

# Modelo de conectividad de la circunvolución angular en el lenguaje: metaanálisis de neuroimágenes funcionales

Mónica Rosselli, Alfredo Ardila, Byron Bernal

**Introducción.** Las técnicas modernas de neuroimagen funcional permiten analizar la activación simultánea de diversas áreas cerebrales y sugerir modelos de conectividad para funciones cognitivas específicas.

**Objetivo.** Realizar un metaanálisis de las redes funcionales de la región angular (área de Brodmann 39) con relación al lenguaje.

**Materiales y métodos.** Partiendo de la base de datos BrainMap, se analizaron las coordenadas de activación en estudios de resonancia magnética funcional que mostraban una activación del área de Brodmann 39 durante la realización de tareas lingüísticas. Se seleccionaron ocho artículos con 13 experimentos, que incluían un total de 155 sujetos, y 265 localizaciones.

**Resultados.** Los resultados mostraron 16 conglomerados de activación significativos que conformaban una red de coactivación, la cual incluía las dos regiones angulares, el lóbulo parietal superior y la circunvolución supramarginal derechos, el lóbulo temporal izquierdo (cara lateral medial y cara medial inferior) y el lóbulo frontal (premotor bilateral y prefrontal izquierdo).

**Conclusiones.** Estos resultados coinciden con los hallazgos obtenidos con técnicas de conectividad estructural y apoyan el papel integrador de la región angular en funciones lingüísticas.

**Palabras clave.** AB39. BrainMap. Circunvolución angular. Lenguaje. RMf.

## Introducción

El área 39 de Brodmann (AB39) (circunvolución o giro angular) corresponde a una región del lóbulo parietal posterior que participa en una variedad de funciones cognitivas, incluyendo memoria episódica y semántica [1-3], habilidades matemáticas [4-8], lectoescritura [9-13] y atención espacial [14,15]. Clásicamente, las lesiones en esta región se han asociado con diferentes síndromes neuropsicológicos, como el síndrome de Gerstmann [16] y la alexia con agrafia descrita por Dejerine a finales del siglo XIX [17]. Lesiones en esta región parietal se han asociado, además, con la llamada afasia semántica propuesta por Head [18] y Luria [19]. La participación de esta región en operaciones cognitivas superiores apoya su función multimodal y sugiere su conectividad con múltiples regiones cerebrales [20].

El AB39 es parte del llamado lóbulo parietal posterior y limita en la parte ventral inferior con la punta caudal del surco temporal superior y dorsalmente con el surco intraparietal. Desde el punto de vista citoarquitectónico, está bordeada rostralmente por el área supramarginal (AB40), dorsal y caudalmente por el área periestriada (AB19) y ventralmente por el área occipitotemporal (AB37). Se co-

necta ipsilateralmente con la porción caudal lateral del lóbulo prefrontal y con regiones frontales inferiores a través del fascículo longitudinal superior; con el núcleo caudado a través del fascículo frontooccipital y con la circunvolución parahipocámpica por medio del fascículo longitudinal inferior; con el precúneo y el giro frontal superior a través del fascículo frontooccipital; y, finalmente, con el giro supramarginal a través de fibras en U. Los estudios de imágenes por tensor de difusión y tractografía han demostrado que el AB39 se conecta en el lóbulo frontal específicamente con AB45 y AB44 [21], AB46, AB9, AB6 y AB8; en el lóbulo parietal, con AB7, y en el lóbulo occipital, con AB19. Además, tiene conexiones con el lóbulo temporal medial, específicamente con el hipocampo [20].

Por ser un área cortical grande, algunos autores han buscado parcelarla; desde el punto de vista anatómico, se han propuesto dos subdivisiones citoarquitectónicas denominadas áreas PGa (anterior-dorsal) y PGp (posterior-ventral) [22] con conectividad distinta [20]. Utilizando conectividad funcional en estado de reposo, se ha sugerido que la subdivisión posterior-ventral del AB39 conecta con el giro parahipocámpico, mientras que la subdivisión anterior-dorsal conectaría de forma más significati-

Departamento de Psicología; Florida Atlantic University; Davie, Florida (M. Rosselli). Departamento de Ciencias y Trastornos de la Comunicación; Florida International University; Miami, Florida (A. Ardila). Departamento de Radiología/ Instituto de Investigación; Miami Children's Hospital; Miami, Florida, Estados Unidos (B. Bernal).

### Correspondencia:

Mónica Rosselli Ph.D. Department of Psychology. Florida Atlantic University. 3200 College Avenue. Davie, Florida 33314, USA.

### E-mail:

mrossell@fau.edu

Aceptado tras revisión externa: 07.04.15.

### Cómo citar este artículo:

Rosselli M, Ardila A, Bernal B. Modelo de conectividad de la circunvolución angular en el lenguaje: metaanálisis de neuroimágenes funcionales. Rev Neurol 2015; 60: 495-503.

© 2015 Revista de Neurología

va con la corteza prefrontal anterior [23]. Igualmente, PGa parece vincularse más que PGp con el núcleo caudado, los polos frontales y el cíngulo, mientras que una mayor conectividad de PGp se ha descrito con el hipocampo, el giro parahipocámpico, la corteza prefrontal medial y el precúneo [24]. Se ha sugerido, además, que la porción más anterior de la región angular mediaría procesos visuopropioceptivos [25] y estaría más relacionada con la solución de problemas aritméticos [26], mientras que la porción posterior-ventral manejaría más procesamiento semántico de tipo conceptual [27]. Las subdivisiones funcionales se han descrito usualmente en la región angular izquierda [20]; sin embargo, hay también alguna evidencia de conglomerados de activación diferencial dorsal y ventral en la región angular derecha relacionada con el procesamiento numérico [28].

La región angular del hemisferio derecho parece ser funcionalmente diferente a la del hemisferio izquierdo. El síndrome de Gerstmann [16], por ejemplo, se ha descrito como consecuencia de lesiones en el hemisferio izquierdo. Igualmente, la relación de la lectura con la región angular izquierda propuesta por Dejerine a finales del siglo XIX se ha confirmado con métodos de resonancia magnética funcional (RMf) [12,29]. Boukrina y Graves [29] encontraron que la lectura de palabras de baja frecuencia y altamente imaginables presentaba una conectividad más efectiva entre la región angular y el surco temporal inferior comparadas con otro tipo de palabras. Más aún, la intensidad de esta conectividad se correlacionó con el rendimiento en la lectura. Recientemente se han descrito distintos patrones de activación y desactivación en la región angular durante tareas de asociaciones semánticas [27]. Como resultado de un metaanálisis que incluyó 120 estudios que utilizaban técnicas de neuroimagen funcional, Binder et al [30] encontraron que AB39 era la región más consistentemente activada en tareas de procesamiento semántico a lo largo de los diferentes estudios incluidos.

Otros hallazgos provenientes de estudios de neuroimagen funcional describen que, mientras que la integración auditivovisual está más relacionada con la región angular derecha [31], la región angular izquierda parece estar más involucrada en redes de procesamiento abstracto independiente de la modalidad sensorial [32]. De hecho, Fairhall y Caramazza [33] proponían que la región angular izquierda era parte de una red intermodal que intervenía en la representación conceptual de los objetos. Jang et al [34] encontraron que el AB39 izquierda presenta una activación incrementada (junto con el lóbulo

temporal anterior izquierdo) en conversaciones en las que el oyente tiene que hacer inferencias implícitas para comprender una conversación.

Los síntomas del síndrome de Gerstmann, que incluyen agrafia, agnosia digital, dificultades en la discriminación de derecha-izquierda y acalculia se han asociado directamente con lesiones en la región angular desde su definición original por Gerstmann en 1940. Recientemente, utilizando técnicas de mapeo cortical en una serie de pacientes en tratamiento quirúrgico de remoción de tumores cerebrales, Roux et al [35] demostraron que la electroestimulación de la región angular generaba interferencia en tareas de escritura, cálculo y reconocimiento de dígitos, y confirmaron el papel multimodal de esta región parietal. Más aún, en un análisis reciente del síndrome de Gerstmann, Ardila [36] propuso introducir la afasia semántica propuesta por Head y Luria dentro de este síndrome, y darle a la región angular un importante papel en la mediación verbal de dimensiones espaciales.

Smith et al [37] demostraron un aumento en la conectividad funcional entre la región angular y el lóbulo frontal izquierdo inferior y el giro medial del lóbulo temporal durante tareas semánticas de denominación. Chiang et al [38] demostraron cambios en la señal BOLD de la región angular en respuesta a tareas de categorización de objetos. Noonan et al [39] investigaron, con un metaanálisis, las regiones cerebrales involucradas en la red (*network*) del componente ejecutivo en tareas semánticas, y encontraron la participación del AB39 en conexión con los lóbulos frontales y temporales.

El presente metaanálisis tiene como objetivo analizar los patrones de coactivación durante la realización de diversas tareas lingüísticas, con el objetivo de deducir la conectividad del AB39 con otras áreas cerebrales; se utilizó un método basado en las coordenadas generadas por el denominado *meta-analytic connectivity modeling* (MACM). Este análisis está enfocado específicamente a determinar los patrones de activación en tareas lingüísticas con relación a un factor común (en este estudio, la activación del AB39). Las áreas de coactivación muestran una red que, en virtud de su comunalidad a través de las tareas, revela la conectividad medular (*core network*) del AB39.

En la actualidad existen numerosas técnicas que pueden mostrar conectividad cerebral. En primer lugar, la tractografía de fibras basada en la imagen por tensor de difusión demuestra el número de vías que conectan (conectividad estructural) diversas áreas cerebrales. En segundo lugar, la técnica que correlaciona la señal de activación BOLD de un congló-

merado (vóxel) o *cluster* durante el reposo (conectividad funcional basada en estado de reposo) demuestra la conectividad funcional de áreas cerebrales a través de vías directas o indirectas. En tercer lugar, está la conectividad funcional durante una tarea específica, que no necesariamente coincide con la conectividad de reposo y que es un proceso dinámico que cambia de una tarea a otra [40,41]. La metodología utilizada en el presente trabajo permite deducir la conectividad de la circunvolución angular basándose en la probabilidad de que otras áreas cerebrales conectadas con la región angular se activen simultáneamente cuando el sujeto esté realizando una tarea lingüística.

Recientemente, Robinson et al [42] propusieron una metodología (MACM) que permite definir los patrones de coactivación de áreas cerebrales específicas durante una tarea particular. Con esta técnica, se utiliza un archivo de estudios de RMf que se encuentran almacenados en el sitio Brainmap.org [43,44] y se usa un programa especial (Sleuth) que proporciona el mismo grupo de investigadores para encontrar, filtrar, organizar, graficar y exportar los picos de las coordenadas ( $x, y, z$ ) de activación de focos específicos. Sleuth provee la lista de los focos, en coordenadas de Talairach o del Montreal Neurological Institute (MNI); cada coordenada representa el centro de mayor concentración de activación de un conglomerado (*cluster*). El método permite seleccionar una región de interés, por ejemplo, un área específica de Brodmann, y la convierte en una variable independiente; se le pregunta entonces a la base de datos por los estudios que muestran activación de esa área en particular. La información deseada se obtiene poniendo ciertos filtros, por ejemplo, el rango de edad o el tipo de participantes (sanos frente a pacientes, dominio cognitivo, etc.), que se quieren incluir en el metaanálisis. Al extraer los datos con estas condiciones, el programa genera información sobre las regiones cerebrales que se activan dentro de las condiciones establecidas y cuáles de esas regiones presentan una coactivación (patrón de activación común) significativa. Se utiliza un nivel de probabilidad de tal coactivación –estimación de la probabilidad de activación (ALE) [45,46]–, que se puede obtener utilizando el programa GingerALE, incluido también en BrainMap; el GingerALE genera la probabilidad de que un evento ocurra en los vóxeles (espacio tridimensional) en los diferentes estudios. Las áreas de coactivación muestran una red con comunalidad estadísticamente significativa y, por lo tanto, modular (en el sentido de principal) de la función, o el AB, de acuerdo con los criterios de filtro utilizados (edad de los participantes, etc.).

La naturaleza del análisis que se realiza con cientos de sujetos representa un avance en el incremento del poder estadístico de los datos y en la generalización de los resultados, pero sobre todo permite mirar dentro de la conectividad cerebral global cuando el cerebro está en acción (en contraste con la gran mayoría de los estudios de conectividad funcional, en la que los participantes están en reposo, como sucede con la RMf en estado de reposo).

## Materiales y métodos

La base de datos BrainMap [43,45] se analizó el 10 de octubre de 2014, utilizando el programa Sleuth 2 que provee BrainMap para obtener los datos. Se hizo un metaanálisis con esta base de datos con la intención de determinar la red de lenguaje en que participa el AB39. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión en la búsqueda: estudios que describieran activación del AB39 (circunvolución angular), estudios que utilizaran la RMf como técnica de neuroimagen, sujetos angloparlantes, diestros, sanos, edades comprendidas entre 18-60 años, en el dominio se utilizó ‘cognición’ y en el subdominio se incluyó ‘lenguaje’.

El programa generó ocho artículos que incluían 13 experimentos, con un total de 155 sujetos, y 265 localizaciones (Tabla I). Las coordenadas de coactivación en el espacio del MNI se exportaron a un archivo de texto. Las localizaciones anatómicas (*loci*) se tomaron textualmente del GingerALE *output*.

Se utilizó la técnica de ALE, ya que es una técnica objetiva para realizar metaanálisis basados en los resultados de neuroimagen [45,46]. Para el análisis se utilizó el programa de GingerALE. Se seleccionó un nivel de ALE de 0,05. Solo los conglomerados (*clusters*) de 400 mm<sup>3</sup> o más fueron aceptados como válidos. Los resultados se superpusieron en plantillas utilizando las coordenadas del MNI, también accesibles en el programa de BrainMap. El análisis de esta superposiciones se logró con el programa GUI de multianálisis de imágenes (Mango) [47]. El programa generó imágenes mosaico de 5 × 7.

## Resultados

La tabla II presenta las principales localizaciones de conectividad del AB39 en tareas de lenguaje. Se encontraron 16 conglomerados diferentes: 11 relacionados con el hemisferio izquierdo, cuatro con el hemisferio derecho y un conglomerado (n.º 10) relacionado con ambos hemisferios cerebrales. El rango

**Tabla I.** Descripción de los artículos incluidos en el metaanálisis, en orden cronológico.

	<i>n</i>	Contrastes experimentales significativos	Tarea	Modalidad sensorial	AB coactivadas con la AB39	Loc.
Depretto y Bookheimer, 1999	8	Condición sintáctica –las oraciones variaban en sintaxis (voz pasiva frente a activa o las palabras que las componían tenían un orden diferente)– frente a reposo (escuchar pares de oraciones iguales)	Monitorización o discriminación sintáctica de oraciones	Auditiva	AB22, 38, 40	8
Devlin et al, 2003	12	Se contrastan decisiones fonológicas (juzgar el número de sílabas de un palabra) > decisiones semánticas (decisiones basadas en el significado de las palabras)	Monitorización o discriminación semántica, discriminación fonológica	Visual	Activación bilateral posterior del lóbulo parietal (opérculo parietal) (AB40 y AB39), la ínsula anterior (AB13), el giro supramarginal dorsal (AB40), el surco posterior interparietal (AB5 y AB7), el giro fusiforme anterior (AB37), el giro paracingulado derecho (AB24 y AB32), que se extiende rostral y ventralmente de la pre-SMA (área 6) en el polo frontal cerca del surco frontomarginal (AB11), y el cerebelo izquierdo	34
Binder et al, 2003	24	Palabras > no palabras	Monitorización o discriminación semántica	Visual	AB6, 8, 9, 32, 24, 23, 29, 30, 31, 7, 21, 37	26
		Palabras con bajo vecindario semántico (palabras sin vecinos semejantes) > palabras con alto vecindario semántico (palabras con muchos vecinos)			Mayor activación de la corteza prefrontal dorsal izquierda en las circunvoluciones superior (AB8-10) y medial (AB6 y AB8), la porción anterior del cíngulo (AB24 y AB32) y de la corteza ventromedial adyacente bilateral (AB32, 33 y 24), y la porción posterior del cíngulo y del precúneo bilateral (AB23, 29-31 y 7)	14
Binder et al, 2005	24	Palabras regulares > no palabras	Lectura	Visual	Mayor activación para palabras regulares en la corteza temporal ventromedial izquierda (fusiforme y parahipocámpica y el surco colateral anterior) y bilateralmente en el giro angular, la corteza prefrontal dorsal (centrada en el surco frontal superior), el cíngulo posterior, el precúneo y la corteza frontal ventromedial; el lóbulo temporal anterior derecho y la porción anterior del giro medio temporal derecho	32
		Lectura en voz alta de palabras con diferente grado de imaginabilidad			Corteza prefrontal bilateral, corteza temporal ventral medial izquierda y giro cingulado posterior	
Sabsevitz et al, 2005	28	Sustantivos concretos > palabras abstractas	Selección de palabras semejantes a la palabra objetivo (palabras abstractas o concretas)	Visual	Bilateral: porción medial del giro frontal superior, giro medial frontal posterior (AB6/8) y orbitofrontal (AB11/47), giro frontal inferior derecho (AB45) y surco frontal inferior izquierdo (AB45/46); surco colateral en la corteza ventral temporal inferior; en el hemisferio izquierdo, giro fusiforme medial anterior, giro parahipocámpico e hipocampo anterior Bilateral: lóbulo parietal inferior (AB 39) y occipital superior (AB19); región posterior al esplenio del cuerpo calloso: cíngulo posterior, istmo del cíngulo y precúneo ventral	26
Assaf et al, 2006	18	Recuerdo del nombre de objetos	Monitorización y discriminación semántica	Visual	Activación bilateral del cíngulo dorsal anterior, AB6, 8, 32 y 24, tálamo y núcleo caudado (más izquierdo que derecho), circunvolución frontal inferior (más izquierdo que derecho), AB44, 45 y 47– y la corteza visual, corteza prefrontal dorsal (AB9 y 46)	15
		Decidir si dos palabras están asociadas semánticamente			Corteza motora (circunvolución precentral, AB4), lóbulo parietal inferior (AB39, 40) y giro temporal medial/surco temporal inferior (AB21 y 37)	18 y 17

en el tamaño de los conglomerados de activación se extendió desde 424 mm<sup>3</sup> con el área frontal izquierda en el conglomerado n.º 16 hasta 2.704 mm<sup>3</sup> con el conglomerado n.º 1.

La conectividad funcional del AB39 en tareas de lenguaje es, principalmente, con otras regiones del hemisferio izquierdo: en el lóbulo frontal, con AB6, AB9, AB44, AB46 y AB8; en el lóbulo parietal, con

**Tabla I.** Descripción de los artículos incluidos en el metaanálisis, en orden cronológico (*cont.*).

	<i>n</i>	Contrastes experimentales significativos	Tarea	Modalidad sensorial	AB coactivadas con la AB39	Loc.
Desai et al, 2006	25	Determinación del tiempo pasado de verbos irregulares menos determinación del tiempo pasado de verbos regulares	Completar palabras	Visual	Activación bilateral de AB44, 45, 46 y 47), giro precentral, surco parietal inferior, ganglios basales. Izquierdo: giro supramarginal dorsal, giro fusiforme, giro inferior temporal posterior. Derecho: insula anterior	11
		Determinación del tiempo pasado de verbos irregulares menos determinación del tiempo pasado de verbos regulares igualados por complejidad fonológica			Activación bilateral de AB44, giro precentral, ínsula anterior, surco intraparietal, ganglios basales, giro supramarginal izquierdo, corteza cingulada anterior, giro medial frontal derecho, AB47 derecha y giro temporal superior derecho	12
Benoit et al, 2010	16	Fusión incongruente de McGurk –porcentaje de ensayos incongruentes (sílabas visual /ka/ y sílaba auditiva /pa/) que fueron señalados como congruentes– menos el porcentaje de ensayos con sílabas congruentes /pa/ (visual y auditiva)	Observación activa con discriminación fonológica	Cortometraje auditivo/visual	Giro de Heschl y giro temporal superior, surco temporal superior, ínsula, giro precentral, surco intraparietal, cíngulo anterior, lóbulo frontal medial superior, circunvoluciones fusiforme y lingual, y áreas visuales primarias en los dos hemisferios	14

AB: área de Brodmann; loc.: localizaciones.

AB40; en el lóbulo temporal, con AB37, y en la corteza límbica, con el cíngulo (AB23 y AB30). El AB39 izquierda también presenta durante las tareas de lenguaje una alta conectividad con su área homóloga en el lado derecho, y las regiones parietales derechas superior (AB7) e inferior (AB40) y la ínsula derecha (AB13). Existe, además, conectividad con el precúneo derecho (AB31). La figura muestra las diferentes áreas de conectividad.

## Discusión

El propósito de este trabajo fue analizar la coactivación de AB39 con otras estructuras cerebrales durante las tareas de lenguaje en adultos normales. Se encontró, en primer lugar, una activación simultánea del AB39 izquierda y derecha en paralelo con la activación de otras regiones parietales, como la región supramarginal (AB40), y regiones bilaterales frontales premotoras (AB6). Además de la coactivación bilateral, hubo una coactivación significativa con otras regiones del hemisferio izquierdo, como la región prefrontal (AB9 y AB46), premotora izquierda (AB8), área de Broca (AB44 y AB45) y giro temporal medio (AB21), así como la circunvolución fusiforme (AB37). Además, la red de activación se extendió subcorticalmente a los dos núcleos caudados y a la porción medial posterior del cíngulo

izquierdo (AB23 y AB30) y del precúneo (AB31) derecho.

Nuestros resultados demuestran una compleja red de módulos del lenguaje en los cuales participa el AB39. La importancia del AB39 en tareas de decisión semántica se deduce del hecho de que la mayoría de los estudios obtenidos de BrainMap con el criterio de activación de esta área incluían tareas de este tipo. Seghier et al [27] demostraron que el AB39 está involucrada en decisiones semánticas tanto para estímulos verbales visuales (lectura de palabras) como para estímulos no verbales (nombrar objetos). Más aún, algunos autores sugieren el papel predominante de la región angular en el procesamiento semántico de las palabras, contrario a su procesamiento fonológico, que involucraría más a la región supramarginal [48].

Los resultados demuestran además una conectividad funcional de la región angular con zonas muy específicas de los lóbulos parietales, temporales y frontales. La conectividad con los lóbulos parietales se observó específicamente con el lóbulo parietal superior y con la región supramarginal, y también medialmente con el precúneo. Estos hallazgos coinciden con los de Sroka et al [49], quienes encontraron circuitos de activación simultánea de la corteza auditiva, el lóbulo temporal superior y las regiones angular y supramarginal izquierdas en niños preescolares que escuchaban pasivamente historias.

**Tabla II.** Localizaciones de conectividad del AB39 en tareas de lenguaje utilizando el modelo metaanalítico basado en coordenadas.

Conglomerado	Volumen (mm <sup>3</sup> )	ALE	Coordenadas			Regiones cerebrales activadas
			x	y	z	
1	2.704	0,020213	36	-62	42	Parietal derecha, giro angular (AB39)
		0,015136	32	-54	44	Parietal derecha superior (AB7)
		0,014071	48	-44	46	Parietal derecha inferior (AB40)
2	1.872	0,021758	4	16	48	Frontal superior derecha (AB6)
3	1.792	0,028623	36	24	-4	Ínsula derecha sublobar (AB13)
4	1.616	0,025508	-50	8	24	Frontal inferior izquierda (AB9)
		0,014953	-42	6	28	Frontal izquierda: giro precentral (AB6)
5	1.496	0,017905	-50	-58	30	Temporal media izquierda (AB21)
		0,016621	-48	-70	38	Parietal izquierda, giro angular (AB39)
6	1.360	0,026503	-50	-54	-18	Temporal izquierda, giro fusiforme (AB37)
7	1.312	0,031482	-32	-56	44	Parietal izquierda, giro angular (AB39)
8	1.232	0,018504	-44	20	8	Frontal inferior izquierda (AB44, AB45)
		0,018231	-40	32	14	Frontal media izquierda (AB46)
9	1.040	0,019239	10	8	0	Sublobar dcha., cabeza del núcleo caudado
10	952	0,016375	6	-50	36	Parietal derecha, precúneo (AB31)
		0,012248	2	-56	26	Cíngulo posterior izquierdo (AB23)
11	872	0,025119	-26	32	42	Frontal media izquierda (AB8)
12	696	0,01605	-44	-40	46	Parietal inferior izquierda (AB40)
		0,013799	-34	-40	40	Parietal subgiral izquierda (AB40)
13	680	0,019412	-28	-38	-12	Giro parahipocámpico izquierdo (AB36)
14	648	0,01888	-12	-56	18	Cíngulo posterior izquierdo (AB30)
15	472	0,017024	6	-36	38	Precúneo derecho (AB31)
16	424	0,015725	-38	22	40	Frontal izquierda, giro precentral (AB9)

AB: área de Brodmann; ALE: estimación de la probabilidad de activación.

Por otro lado, nuestro análisis mostró conectividad de la región angular con la región frontal ventrolateral, específicamente con el AB44 y el AB45, y con las regiones medias de la cara lateral del lóbulo

temporal; redes neuronales similares se han descrito en estudios que buscan encontrar modelos cerebrales del lenguaje. Así, por ejemplo, Margulies y Petrides [21], utilizando el método de conectividad funcional de reposo, proponen un circuito de conectividad en la producción del lenguaje que incluye las circunvoluciones angular y supramarginal, AB44 y AB45, y el surco temporal, con su correspondiente corteza adyacente de las circunvoluciones superior y medial. Otros autores han encontrado que la red que une la circunvolución angular con AB45 está implicada en el procesamiento semántico del lenguaje [30] y en procesos de lectura [12,48].

Uno de los conglomerados de activación en el presente trabajo incluyó la circunvolución fusiforme (AB37) en el lóbulo temporal izquierdo. Estudios de conectividad funcional en reposo que analizan las regiones cerebrales que procesan las palabras han hallado redes de unión entre la circunvolución fusiforme y otras regiones cerebrales, incluidas AB39, AB40, AB44 y AB45 [50]. Es interesante que estos autores encontraran una red de activación de los lóbulos parietales superiores y de la corteza prefrontal dorsolateral muy semejante a la red encontrada en el presente trabajo. Zhao et al [50] sugieren la existencia de un circuito en el que participa la región angular y que se encontraría activo aun en estado de reposo, cuya función es preparar al sistema visual para que anticipe la llegada de una palabra y la pueda procesar de manera eficiente.

Otros dos conglomerados definidos en este estudio activaron uno el núcleo caudado derecho y el otro el cíngulo posterior de manera bilateral. El núcleo caudado y la porción anterior del cíngulo se han relacionado con aspectos inhibitorios en la producción del lenguaje. Price [51], en una revisión sistemática de 100 estudios que utilizaban RMf en tareas de comprensión y producción del lenguaje, encontró que el incremento en la activación bilateral del núcleo caudado y del cíngulo anterior estaba relacionado con la supresión no intencional de respuestas en la producción del lenguaje. Sin embargo, el autor enfatizó que el cíngulo tiene subregiones que podrían estar relacionadas con otros aspectos del lenguaje. De hecho, el cíngulo posterior es el que se ha relacionado con la comprensión de narrativas [52]. El núcleo caudado se activa también en tareas de secuenciación no necesariamente verbales [53] y es, por lo tanto, factible que su participación en tareas del lenguaje asegure precisión en la percepción de secuencias de fonemas y contribuya así a una mejor comprensión de la tarea lingüística.

Uno de los conglomerados volumétricamente mayor (el tercer conglomerado) incluyó sólo la ínsula

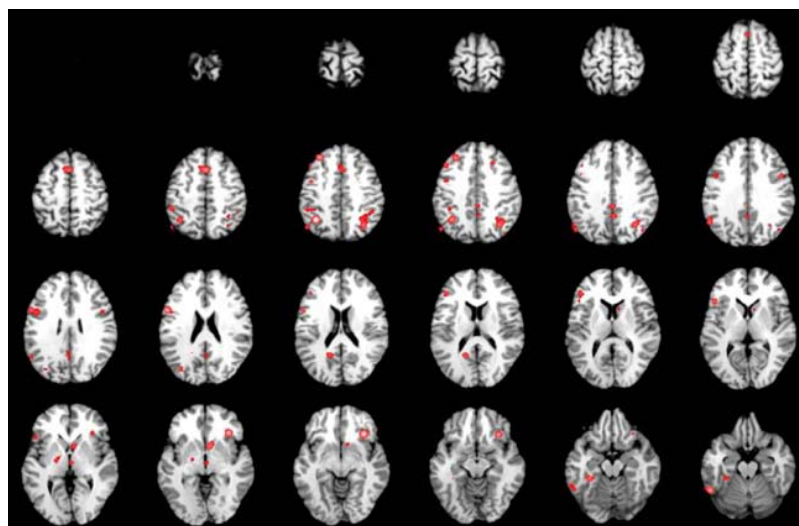
derecha. La conectividad de la región angular con la ínsula se ha hallado utilizando conectividad estructural [24] y se ha asociado a la detección de estímulos visuales sobresalientes. Sin embargo, se ha demostrado la participación de la ínsula en los diferentes componentes del lenguaje, incluyendo comprensión, producción y repetición [54], sobre todo de la ínsula izquierda en tareas de análisis fonológico [55] y habla [56]. Es sorprendente encontrar conectividad dominante con la ínsula derecha. De nuevo, el sesgo del predominio del análisis semántico dentro de los estudios filtrados por los criterios de selección apunta a una función dentro del análisis semántico. En efecto, estudios previos han descrito la activación de la ínsula en pruebas de procesamiento semántico, aunque esta activación se ha descrito bilateral [57,58]. La ínsula derecha podría teóricamente participar más en el análisis de prosodia afectiva (entonación emotiva), que incide en el significado (semántica) del contenido verbal. De hecho, se ha descrito que lesiones de la ínsula derecha en combinación con otras regiones de este hemisferio pueden producir síndromes aprósódicos [59].

Finalmente, un conglomerado de volumen pequeño (648 mm<sup>3</sup>), pero de probabilidad alta (ALE: 0,01), incluyó la circunvolución parahipocámpica izquierda. Esta circunvolución es relevante en el almacenamiento de información verbal nueva.

Es importante anotar ciertas limitaciones del presente trabajo. En primer lugar, los metaanálisis de ALE no incluyen información sobre el tamaño del efecto; sin embargo, se ha considerado que esta metodología de análisis es fiable, dada la posibilidad de compartir entre investigadores bases de datos bien desarrolladas. Numerosos artículos recientes han utilizado dicha metodología [54,60-62]. Otra limitación del presente trabajo es que solamente se incluyeron los artículos contenidos en la base de datos BrainMap en el momento de hacer el análisis y por tanto es posible que artículos relevantes, pero ausentes en la base de datos, no estén incluidos en este análisis. Una limitación final es que la técnica utilizada no permite determinar la temporalidad de la activación; por tanto, no sabemos si ésta ocurre en la circunvolución angular primero, al mismo tiempo o después de la activación demostrada en las otras áreas que integran la red.

En conclusión, nuestros resultados son coincidentes con los hallazgos obtenidos con técnicas de conectividad estructural y funcional, y apoyan el papel integrador de la región angular en la coordinación de información lingüística, sobre todo de tipo semántico. Además, nuestro análisis sugiere una

**Figura.** Red de conectividad de la región angular (AB39). Las puntuaciones de estimación de la probabilidad de activación se codificaron de rojo (puntuaciones bajas) a blanco (puntuaciones altas). Además de la activación de ambas regiones angulares (con mayor intensidad la del lado izquierdo), se activaron, en el hemisferio izquierdo: el lóbulo frontal (AB6, AB9, AB44, AB46 y AB8), el lóbulo parietal (AB40), el lóbulo temporal (AB37), y, en la corteza límbica, el cíngulo (AB23 y AB30); en el hemisferio derecho, las regiones parietales derechas superior (AB7) e inferior (AB40) y la ínsula derecha (AB13).



conectividad compleja de esta región parietal con otras prefrontales, premotoras, parietales anteriores y superiores, y temporales laterales y ventromediales en los dos hemisferios cerebrales, pero particularmente en el hemisferio izquierdo.

#### Bibliografía

1. Cabeza R, Ciaramelli E, Olson IR, Moscovitch M. The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 613-25.
2. Kuhl BA, Chun MM. Successful remembering elicits event-specific activity patterns in lateral parietal cortex. *J Neurosci* 2014; 34: 8051-60.
3. Sestieri C, Tosoni A, Mignogna V, McAvoy MP, Shulman GL, Corbetta M, et al. Memory accumulation mechanisms in human cortex are independent of motor intentions. *J Neurosci* 2014; 34: 6993-7006.
4. Anderson JR, Lee HS, Fincham JM. Discovering the structure of mathematical problem solving. *Neuroimage* 2014; 97: 163-77.
5. Bernal B, Ardila A, Altman NR. Acalculia: an fMRI study with implications with respect to brain plasticity. *Int J Neurosci* 2003; 113: 1505-23.
6. Dehaene S, Piazza M, Pinel P, Cohen L. Three parietal circuits for number processing. *Cogn Neuropsychol* 2003; 20: 487-506.
7. Pyke A, Betts S, Fincham JM, Anderson JR. Visuospatial referents facilitate the learning and transfer of mathematical operations: extending the role of the angular gyrus. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2015; 15: 229-50.
8. Wu SS, Chang T, Majid A, Caspers S, Eickhoff SB, Menon V, et al. Functional heterogeneity of inferior parietal cortex during mathematical cognition assessed with cytoarchitectonic probability maps. *Cereb Cortex* 2009; 19: 2930-45.

9. Choi W, Desai RH, Henderson JM. The neural substrates of natural reading: a comparison of normal and nonword text using eyetracking and fMRI. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 1024
10. Lee M, Suh MK, Lee MH, Lee JS, Moon SY. Agraphia caused by acute right parietal infarction. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 758-60.
11. Segal E, Petrides M. The anterior superior parietal lobule and its interactions with language and motor areas during writing. *Eur J Neurosci* 2012; 35: 309-22.
12. Segal E, Petrides M. Functional activation during reading in relation to the sulci of the angular gyrus region. *Eur J Neurosci* 2013; 38: 2793-801.
13. Sakurai Y, Asami M, Mannen T. Alexia and agraphia with lesions of the angular and supramarginal gyri: evidence for the disruption of sequential processing. *J Neurol Sci* 2010; 288: 25-33.
14. Cattaneo Z, Silvanto J, Pascual-Leone A, Battelli L. The role of the angular gyrus in the modulation of visuospatial attention by the mental number line. *Neuroimage* 2009; 44: 563-8.
15. Chambers CD, Payne JM, Stokes MG, Mattingley JB. Fast and slow parietal pathways mediate spatial attention. *Nat Neurosci* 2004; 7: 217-8.
16. Gerstmann J. The syndrome of finger agnosia, disorientation for right and left, agraphia and acalculia. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44: 398-408.
17. Dejerine J. Sur un cas de cécité verbale avec agraphie suivie d'autopsie. *Comptes Rendus: Société de Biologie* 1891; 3: 197-201.
18. Head H. *Aphasia and kindred disorders of speech*. New York: Macmillan; 1926.
19. Luria AR. *Higher cortical functions in man*. New York: Basic Books; 1966.
20. Seghier ML. The angular gyrus multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist* 2013; 19: 43-61.
21. Margulies DS, Petrides M. Distinct parietal and temporal connectivity profiles of ventrolateral frontal areas involved in language production. *J Neurosci* 2013; 33: 16846-52.
22. Caspers S, Geyer S, Schleicher A, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K. The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage* 2006; 33: 430-48.
23. Mars RB, Jbabdi S, Sallet J, O'Reilly JX, Croxson PL, Olivier E, et al. Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human parietal cortex and comparison with human and macaque resting-state functional connectivity. *J Neurosci* 2011; 31: 4087-100.
24. Uddin LQ, Supekar K, Amin H, Rykhlevskaia E, Nguyen DA, Greicius MD, et al. Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: evidence from functional and structural connectivity. *Cereb Cortex* 2010; 20: 2636-46.
25. Block H, Bastian A, Celnik P. Virtual lesion of angular gyrus disrupts the relationship between visuoproprioceptive weighting and realignment. *J Cogn Neurosci* 2013; 25: 636-48.
26. Grabner RH, Ansari D, Koschutnig K, Reishofer G, Ebner F, Neuper, C. To retrieve or to calculate? Left angular gyrus mediates the retrieval of arithmetic facts during problem solving. *Neuropsychology* 2009; 47: 604-8.
27. Seghier ML, Fagan E, Price CJ. Functional subdivisions in the left angular gyrus where the semantic system meets and diverges from the default network. *J Neurosci* 2010; 30: 16809-17.
28. Cappelletti M, Lee HL, Freeman ED, Price CJ. The role of right and left parietal lobes in the conceptual processing of numbers. *J Cogn Neurosci* 2010; 22: 331-46.
29. Boukrina O, Graves WW. Neural networks underlying contributions from semantics in reading aloud. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 1-13.
30. Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 2009; 19: 2767-96.
31. Hamilton RH, Wiener M, Drebing DE, Coslett HB. Gone in a flash: manipulation of audiovisual temporal integration using transcranial magnetic stimulation. *Front Psychol* 2013; 4: 1-7.
32. Straube B, He Y, Steines M, Gebhardt H, Kircher T, Sammer G, et al. Supramodal neural processing of abstract information conveyed by speech and gesture. *Front Behav Neurosci* 2013; 7: 1-14.
33. Fairhall SL, Caramazza A. Brain regions that represent amodal conceptual knowledge. *J Neurosci* 2013; 33: 10552-8.
34. Jang G, Yoon SA, Lee SE, Park H, Kim J, Ko JH, et al. Everyday conversation requires cognitive inference: neural bases of comprehending implicated meanings in conversations. *Neuroimage* 2013; 81: 61-72.
35. Roux FE, Boetto S, Sacko O, Chollet F, Trémoulet M. Writing, calculating, and finger recognition in the region of the angular gyrus: a cortical stimulation study of Gerstmann syndrome. *J Neurosurg* 2003; 99: 716-27.
36. Ardila A. A proposed reinterpretation of Gerstmann's syndrome. *Arch Clin Neuropsychol* 2014; 29: 828-33.
37. Smith JF, Braun AR, Alexander GE, Chen K, Horwitz B. Separating lexical-semantic access from other mnemonic processes in picture-name verification. *Front Psychol* 2013; 4: 1-13.
38. Chiang HS, Motes MA, Mudar RA, Rao NK, Mansinghani S, Brier MR, et al. Semantic processing and response inhibition. *Neuroreport* 2013; 24: 889-93.
39. Noonan KA, Jefferies E, Visser M, Lambon-Ralph MA. Going beyond inferior prefrontal involvement in semantic control: Evidence for the additional contribution of dorsal angular gyrus and posterior middle temporal cortex. *J Cogn Neurosci* 2013; 11: 1824-50.
40. Jeong B, Choi J, Kim JW. MRI study on the functional and spatial consistency of resting state-related independent components of the brain network. *Korean J Radiol* 2012; 13: 265-74.
41. Schoenbaum G, Chib A, Gallagher M. Changes in functional connectivity in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during learning and reversal training. *J Neurosci* 2000; 20: 5179-89.
42. Robinson JL, Laird AR, Glahn DC, Lovaglio WR, Fox PT. Metaanalytic connectivity modeling: delineating the functional connectivity of the human amygdala. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 173-84.
43. Fox PT, Lancaster JL. Mapping context and content: the BrainMap model. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 319-21.
44. Laird AR, Lancaster JL, Fox PT. BrainMap: the social evolution of a human brain mapping database. *Neuroinformatics* 2005; 3: 65-78.
45. Laird AR, Fox PM, Price CJ, Glahn DC, Uecker AM, Lancaster JL, et al. ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp* 2005; 25: 155-64.
46. Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA. Metaanalysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 2002; 16: 765-80.
47. Research Imaging Institute. Mango. URL: [ric.uthscsa.edu/mango/](http://ric.uthscsa.edu/mango/). [10.10.2014].
48. Church JA, Balota DA, Petersen SE, Schlaggar BL. Manipulation of length and lexicality localizes the functional neuroanatomy of phonological processing in adult readers. *J Cogn Neurosci* 2011; 23: 1475-93.
49. Sroka MC, Vannest J, Maloney TC, Horowitz-Kraus T, Byars AW, Holland SK, and CMIND Authorship Consortium. Relationship between receptive vocabulary and the neural substrates for story processing in preschoolers. *Brain Imaging Behav* 2015; 9: 43-55.
50. Zhao J, Liu J, Li J, Liang J, Feng L, Ai L, et al. Intrinsically organized network for word processing during the resting state. *Neurosci Lett* 2011; 487: 27-31.
51. Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1191: 62-88.
52. Whitney CW, Huber W, Klann J, Weis S, Krach S, Kircher T. Neural correlates of narrative shifts during auditory story comprehension. *Neuroimage* 2009; 47: 360-6.
53. Bahlmann J, Schubotz RI, Mueller JL, Koester D, Friederici AD. Neural circuits of hierarchical visuo-spatial sequence processing. *Brain Res* 2009; 1298: 161-70.



54. Ardila A, Bernal B, Rosselli M. Participation of the insula in language revisited: a meta-analytic connectivity study. *J Neurolinguist* 2014; 29: 31-41.
55. Borowsky R, Cummine J, Owen WJ, Friesen CK, Shih F, Sarty GE. fMRI of ventral and dorsal processing streams in basic reading processes: insular sensitivity to phonology. *Brain Topogr* 2006; 18: 233-9.
56. Owen WJ, Borowsky R, Sarty GE. fMRI of two measures of phonological processing in visual word recognition: ecological validity matters. *Brain Lang* 2004; 90: 40-6.
57. Banich MT, Milham MP, Jacobson BL, Webb A, Wszalek T, Cohen NJ, et al. Attentional selection and the processing of task-irrelevant information: insights from fMRI examinations of the Stroop task. *Prog Brain Res* 2001; 134: 459-70.
58. Friederici AD, Rüschemeyer SA, Hahne A, Fiebach CJ. The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. *Cereb Cortex* 2003; 13: 170-7.
59. Cancelliere AE, Kertesz A. Lesion localization in acquired deficits of emotional expression and comprehension. *Brain Cogn* 1990; 13: 133-47.
60. Murray RJ, Debbane M, Fox PT, Bzdok D, Eickhoff SB. Functional connectivity mapping of regions associated with self- and other-processing. *Hum Brain Mapp* 2015; 36: 1304-24.
61. Ardila A, Bernal B, Rosselli M. The elusive role of the left temporal pole (BA38) in language: a preliminary meta-analytic connectivity study. *Int J Brain Sci* 2014; doi:10.1155/2014/946039.
62. Ardila A, Bernal B, Rosselli M. Language and visual perception associations: meta-analytic connectivity modeling of Brodmann area 37. *Behav Neurol* 2015; Jan 12. [Epub ahead of print].

### Angular gyrus connectivity model for language: a functional neuroimaging meta-analysis

**Introduction.** Modern functional neuroimaging techniques permit the analysis of the simultaneous activation of diverse brain areas to suggest cognitive connectivity models related to specific cognitive functions.

**Aim.** To analyze the functional networks of the angular gyrus (Brodmann area 39) related to language functions.

**Materials and methods.** The database of BrainMap was used to analyze the activation coordinates of the angular gyrus and brain related areas while performing different language tasks. Eight articles were selected that included 13 experiments, 155 participants and 265 loci.

**Results.** Sixteen activation clusters made a network that included the activation of the two angular gyri, the superior right parietal lobe and right supramarginal gyri; the superior left temporal lobe (middle lateral and medial inferior), and the frontal lobe (bilateral premotor and left prefrontal).

**Conclusions.** Our findings are in agreement with previous findings using structural connectivity techniques and support the integrative role of the angular gyrus in language functions.

**Key words.** Angular gyrus. BA39. BrainMap. fMRI. Language.