007). Pantomime of tool use depends on integrity of left inferior frontal cortex. *Cerebral Cortex* 17, 2769–2776.

Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., et al. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6

Grafton, S. T., Arbib, M. A., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (1996). Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Experimental Brain Research*, *112*(1), 103-111.

Grindrod, C. M., Bilenko, N. Y., Myers, E. B., & Blumstein, S. E. (2008). The role of the left inferior frontal gyrus in implicit semantic competition and selection: an event-related fMRI study. *Brain Research*, *1229*, 167-178. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.017

Guo, A. C., Cummings, T. J., Dash, R. C., Provenzale, J. M. (2002) Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology*. 224(1):177–183.

Haber, S. (1988). Tracing intrinsic fiber connections in postmortem human brain with WGA-HRP. *Journal of Neuroscience Methods*, 23(1), 15-22. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0165-0270(88)90017-9

Habib, M., Robichon, F., Lévrier, O., Khalil, R., & Salamon, G. (1995). Diverging asymmetries of temporoparietal cortical areas: a reappraisal of Geschwind/Galaburda theory. *Brain and language*, 48(2), 238–258. https://doi.org/10.1006/brln.1995.1011

Hall, D. A., Anderson, C. A., Filley, C. M., Newcombe, J., & Hughes, R. L. (2003). A French accent after corpus callosum infarct. *Neurology*, 60(9), 1551–1552. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000058762.73309.39

Hampson, M., Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., & Gore, J. C. (2002). Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Human Brain Mapping*, *15*(4), 247-262.

Harsan, L. A., Poulet, P., Guignard, B., Steibel, J., Parizel, N., de Sousa, P. L., Boehm, N., Grucker, D., & Ghandour, M. S. (2006). Brain dysmyelination and recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Journal of neuroscience research*, *83*(3), 392–402.

Hasan, K. M., Kamali, A., Iftikhar, A., Kramer, L. A., Papanicolaou, A. C., Fletcher, J. M., & Ewing-Cobbs, L. (2009). Diffusion tensor tractography quantification of the human corpus callosum fiber pathways across the lifespan. *Brain Research*, *1249*, 91-100. doi: 10.1016/j.brainres.2008.10.026

Hau, J., Sarubbo, S., Perchey, G., Crivello, F., Zago, L., Mellet, E., Jobard, G., Joliot, M., Mazoyer, B. M., Tzourio-Mazoyer, N., & Petit, L. (2016). Cortical Terminations of the Inferior Fronto-Occipital and Uncinate Fasciculi: Anatomical Stem-Based Virtual Dissection. *Frontiers in neuroanatomy*, *10*, 58. https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00058

Hécaen, H. and Lantéri-Laura, G. (1977). Evolution des connaissances et des doctrines sur les localisations cérébrales. (Paris: Desclée de Brouwer).

Hedreen, J. C., & Yin, T. C. T. (1981). Homotopic and heterotopic callosal afferents of caudal inferior parietal lobule in Macaca mulatta. *Journal of Comparative Neurology*, *197*(4), 605-621. doi: 10.1002/cne.901970405

Heiss, W. D., Kessler, J., Thiel, A., Ghaemi, M., & Karbe, H. (1999). Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Annals of Neurology*, *45*, 430–438.

Henry, R. G., Oh, J., Nelson, S. J., & Pelletier, D. (2003). Directional diffusion in relapsing-remitting multiple sclerosis: A possible in vivo signature of Wallerian degeneration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging, 18*(4), 420-426. doi: 10.1002/jmri.10379

Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1–2), 67-99. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.011

Hillis, A. E. (2005). Stages and mechanisms of recovery from aphasia. *Japanese Journal of Neuropsychology*, 21, 35-43.

Hillis, A. E., & Heidler, J. (2002). Mechanisms of early aphasia recovery. *Aphasiology*, 16(9), 885-895. doi: 10.1080/0268703

Hillis, A. E., Kane, A., Tuffiash, E., Ulatowski, J. A., Barker, P. B., Beauchamp, N. J., & Wityk, R. J. (2001). Reperfusion of specific brain regions by raising blood pressure restores selective language functions in subacute stroke. *Brain and Language*, *79*(3), 495-510. doi: http://dx.doi.org/10.1006/brln.2001.2563

Hillis, A. E., Wityk, R. J., Barker, P. B., & Caramazza, A. (2003). Neural regions essential for writing verbs. *Nature Neuroscience*, *6*(1), 19-20.

Hoffman, P. The meaning of 'life' and other abstract words: Insights from neuropsychology. *Journal of Neuropsychology*, *10*, 317–343 (2016).

Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S. & Funnel, E. (1992). Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain 115*, 1783–1806.

Hosomi, A., Nagakane, Y., Yamada, K., Kuriyama, N., Mizuno, T., Nishimura, T., & Nakagawa, M. (2009). Assessment of arcuate fasciculus with diffusion-tensor tractography may predict the prognosis of aphasia in patients with left middle cerebral artery infarcts. *Neuroradiology*, *51*(9), 549-555. doi: 10.1007/s00234-009-0534-7

Hua, K., Zhang, J., Wakana, S., Jiang, H., Li, X., Reich, D. S., Calabresi, P. A., Pekar, J. J., van Zijl, P. C., & Mori, S. (2008). Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *NeuroImage*, *39*(1), 336–347. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.053

Huang, H., Zhang, J., Jiang, H., Wakana, S., Poetscher, L., Miller, M. I., van Zijl, P. C., Hillis, A. E., Wytik, R.,
& Mori, S. (2005). DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *NeuroImage*, 26(1), 195–205. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.019

Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2009). *Functional magnetic resonance imaging* ((2 ed.) ed.). Massachusetts: Sinauer.

Huisman, T. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*, *10*(1A), S163-S171. doi: 10.1102/1470-7330.2010.9023

Ishizaki, M., Ueyama, H., Nishida, Y., Imamura, S., Hirano, T., & Uchino, M. (2012). Crossed aphasia following an infarction in the right corpus callosum. *Clinical neurology and neurosurgery*, *114*(2), 161–165. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.09.009

Jakobsen, E., Böttger, J., Bellec, P., Geyer, S., Rübsamen, R., Petrides, M., & Margulies, D. S. (2016). Subdivision of Broca's region based on individual-level functional connectivity. *European Journal of Neuroscience*, 43(4), 561-571. doi: 10.1111/ejn.13140

Jang, S. H. (2013). Diffusion tensor imaging studies on arcuate fasciculus in stroke patients: a review. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 749. doi: 10.3389/fnhum.2013.00749

Jenkins, W. M., & Merzenich, M. M. (1987). Chapter 21 Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. In E. H. F.J. Seil & B. M. Carlson (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. Volume 71, pp. 249-266): Elsevier.

Johansson, B. (2004). Functional and cellular effects of environmental enrichment after experimental brain infarcts. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 22(3-5), 163-174.

Jones, D. K. (2010). Challenges and limitations of quantifying brain connectivity in vivo with diffusion MRI. *Imaging in Medicine*. 2, 341–355.

Jones, D. K., Horsfield, M. A., & Simmons, A. (1999). Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42(3), 515-525.

Jouandet, M. L., Garey, L. J., & Lipp, H.-P. (1984). Distribution of the cells of origin of the corpus callosum and anterior commissure in the marmoset monkey. *Anatomy and embryology*, *169*(1), 45-59. doi: 10.1007/bf00300586

Kalyvas, A., Koutsarnakis, C., Komaitis, S., Karavasilis, E., Christidi, F., Skandalakis, G. P., Liouta, E., Papakonstantinou, O., Kelekis, N., Duffau, H., & Stranjalis, G. (2020). Mapping the human middle longitudinal fasciculus through a focused anatomo-imaging study: shifting the paradigm of its segmentation and connectivity pattern. *Brain structure & function*, 225(1), 85–119. https://doi.org/10.1007/s00429-019-01987-6

Karavasilis, E., Christidi, F., Velonakis, G., Giavri, Z., Kelekis, N. L., Efstathopoulos, E. P., Evdokimidis, I., & Dellatolas, G. (2019). Ipsilateral and contralateral cerebro-cerebellar white matter connections: A diffusion tensor imaging study in healthy adults. *Journal of neuroradiology*, *46*(1), 52–60. https://doi.org/10.1016/j.neurad.2018.07.004

Kasselimis, D. S., Simos, P. G., Peppas, C., Evdokimidis, I., & Potagas, C. (2017). The unbridged gap between clinical diagnosis and contemporary research on aphasia: A short discussion on the validity and clinical utility of taxonomic categories. *Brain and Language*, *164*, 63-67. doi: https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.10.005

Keller, S. S., Crow, T., Foundas, A., Amunts, K., & Roberts, N. (2009). Broca's area: nomenclature, anatomy, typology and asymmetry. *Brain and language*, *109*(1), 29–48. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.11.005

Kelly, C., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., Margulies, D. S., Castellanos, F. X., Milham, M. P., & Petrides, M. (2010). Broca's region: linking human brain functional connectivity data and non-human primate tracing anatomy studies. *European Journal of Neuroscience*, *32*(3), 383-398. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07279.x Kennedy D. (2005). Neuroimaging: revolutionary research tool or a post-modern phrenology?. *The American journal of bioethics: AJOB*, 5(2), 19–W4. https://doi.org/10.1080/15265160590969060

Kim, S. H., & Jang, S. H. (2013). Prediction of Aphasia Outcome Using Diffusion Tensor Tractography for Arcuate Fasciculus in Stroke. *American Journal of Neuroradiology*, *34*(4), 785-790. doi: 10.3174/ajnr.A3259

Kim, S. H., Lee, D. G., You, H., Son, S. M., Cho, Y. W., Chang, M. C., Lee, J., & Jang, S. H. (2011). The clinical application of the arcuate fasciculus for stroke patients with aphasia: a diffusion tensor tractography study. *Neurorehabilitation*, 29(3), 305–310. https://doi.org/10.3233/NRE-2011-0706

Kingsley, P.B. (2006), Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part I. Tensors, rotations, and eigenvectors. *Concepts in Magnetic Resonance*, 28A: 101-122. https://doi.org/10.1002/cmr.a.20048

Kiran, S. (2012). What Is the Nature of Poststroke Language Recovery and Reorganization? *ISRN Neurology*, 2012, 13. doi: 10.5402/2012/786872

Kiran, S., Meier, E. L., Kapse, K. J., & Glynn, P. A. (2015). Changes in task-based effective connectivity in language networks following rehabilitation in post-stroke patients with aphasia. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 316. doi: 10.3389/fnhum.2015.00316

Klein, L. A., & Buchanan, J. A. (2009). Psychometric properties of the Pyramids and Palm Trees Test. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *31*(7), 803–808. https://doi.org/10.1080/13803390802508926

Klingler, J., & Gloor, P. (1960). The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. *Journal of Comparative Neurology*, *115*(3), 333-369. doi: 10.1002/cne.901150305

Knecht, S., Flöel, A., Dräger, B., Breitenstein, C., Sommer, J., Henningsen, H., Ringelstein, E. B., & Pascual-Leone, A. (2002). Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nature neuroscience*, *5*(7), 695–699. https://doi.org/10.1038/nn868

Koch, G., Cercignani, M., Pecchioli, C., Versace, V., Oliveri, M., Caltagirone, C., Rothwell, J., & Bozzali, M. (2010). In vivo definition of parieto-motor connections involved in planning of grasping movements. *Neuroimage*, *51*(1), 300–312.

Kosmidis, M. H., Vlahou, C. H., Panagiotaki, P., & Kiosseoglou, G. (2004). The verbal fluency task in the Greek population: normative data, and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society JINS*, *10*(2), 164–172. https://doi.org/10.1017/S1355617704102014

Kostopoulos, P., & Petrides, M. (2003). The mid-ventrolateral prefrontal cortex: insights into its role in memory retrieval. *European Journal of Neuroscience*, *17*(7), 1489-1497. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02574.x

Kostopoulos, P. & Petrides, M. (2016). Selective memory retrieval of auditory what and auditory where involves the ventrolateral prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. *113*, 1919–1924.

Kourtidou, E., Kasselimis, D., Angelopoulou, G., Karavasilis, E., Velonakis, G., Kelekis, N., Zalonis, I., Evdokimidis, I., Potagas, C., & Petrides, M. (2021). The Role of the Right Hemisphere White Matter Tracts in Chronic Aphasic Patients After Damage of the Language Tracts in the Left Hemisphere. *Frontiers in human neuroscience*, *15*, 635750. https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.635750

Kourtidou, P., McCauley, S. R., Bigler, E. D., Traipe, E., Wu, T. C., Chu, Z. D., . . . Wilde, E. A. (2013). Centrum semiovale and corpus callosum integrity in relation to information processing speed in patients with severe traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 28(6), 433-441. doi: 10.1097/HTR.0b013e3182585d06

Krams, M., Rushworth, M. F., Deiber, M. P., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1998). The preparation, execution and suppression of copied movements in the human brain. *Experimental Brain Research*, *120*(3), 386-398.

Kümmerer, D., Hartwigsen, G., Kellmeyer, P., Glauche, V., Mader, I., Klöppel, S., Suchan, J., Karnath, H. O., Weiller, C., & Saur, D. (2013). Damage to ventral and dorsal language pathways in acute aphasia. *Brain: a journal of neurology, 136* (2), 619–629. https://doi.org/10.1093/brain/aws354

La Corte, E., Eldahaby, D., Greco, E., Aquino, D., Bertolini, G., Levi, V., Ottenhausen, M., Demichelis, G., Romito, L. M., Acerbi, F., Broggi, M., Schiariti, M. P., Ferroli, P., Bruzzone, M. G., & Serrao, G. (2021). The frontal aslant tract: A systematic review for neurosurgical applications. *Frontiers in neurology*, *12*, 641586. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.641586

Lambon Ralph, M. A., Cipolotti, L., Manes, F. & Patterson, K. (2010). Taking both sides: do unilateral anterior temporal lobe lesions disrupt semantic memory? *Brain 133*, 3243–3255.

Laska, A. C., Hellblom, A., Murray, V., Kahan, T., & Von Arbin, M. (2001). Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *Journal of Internal Medicine*, 249(5), 413-422. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00812.x

LaVail, J. H. (1975). The retrograde transport method. Federation proceedings, 34(7), 1618-1624.

Lawes, I. N. C., Barrick, T. R., Murugam, V., Spierings, N., Evans, D. R., Song, M., & Clark, C. A. (2008). Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and

comparison with classical dissection. *Neuroimage*, *39*(1), 62-79. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.06.041

Le Bihan, D., & van Zijl, P. (2002). From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR in Biomedicine*, *15*(7-8), 431-434. doi: 10.1002/nbm.798

Lee, M. J., Kim, H. D., Lee, J. S., Kim, D. S., & Lee, S. K. (2013). Usefulness of diffusion tensor tractography in pediatric epilepsy surgery. *Yonsei Medical Journal*, *54*(1), 21-27. doi: 10.3349/ymj.2013.54.1.21

Leff, A., Crinion, J., Scott, S., Turkheimer, F., Howard, D., & Wise, R. (2002). A physiological change in the homotopic cortex following left posterior temporal lobe infarction. *Annals of Neurology*, *51*(5), 553-558. doi: 10.1002/ana.10181

Leff, A. P., Schofield, T. M., Crinion, J. T., Seghier, M. L., Grogan, A., Green, D. W., & Price, C. J. (2009). The left superior temporal gyrus is a shared substrate for auditory short-term memory and speech comprehension: evidence from 210 patients with stroke. *Brain: a journal of neurology*, *132*(12), 3401–3410. https://doi.org/10.1093/brain/awp273

Levy, J., & Trevarthen, C. (1977). Perceptual, semantic and phonetic aspects of elementary language processes in split-brain patients. *Brain*, *1*(100), 105-118.

Liu, J., Morel, A., Wannier, T., & Rouiller, E. M. (2002). Origins of callosal projections to the supplementary motor area (SMA): A direct comparison between pre-SMA and SMA-proper in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *443*(1), 71-85. doi: 10.1002/cne.10087

Liu, Y., D'Arceuil, H. E., Westmoreland, S., He, J., Duggan, M., Gonzalez, R. G., Pryor, J., & de Crespigny, A. J. (2007). Serial diffusion tensor MRI after transient and permanent cerebral ischemia in nonhuman primates. *Stroke*, *38*(1), 138–145.

Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, *412*(6843), 150-157. doi: http://www.nature.com/nature/journal/v412/n6843/suppinfo/412150a0_S1.html

Lukas, J. R., Aigner, M., Denk, M., Heinzl, H., Burian, M., & Mayr, R. (1998). Carbocyanine postmortem neuronal tracing. Influence of different parameters on tracing distance and combination with immunocytochemistry. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *46*(8), 901-910.

Lukic, S., Barbieri, E., Wang, X., Caplan, D., Kiran, S., Rapp, B., Parrish, T. B., & Thompson, C. K. (2017). Right hemisphere grey matter volume and language functions in stroke aphasia. *Neural plasticity*, 2017, 5601509. https://doi.org/10.1155/2017/5601509

Maess, B., Koelsch, S., Gunter, T. C., & Friederici, A. D. (2001). Musical syntax is processed in Broca's area: an MEG study. *Nature Neuroscience*, *4*(5), 540-545. doi: 10.1038/87502

Makris, N., & Pandya, D. N. (2009). The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry. *Brain Structure and Function*, *213*(3), 343-358. doi: 10.1007/s00429-008-0199-8

Makris, N., Papadimitriou, G. M., van der Kouwe, A., Kennedy, D. N., Hodge, S. M., Dale, A. M., Benner, T., Wald, L. L., Wu, O., Tuch, D. S., Caviness, V. S., Moore, T. L., Killiany, R. J., Moss, M. B., & Rosene, D. L. (2007). Frontal connections and cognitive changes in normal aging rhesus monkeys: a DTI study. *Neurobiology of aging*, *28*(10), 1556–1567. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.07.005

Maldjian, J. A. (2001). Functional Connectivity MR Imaging: Fact or Artifact? *American Journal of Neuroradiology*, 22(2), 239-240.

Mandonnet, E., Nouet, A., Gatignol, P., Capelle, L., & Duffau, H. (2007). Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? A brain stimulation study. *Brain*, *130*(Pt 3), 623-629. doi: 10.1093/brain/awl361

Marchina, S., Zhu, L. L., Norton, A., Zipse, L., Wan, C. Y., & Schlaug, G. (2011). Impairment of speech production predicted by lesion load of the left arcuate fasciculus. *Stroke*, *42*(8), 2251-2256. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.606103

Marshall, J. (2006). Jargon aphasia: What have we learned? Aphasiology 20, 387–410.

Martino, J., Brogna, C., Robles, S. G., Vergani, F., & Duffau, H. (2010). Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex*, *46*(5), 691-699. doi: https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.015

McConnell, S., Ghosh, A., & Shatz, C. (1989). Subplate neurons pioneer the first axon pathway from the cerebral cortex. *Science*, 245(4921), 978-982. doi: 10.1126/science.2475909

McGovern, A. E., Davis-Poynter, N., Rakoczy, J., Phipps, S., Simmons, D. G., & Mazzone, S. B. (2012). Anterograde neuronal circuit tracing using a genetically modified herpes simplex virus expressing EGFP. *Journal of Neuroscience Methods*, 209(1), 158-167. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.05.035 McKinnon, E. T. et al. (2018). Types of naming errors in chronic post-stroke aphasia are dissociated by dual stream axonal loss. *Scientific Reports*, *8*, 14352.

Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*, 28(5), 597-613. doi: 10.1002/ana.410280502

Mesulam, M. (2013). Primary progressive aphasia and the language network. 2013. *H. Houston Merritt Lecture*, *81*, 456–462.

Mesulam, M., Thompson, C., Weintraub, S. & Rogalski, E. (2015). The Wernicke conundrum and the anatomy of language comprehension in primary progressive aphasia. *Brain 138*, 2423–2437

Miklossy, J., Clarke, S., & Van der Loos, H. (1991). The long-distance effects of brain lesions: visualization of axonal pathways and their terminations in the human brain by the Nauta method. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *50*(5), 595-614. doi: 10.1097/00005072-199109000-00006

Milner, B., Taylor, L., & Sperry, R. W. (1968). Lateralized suppression of dichotically presented digits after commissural section in man. *Science*, *161*(3837), 184-185. doi: 10.1126/science.161.3837.184

Mohr, B., Difrancesco, S., Harrington, K., Evans, S., & Pulvermüller, F. (2014). Changes of right-hemispheric activation after constraint-induced, intensive language action therapy in chronic aphasia: fMRI evidence from auditory semantic processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 919. doi: 10.3389/fnhum.2014.00919

Mori, S., Wakana, S., Nagae-Poetscher, L. M., & van Zijl, P. C. M. (2006). MRI Atlas of Human White Matter. *American Journal of Neuroradiology*, 27(6), 1384-1385.

Mufson, E. J., Brady, D. R., & Kordower, J. H. (1990). Tracing neuronal connections in postmortem human hippocampal complex with the carbocyanine dye DiI. *Neurobiology of Aging*, *11*(6), 649-653. doi: 10.1016/0197-4580(90)90031-T

Mukherjee, P., Berman, J. I., Chung, S. W., Hess, C. P., & Henry, R. G. (2008). Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings. *American Journal of Neuroradiology*, *29*(4), 632-641. doi: 10.3174/ajnr.A1051

Naeser, M. A., Martin, P. I., Nicholas, M., Baker, E. H., Seekins, H., Helm-Estabrooks, N., Pascual-Leone, A. (2005). Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient – case report. *Neurocase*, *11*(3), 182-193. doi: 10.1080/13554790590944663

Naeser, M. A., Martin, P. I., Theoret, H., Kobayashi, M., Fregni, F., Nicholas, M., Tormos, J. M., Steven, M. S., Baker, E. H., & Pascual-Leone, A. (2011). TMS suppression of right pars triangularis, but not pars opercularis, improves naming in aphasia. *Brain and language*, *119*(3), 206–213. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.07.005

Netsch, T., & van Muiswinkel, A. (2004). Quantitative evaluation of image-based distortion correction in diffusion tensor imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 23(7), 789–798. https://doi.org/10.1109/TMI.2004.827479

Newman, S. D., Ikuta, T., & Burns, T. (2010). The effect of semantic relatedness on syntactic analysis: An fMRI study. *Brain and Language*, *113*(2), 51-58. doi: https://doi.org/10.1016/j.bandl.2010.02.001

Nishitani, N., Schurmann, M., Amunts, K., & Hari, R. (2005). Broca's region: from action to language. *Physiology (Bethesda)*, 20, 60-69. doi: 10.1152/physiol.00043.2004

Onu, M., Ferastraoaru, V., Roceanu, A., & Bajenaru, O. (2013). Axial diffusivity - an intriguing MR marker (Publication no. 10.1594/ecr2011/C-1499).

Pajevic, S., & Pierpaoli, C. (1999). Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, *42*, 526–540.

Pandya, D. N., Karol, E. A., & Heilbronn, D. (1971). The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey. *Brain Research*, *32*(1), 31-43.

Pandya D.N., Rosene D.L. (1985) Some Observations on Trajectories and Topography of Commissural Fibers. In: Reeves A.G. (eds) *Epilepsy and the Corpus Callosum*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2419-5_2

Pandya, D. N., & Seltzer, B. (1986). *The topography of commissural fibers. Two hemispheres, one brain: functions of the corpus callosum* (F. Lepore, M. Ptito & H. H. Jasper Eds.). New York: Liss.

Pandya, D. N., & Vignolo, L. A. (1971). Intra- and interhemispheric projections of the precentral, premotor and arcuate areas in the rhesus monkey. *Brain Research*, *26*(2), 217-233.

Pani, E., Zheng, X., Wang, J., Norton, A., & Schlaug, G. (2016). Right hemisphere structures predict poststroke speech fluency. *Neurology*, *86*(17), 1574-1581.

Paolucci, S., Antonucci, G., Pratesi, L., Traballesi, M., Lubich, S., & Grasso, M. G. (1998). Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovascular Diseases*, 8(4), 228-234.

Papagno, C., Miracapillo, C., Casarotti, A., Romero Lauro, L. J., Castellano, A., Falini, A., Bello, L. (2011). What is the role of the uncinate fasciculus? Surgical removal and proper name retrieval. *Brain*, *134*(Pt 2), 405-414. doi: 10.1093/brain/awq283

Parola, A., Gabbatore, I., Bosco, F. M., Bara, B. G., Cossa, F. M., Gindri, P., & Sacco, K. (2016). Assessment of pragmatic impairment in right hemisphere damage. *Journal of Neurolinguistics*, *39*, 10-25. doi: https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2015.12.003

Passingham, R. E., Stephan, K. E., & Kotter, R. (2002). The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(8), 606-616.

Patterson, K., Nestor, P. J. & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*, 976–987.

Pell, M. (1999). The temporal organization of affective and non-affective speech in patients with right-hemisphere infarcts. *Cortex*, 35(4), 455-477. doi: https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70813-X

Perani, D., Cappa, S. F., Tettamanti, M., Rosa, M., Scifo, P., Miozzo, A., Fazio, F. (2003). A fMRI study of word retrieval in aphasia. *Brain and Lang,uage* 85(3), 357-368. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0093-934X(02)00561-8

Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, *331*, 585. doi: 10.1038/331585a0

Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 360*(1456), 781-795. doi: 10.1098/rstb.2005.1631

Petrides, M. (2014). *Neuroanatomy of language regions of the human brain* (1st Edition ed.). Amsterdam: Elsevier/AP.

Petrides, M. (2016). The ventrolateral frontal region. In Hickok, G. & Small, S. L. (Eds.) *Neurobiology of Language* (pp. 25–33). Academic Press.

Petrides, M. (2019). Atlas of the Morphology of the Human Cerebral Cortex on the Average MNI Brain. Elsevier/AP.

Petrides, M., Alivisatos, B. & Evans, A. C. (1995). Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. PNAS: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *92*, 5803–5807.

Petrides, M., & Pandya, D. N. (1988). Association fiber pathways to the frontal cortex from the superior temporal region in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 273(1), 52-66. doi: 10.1002/cne.902730106

Petrides, M., & Pandya, D. N. (2002). Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *European Journal of Neuroscience*, *16*(2), 291-310. doi: 10.1046/j.1460-9568.2001.02090.x

Petrides, M., & Pandya, D. N. (2009). Distinct parietal and temporal pathways to the homologues of Broca's area in the monkey. *PLOS Biology*, 7(8), e1000170. doi: 10.1371/journal.pbio.1000170

Phillips R. (2013). In retrospect: The Feynman lectures on physics. *Nature*, 504(7478), 30–31. https://doi.org/10.1038/504030a

Pierpaoli, C., & Basser, P. J. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine*, *36*(6), 893-906. doi: 10.1002/mrm.1910360612

Poldrack, R. A., Wagner, A. D., Prull, M. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1999). Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *NeuroImage*, *10*(1), 15–35. https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0441

Postman-Caucheteux, W. A., Birn, R. M., Pursley, R. H., Butman, J. A., Solomon, J. M., Picchioni, D., McArdle, J., & Braun, A. R. (2010). Single-trial fMRI shows contralesional activity linked to overt naming errors in chronic aphasic patients. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(6), 1299–1318. https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21261

Pilkington, E., Keidel, J., Kendrick, L. T., Saddy, J. D., Sage, K., & Robson, H. (2017). Sources of phoneme errors in repetition: Perseverative, neologistic, and lesion patterns in jargon aphasia. *Frontiers in human neuroscience*, *11*, 225. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00225

Price, C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, 197(Pt 3), 335-359. doi: 10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x

Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage*, 62(2), 816-847. doi: https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062

Price, C. J., & Crinion, J. (2005). The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Current Opinion in Neurology*, *18*(4), 429-434.

Price, C. J., Devlin, J. T., Moore, C. J., Morton, C., & Laird, A. R. (2005). Meta-analyses of object naming: Effect of baseline. *Hum Brain Mapping*, 25(1), 70-82. doi: 10.1002/hbm.20132

Price, C. J., Warburton, E. A., Moore, C. J., Frackowiak, R. S., & Friston, K. J. (2001). Dynamic diaschisis: anatomically remote and context-sensitive human brain lesions. *Journal of cognitive neuroscience*, *13*(4), 419–429. https://doi.org/10.1162/08989290152001853

Progatzky, F., Dallman, M. J., & Lo Celso, C. (2013). From seeing to believing: labelling strategies for in vivo cell-tracking experiments. *Interface Focus*, *3*(3), 20130001. doi: 10.1098/rsfs.2013.0001

Purves, D., & Lichtman, J. W. (1985). Principles of neural development: Sinauer Associates, Incorporated.

Raboyeau, G., De Boissezon, X., Marie, N., Balduyck, S., Puel, M., Bézy, C., Démonet, J. F., & Cardebat, D. (2008). Right hemisphere activation in recovery from aphasia: lesion effect or function recruitment?.*Neurology*, *70*(4), 290–298. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000287115.85956.87

Rasmussen, T. & Milner, B. (1975). Clinical and surgical studies of the cerebral speech areas in man. In Zülch, K. J., Creutzfeldt, O. & Galbraith, G. C. (Eds.), *Cerebral Localization: An Otfrid Foerster Symposium* (pp. 238–257. Springer-Verlag.

Reitan, R. M. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 8, 271–276.

Richter, M., Miltner, W. H. R., & Straube, T. (2008). Association between therapy outcome and righthemispheric activation in chronic aphasia. *Brain*, *131*(5), 1391-1401. doi: 10.1093/brain/awn043

Ries, S. K., Dronkers, N. F., & Knight, R. T. (2016). Choosing words: left hemisphere, right hemisphere, or both? Perspective on the lateralization of word retrieval. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1369*(1), 111-131. doi: 10.1111/nyas.12993

Rijntjes, M., Weiller, C., Bormann, T., & Musso, M. (2012). The dual loop model: Its relation to language and other modalities. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, *4*, 9. https://doi.org/10.3389/fnevo.2012.00009

Rilling, J. K., Glasser, M. F., Preuss, T. M., Ma, X., Zhao, T., Hu, X., & Behrens, T. E. J. (2008). The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nature Neuroscience*, *11*, 426. doi: 10.1038/nn2072 https://www.nature.com/articles/nn2072#supplementary-information

Rizzo, M. A., Davidson, M. W., & Piston, D. W. (2009). Fluorescent Protein Tracking and Detection: Fluorescent Protein Structure and Color Variants. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2009(12), pdb.top63. doi: 10.1101/pdb.top63

Rizzolatti, G., Fadiga, L., Matelli, M., Bettinardi, V., Paulesu, E., Perani, D., & Fazio, F. (1996). Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Experimental Brain Research*, *111*(2), 246-252.

Rizzolatti, G., & Rozzi, S. (2016). Chapter 6 - Motor Cortex and Mirror System in Monkeys and Humans A2 - Hickok, Gregory. In S. L. Small (Ed.), *Neurobiology of Language* (pp. 59-72). San Diego: Academic Press.

Rorden, C., & Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural neurology*, *12*(4), 191–200. https://d oi.org/10.1155/2000/421719

Rorden, C., Bonilha, L., Fridriksson, J., Bender, B., & Karnath, H. O. (2012). Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. *NeuroImage*, *61*(4), 957–965. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.020

Robertson, D., Gernsbacher, M., Guidotti, S., Robertson, R., Irwin, W., Mock, B., & Campana, M. (2000). Functional neuroanatomy of the cognitive process of mapping during discourse comprehension. *Psychological Science*, 11(3), 255-260. doi: 10.1111/1467-9280.00251

Rolheiser, T., Stamatakis, E. A. & Tyler, L. K. (2011). Dynamic processing in the human language system: synergy between the arcuate fascicle and extreme capsule. *The Journal of Neuroscience*. *31*, 16949–16957.

Roosendaal, S. D., Geurts, J. J. G., Vrenken, H., Hulst, H. E., Cover, K. S., Castelijns, J. A., . . . Barkhof, F. (2009). Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*, 44(4), 1397-1403. doi: https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.026

Saba, S., & Blum, S. (2014). Aphasia due to isolated infarction of the corpus callosum. *BMJ case reports*, 2014, bcr2014204316. https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204316

Salmelin, R., Hari, R., Lounasmaa, O. V., & Sams, M. (1994). Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature*, *368*(6470), 463-465. doi: 10.1038/368463a0

Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M. S., Umarova, R., Musso, M., Glauche, V., Abel, S., Huber, W., Rijntjes, M., Hennig, J., & Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(46), 18035–18040. https://doi.org/10.1073/pnas.0805234105

Saur, D., Lange, R., Baumgaertner, A., Schraknepper, V., Willmes, K., Rijntjes, M., & Weiller, C. (2006). Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*, *129*(6), 1371-1384. doi: 10.1093/brain/awl090

Sarubbo, S., De Benedictis, A., Maldonado, I. L., Basso, G. & Duffau, H. (2013). Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Structure and Function*, 218, 21–37.

Sarubbo, S., Tate, M., De Benedictis, A., Merler, S., Moritz-Gasser, S., Herbet, G. et al. (2020). Mapping critical cortical hubs and white matter pathways by direct electrical stimulation: an original functional atlas of the human brain. *NeuroImage* 205, 116237. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116237

Schaffler, L., Luders, H. O., Dinner, D. S., Lesser, R. P., & Chelune, G. J. (1993). Comprehension deficits elicited by electrical stimulation of Broca's area. *Brain*, *116* (3), 695-715.

Schallert, T., Leasure, J. L., & Kolb, B. (2000). Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 20*(11), 1513–1528. https://doi.org/10.1097/00004647-200011000-00001

Schenker, N. M., Hopkins, W. D., Spocter, M. A., Garrison, A. R., Stimpson, C. D., Erwin, J. M., Hof, P. R., & Sherwood, C. C. (2010). Broca's area homologue in chimpanzees (Pan troglodytes): probabilistic mapping, asymmetry, and comparison to humans. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991), 20*(3), 730–742. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp138

Schlaug, G., Marchina, S., & Norton, A. (2009). Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1169*, 385-394. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04587.x

Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (2007). The Complex History of the Fronto-Occipital Fasciculus. *Journal of the History of the Neurosciences*, *16*(4), 362-377. doi: 10.1080/09647040600620468

Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H. E., de Crespigny, A. J., & Wedeen, V. J. (2007). Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, *130*(Pt 3), 630–653. https://doi.org/10.1093/brain/aw1359

Schmierer, K., Wheeler-Kingshott, C. A., Boulby, P. A., Scaravilli, F., Altmann, D. R., Barker, G. J., Tofts, P. S., & Miller, D. H. (2007). Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *NeuroImage*, *35*(2), 467–477. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.12.010.

Schwartz, E. D., Cooper, E. T., Fan, Y., Jawad, A. F., Chin, C.-L., Nissanov, J., & Hackney, D. B. (2005). MRI diffusion coefficients in spinal cord correlate with axon morphometry. *Neuroreport*, *16*(1), 73-76.

Schwartz, M. F., Kimberg, D. Y., Walker, G. M., Faseyitan, O., Brecher, A., Dell, G. S., & Coslett, H. B. (2009). Anterior temporal involvement in semantic word retrieval: voxel-based lesion-symptom mapping evidence from aphasia. *Brain 132*, 3411–3427.

Scott Young, W. (1985). *In vitro Autoradiographic Localization of Amino Acid Receptors and Uptake Sites*. In A. A. Boulton, G. B. Baker & J. D. Wood (Eds.), Amino Acids (pp. 179-200). Totowa, NJ: Humana Press.

Scott, S. K. & Johnsrude, I. S. (2003). The neuroanatomical and functional organization of speech perception. *Trends in Neurosciences*. *26*, 100–107.

Shallice, T. (1979). Case study approach in neuropsychological research. *Journal of Clinical Neuropsychology*. *1*, 183–211.

Shinoura, N., Midorikawa, A., Onodera, T., Tsukada, M., Yamada, R., Tabei, Y., Itoi, C., Saito, S., & Yagi, K. (2013). Damage to the left ventral, arcuate fasciculus and superior longitudinal fasciculus-related pathways induces deficits in object naming, phonological language function and writing, respectively. *The International journal of neuroscience*, *123*(7), 494–502. https://doi.org/10.3109/00207454.2013.765420

Sidtis, D., Canterucci, G., & Katsnelson, D. (2009). Effects of neurological damage on production of formulaic language. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 23(4), 270-284. doi: 10.1080/02699200802673242

Simos, P. G., Kasselimis, D., & Mouzaki, A. (2010). Age, gender, and education effects on vocabulary measures in Greek. *Aphasiology*, 25(4), 475-491. doi: 10.1080/02687038.2010.512118

Simos, P., Papastefanakis, E., Panou, T. & Kasselimis, D. (2011). *The Greek Memory Scale*. Laboratory of Applied Psychology, University of Crete.

Song, S. K., Sun, S. W., Ju, W. K., Lin, S. J., Cross, A., & Neufeld, A. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*, 20(3), 1714-1722. doi: https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.005

Sotiropoulos, S. N., Behrens, T. E., & Jbabdi, S. (2012). Ball and rackets: Inferring fiber fanning from diffusion-weighted MRI. *Neuroimage*, 60(2), 1412-1425. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.056

Szaflarski, J. P., Allendorfer, J. B., Banks, C., Vannest, J., & Holland, S. K. (2013). Recovered vs. not-recovered from post-stroke aphasia: The contributions from the dominant and non-dominant hemispheres. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 31(4), 347-360. doi: 10.3233/RNN-120267

Tanaka, H., Toyonaga, T., & Hashimoto, H. (2014). Functional and occupational characteristics predictive of a return to work within 18 months after stroke in Japan: implications for rehabilitation. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 87(4), 445-453. doi: 10.1007/s00420-013-0883-8

Taylor L. B. (1969). Localisation of cerebral lesions by psychological testing. *Clinical neurosurgery*, *16*, 269–287. https://doi.org/10.1093/neurosurgery/16.cn_suppl_1.269

Thiebaut de Schotten, M., Ffytche, D. H., Bizzi, A., Dell'Acqua, F., Allin, M., Walshe, M., Murray, R., Williams, S. C., Murphy, D. G., & Catani, M. (2011). Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *NeuroImage*, *54*(1), 49–59. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.055

Thiel, A., Hartmann, A., Rubi-Fessen, I., Anglade, C., Kracht, L., Weiduschat, N., Kessler, J., Rommel, T., & Heiss, W. D. (2013). Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke*, *44*(8), 2240–2246. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000574

Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., & Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: A reevaluation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(26), 14792-14797.

Toga, A. W., Thompson, P. M., Mori, S., Amunts, K., & Zilles, K. (2006). Towards multimodal atlases of the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(12), 952-966.

Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Molecular Psychiatry*, *17*(8), 841-854. doi: 10.1038/mp.2011.177

Tournier, J. D., Calamante, F., King, M. D., Gadian, D. G., & Connelly, A. (2002). Limitations and requirements of diffusion tensor fiber tracking: An assessment using simulations *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(4), 701-708. doi: 10.1002/mrm.10116

Tremblay, P., & Dick, A. S. (2016). Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain and language*, *162*, 60–71. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.08.004

Tsapkini, K., Vlahou, C. H., & Potagas, C. (2009). Adaptation and validation of standardized aphasia tests in different languages: Lessons from the Boston Diagnostic Aphasia Examination – Short Form in Greek. *Behavioural Neurology*, 22(3), 111-119. doi: 10.3233/ben-2009-0256

Tsapkini, K., Frangakis, C. E., & Hillis, A. E. (2011). The function of the left anterior temporal pole: evidence from acute stroke and infarct volume. *Brain: a journal of neurology*, 134(Pt 10), 3094–3105. https://doi.org/10.1093/brain/awr050

Turkeltaub, P. E. (2015). Brain Stimulation and the Role of the Right Hemisphere in Aphasia Recovery. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(11), 72. doi: 10.1007/s11910-015-0593-6

Turkeltaub, P. E., Messing, S., Norise, C., & Hamilton, R. H. (2011). Are networks for residual language function and recovery consistent across aphasic patients? *Neurology*, 76(20), 1726-1734. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821a44c1

Ugolini, G. (2011). Chapter 10 - Rabies Virus as a Transneuronal Tracer of Neuronal Connections. In C. J. Alan (Ed.), *Advances in Virus Research* (Vol. Volume 79, pp. 165-202): Academic Press.

van den Heuvel, M., Mandl, R., Luigjes, J., & Hulshoff Pol, H. (2008). Microstructural Organization of the Cingulum Tract and the Level of Default Mode Functional Connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 28(43), 10844-10851. doi: 10.1523/jneurosci.2964-08.2008

van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519-534. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008

Verhoeven, J. S., Sage, C. A., Leemans, A., Van Hecke, W., Callaert, D., Peeters, R., De Cock, P., Lagae, L., & Sunaert, S. (2010). Construction of a stereotaxic DTI atlas with full diffusion tensor information for studying white matter maturation from childhood to adolescence using tractography-based segmentations. *Human brain mapping*, *31*(3), 470–486. https://doi.org/10.1002/hbm.20880

Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage*, *30*(4), 1414–1432. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.002

Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P. Y., Jobard, G., Petit, L., Crivello, F., Mellet, E., Zago, L., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2011). What is right-hemisphere contribution to phonological, lexico-semantic, and

sentence processing? Insights from a meta-analysis. *NeuroImage*, 54(1), 577–593. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.036

von Economo, C., & Koskinas, G. N. (1925). Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des Erwachsenen Menschen: Textband und Atlas mit 112 Mikrophotographischen Tafeln. Vienna: Springer.

von Monakow, C. (1914). Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktionen durch corticale Herde. Wiesbaden: Bergmann.

Wakana, S., Caprihan, A., Panzenboeck, M. M., Fallon, J. H., Perry, M., Gollub, R. L., Hua, K., Zhang, J., Jiang, H., Dubey, P., Blitz, A., van Zijl, P., & Mori, S. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*, *36*(3), 630-644. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.049

Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, M. L., van Zijl, P. C. M., & Mori, S. (2004). Fiber Tract–based Atlas of Human White Matter Anatomy. *Radiology*, 230(1), 77-87. doi: doi:10.1148/radiol.2301021640

Wan, C. Y., Zheng, X., Marchina, S., Norton, A., & Schlaug, G. (2014). Intensive therapy induces contralateral white matter changes in chronic stroke patients with Broca's aphasia. *Brain and Language*, *136*, 1-7. doi: 10.1016/j.bandl.2014.03.011

Wang, J., Conder, J. A., Blitzer, D. N. & Shinkareva, S. V. Neural representation of abstract and concrete concepts: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, *31*, 1459–1468 (2010).

Wang, J., Marchina, S., Norton, A. C., Wan, C. Y., & Schlaug, G. (2013). Predicting speech fluency and naming abilities in aphasic patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 831. doi: 10.3389/fnhum.2013.00831

Wang, Z. J., Seo, Y., Chia, J. M., & Rollins, N. K. (2011). A quality assurance protocol for diffusion tensor imaging using the head phantom from American College of Radiology. *Medical physics*, *38*(7), 4415–4421. https://doi.org/10.1118/1.3595111

Warburton, E., Price, C. J., Swinburn, K., & Wise, R. J. (1999). Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66(2), 155-161.

Wassermann, D., Makris, N., Rathi, Y., Shenton, M., Kikinis, R., Kubicki, M., & Westin, C.-F. (2013). On Describing Human White Matter Anatomy: The White Matter Query Language. Medical image computing and computer-assisted intervention: *MICCAI, International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 16(0 1), 647-654.

Wedeen, V. J., Wang, R. P., Schmahmann, J. D., Benner, T., Tseng, W. Y., Dai, G., Pandya, D. N., Hagmann,
P., D'Arceuil, H., & de Crespigny, A. J. (2008). Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI)
tractography of crossing fibers. *NeuroImage*, 41(4), 1267–1277.
https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.036

Weiller, C., Isensee, C., Rijntjes, M., Huber, W., Müller, S., Bier, D., Dutschka, K., Woods, R. P., Noth, J., & Diener, H. C. (1995). Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Annals of neurology*, *37*(6), 723–732. https://doi.org/10.1002/ana.410370605

Weiller, C., Bormann, T., Saur, D., Musso, M., & Rijntjes, M. (2011). How the ventral pathway got lost: and what its recovery might mean. *Brain and language*, *118*(1-2), 29–39. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.01.005

Wernicke, C. (1874/1969). *The symptom complex of aphasia: a psychological study on an anatomical basis*. InM. W. W. R. S. Cohen (Ed.), Boston studies in the philosophy of science (pp. pp. 34–97). Dordrecht: D. Reidel.

Wilde, E. A., Chu, Z., Bigler, E. D., Hunter, J. V., Fearing, M. A., Hanten, G., Newsome, M. R., Scheibel, R. S., Li, X., & Levin, H. S. (2006). Diffusion tensor imaging in the corpus callosum in children after moderate to severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 23(10), 1412–1426. https://doi.org/10.1089/neu.2006.23.1412

Wilson, S. M., Galantucci, S., Tartaglia, M. C., Rising, K., Patterson, D. K., Henry, M. L., Ogar, J. M., DeLeon, J., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2011). Syntactic processing depends on dorsal language tracts. *Neuron*, 72(2), 397–403. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.014

Winhuisen, L., Thiel, A., Schumacher, B., Kessler, J., Rudolf, J., Haupt, W. F., & Heiss, W. D. (2005). Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia. A combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*, *36*(8), 1759-1763. doi: 10.1161/01.STR.0000174487.81126.ef

Woolley, J. D. (2003). Buccofacial apraxia and the expression of emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1000*(1), 395-401. doi: 10.1196/annals.1280.039

Wu, Y., Sun, D., Wang, Y., & Wang, Y. (2016). Subcomponents and connectivity of the inferior frontooccipital fasciculus revealed by diffusion spectrum imaging fiber tracking. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10, 88. doi: 10.3389/fnana.2016.00088 Xiao, D., & Barbas, H. (2004). Circuits through prefrontal cortex, basal ganglia, and ventral anterior nucleus map pathways beyond motor control. *Thalamus & Related Systems*, 2(4), 325-343. doi: 10.1017/S1472928804030018

Xing, S., Lacey, E. H., Skipper-Kallal, L. M., Jiang, X. S., Harris-Love, M. L., Zeng, J., & Turkeltaub, P. E. (2016). Right hemisphere grey matter structure and language outcomes in chronic left hemisphere stroke. *Brain*, 139(1), 227-241. doi: 10.1093/brain/awv323

Yamada, K., Nagakane, Y., Mizuno, T., Hosomi, A., Nakagawa, M., & Nishimura, T. (2007). MR tractography depicting damage to the arcuate fasciculus in a patient with conduction aphasia. *Neurology*, 68(10), 789. doi: 10.1212/01.wnl.0000256348.65744.b2

Yu, Q., Yang, W., Liu, Y., Wang, H., Chen, Z., & Yan, J. (2018). Changes in the corpus callosum during the recovery of aphasia: A case report. *Medicine*, *97*(24), e11155. https://doi.org/10.1097/MD.000000000011155

Yuan, W., Holland, S. K., Schmithorst, V. J., Walz, N. C., Cecil, K. M., Jones, B. V., Karunanayaka, P., Michaud, L., & Wade, S. L. (2007). Diffusion tensor MR imaging reveals persistent white matter alteration after traumatic brain injury experienced during early childhood. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 28(10), 1919–1925. https://doi.org/10.3174/ajnr.A0698

Zalonis, I., Kararizou, E., Triantafyllou, N. I., Kapaki, E., Papageorgiou, S., Sgouropoulos, P., & Vassilopoulos, D. (2008). A normative study of the trail making test A and B in Greek adults. *The Clinical neuropsychologist*, 22(5), 842–850. https://doi.org/10.1080/13854040701629301

Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A., & Alexander, D. C. (2012). NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage*, 61(4), 1000-1016. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.072

Zhu, Z., Hagoort, P., Zhang, J. X., Feng, G., Chen, H.-C., Bastiaansen, M., & Wang, S. (2012). The anterior left inferior frontal gyrus contributes to semantic unification. *Neuroimage*, 60(4), 2230-2237. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.036

Zilles, K., & Amunts, K. (2009). Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology*, 22(4), 331-339. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832d95db

Zipse, L., Norton, A., Marchina, S., & Schlaug, G. (2012). When right is all that's left: plasticity of righthemisphere tracts in a young aphasic patient. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1252, 237-245. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06454.x