



FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL DE MESTRADO

MIGUEL ÂNGELO PITEIRA SERÓDIO

Simetria do Fascículo Arqueado na Surdez Congénita

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO CARLOS EVA MIGUÉIS¹

DR. GIL DE CASTRO NUNES VICENTE E CUNHA²

MARÇO 2018

¹ Clínica Universitária de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
² Serviço de Neurorradiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO	4
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS	14
SUJEITOS	14
AQUISIÇÃO POR RM	15
PROCESSAMENTO DE IMAGEM	15
ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
RESULTADOS	20
SIMETRIA E ÍNDICE DE LATERALIZAÇÃO	20
DIFERENÇAS RELACIONADAS COM O GÊNERO E IDADE.....	22
DIFERENÇAS RELACIONADAS COM A LÍNGUA NATIVA E AQUISIÇÃO DA LGP	22
DISCUSSÃO.....	23
CONCLUSÃO	27
AGRADECIMENTOS	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

LISTA DE ABREVIATURAS

DTI – *diffusion tensor imaging* (imagem de tensor de difusão)

FA – fascículo arqueado

FLS – fascículo longitudinal superior

GMT – giro temporal médio

GST – giro temporal superior

LI – *laterality index* (índice de lateralidade)

LGP – língua gestual portuguesa

LP – língua portuguesa

MT – *middle temporal* (segmento do FA com origem no giro temporal médio)

PO – *pars opercularis*

PT – *pars triangularis*

RM – ressonância magnética

ROI – região de interesse

ST – *superior temporal* (segmento do FA com origem no giro temporal superior)

TC – tomografia computadorizada

RESUMO

Introdução: Atualmente encontra-se bem descrita uma assimetria estrutural do fascículo arqueado (FA) para o hemisfério esquerdo, em indivíduos saudáveis. Sabe-se, também, que esta assimetria se desenvolve desde o nascimento até à vida adulta, provavelmente por estimulação auditiva e linguística. Contudo, é desconhecida a simetria e conectividade do FA em indivíduos com surdez congénita pré-lingual. O objetivo do presente trabalho consiste na análise da conectividade e lateralização (simetria) do FA em doentes surdos congénitos, comparando a indivíduos normais e correlacionando com a aquisição precoce/tardia de língua gestual portuguesa (LGP).

Métodos: Adquiriram-se imagens de tensor de difusão (DTI) de 22 indivíduos, 10 com surdez congénita pré-lingual e 12 com audição normal. Realizou-se a tractografia probabilística do FA de ambos os hemisférios, dividindo-o em dois segmentos, um com origem no giro temporal superior e outro no giro temporal médio, ambos com destino no lobo frontal inferior. Recolheu-se o número de *streamlines* de cada segmento para cálculo do índice de lateralização (LI) e posterior análise estatística.

Resultados: Evidenciou-se uma redução significativa do número de *streamlines* dos FA esquerdos nos indivíduos surdos em comparação com os indivíduos normais. Revelou-se ainda, na globalidade dos sujeitos, uma lateralização do FA para o hemisfério esquerdo. Não se observaram diferenças relativamente à aquisição precoce/tardia da LGP.

Discussão e conclusão: O presente trabalho demonstrou uma assimetria do FA em todos os sujeitos para a esquerda, indo de encontro à miríade de estudos realizados neste aspeto. Demonstrou ainda uma redução das *streamlines*/conectividade dos FA esquerdos nos surdos, não correlacionável com a aquisição da LGP. Isto sugere que o FA deverá ter outras funções que não apenas o processamento fonológico, e que a capacidade de linguagem destes indivíduos possa ter remodelado a sua conectividade, apesar da sua surdez. Conclui-se ser necessária uma

investigação adicional, nomeadamente no que toca a análise da lateralização do FA em idades pré-linguais, bem como para clarificar a real função do FA na linguagem.

Palavras-chave: Fascículo Arqueado, Surdez Congénita, Imagem de Tensor de Difusão, Conectividade, Língua Gestual

ABSTRACT

Background: A leftward asymmetry of the arcuate fasciculus (AF) is well described in healthy individuals nowadays. It is also known that this asymmetry develops from birth to adulthood, probably due to auditory and linguistic *input* stimulation. Nonetheless, the symmetry and connectivity of the AF in individuals with prelingual congenital hearing loss is unknown. The main goal of this article is the analysis of the connectivity and lateralization (symmetry) of the AF in congenital prelingual deaf subjects, compared to normal individuals, and to check any correlation with early/late acquisition of Portuguese sign language (LGP).

Methods: Diffusion tensor images (DTI) were obtained from 22 subjects, 10 with prelingual congenital deafness, and 12 with normal hearing. The probabilistic tractography of the AF of both hemispheres was performed, dividing the AF in two segments, one originating from the superior temporal gyrus, and the other from the middle temporal gyrus, both ending in the lower frontal areas. The number of streamlines of each segment was obtained to calculate the lateralization index (LI) and for subsequent statistical analysis.

Results: It was found a significant reduction of the number of streamlines of the left AF in deaf subjects compared to normal subjects. A leftward asymmetry of the AF was also revealed in the subjects overall. No differences were found regarding an early/late acquisition of LGP.

Conclusions: It was demonstrated a leftward asymmetry of the AF in all subjects, favouring the myriad of studies performed in this theme. It was also found a reduction in the streamlines/connectivity of the left AFs in deaf subjects, not correlated with the LGP acquisition, suggesting the AF may have functions other than just phonological processing, and that the language ability of these individuals may have reshaped their connectivity, despite their hearing loss. It is concluded that further investigation is necessary, especially regarding the analysis of AF lateralization at prelingual ages, as well as to clarify the actual function of the AF in language.

Keywords: Arcuate Fasciculus, Congenital Deafness, Diffusion Tensor Imaging, Connectivity, Sign Language

INTRODUÇÃO

A linguagem é uma das mais superiores funções cognitivas dos seres humanos, distinguindo-os das outras espécies.¹ As estruturas de associação essenciais para a linguagem e leitura assumem-se como sendo o fascículo longitudinal superior (FLS), o fascículo frontoccipital inferior, o fascículo longitudinal inferior, o fascículo longitudinal medial, o fascículo subcaloso, fibras pré-motoras e radiação ótica.²

De acordo com Jiménez-Peña *et al.*, o fascículo arqueado (FA) é parte constituinte do FLS – o FLS conecta as áreas corticais frontais, parietais e temporais, em redor da fissura cerebral lateral.² Observações recentes demonstraram a existência de três subcomponentes do FLS: o FA (segmento longo), subjacente a dois segmentos superficiais curtos, os segmentos anterior e posterior.³ Estes três segmentos conectam o lóbulo parietal inferior aos giros temporais (segmento posterior) e os giros temporais superior, médio e inferior às áreas frontais da linguagem (segmento anterior e FA), onde a área de Broca se inclui.^{2,4} O processamento fonológico encontra-se associado ao FA, enquanto o segmento anterior subserve o planeamento da fala. Já uma lesão do segmento posterior correlaciona-se com anomia.⁵ Não obstante, a divisão e classificação anatómica do FA/FLS é alvo de controvérsia, como Dick e Tremblay descrevem.⁶

Segundo Rilling *et al.*, os humanos apresentam uma proeminente projeção temporal do FA, (quase) ausente nos primatas não humanos, com marcadas modificações da organização e terminações corticais do FA, assumindo a importância desta especialização na evolução da linguagem.⁷

Uma lesão do FA do hemisfério dominante traduz-se clinicamente numa afasia de condução, uma síndrome clínica prevista originalmente por Wernicke⁸ e revista por vários autores, como Geschwind⁹ e Hanna e António Damasio¹⁰. Tipicamente caracteriza-se por uma falha na repetição oral de palavras ou frases, com relativa preservação da compreensão auditiva e discurso com articulação fluente (embora por vezes com produção de parafasias e anomias).¹¹ Investigações mais recentes têm demonstrado, no entanto, alguma controvérsia relativamente ao modelo clássico da afasia de condução, sugerindo que o FA não é a única estrutura responsável por esta síndrome.¹²⁻¹⁴ Descrever detalhadamente a anatomia e localização do FA torna-se clinicamente importante, por auxiliar a previsão de *outcomes* e o planeamento de diferentes estratégias de abordagem em doentes com disfasias.¹⁵

Sem recurso à imagiologia com tensores de difusão (DTI em inglês), as análises do FA eram efetuadas com recurso a técnicas de mapeamento e de imagem convencional como a TC ou a RM. No entanto, uma avaliação exata do FA por estas técnicas vê-se dificultada pela incapacidade de boa discriminação do fascículo de outras estruturas.¹⁶ O advento da imagiologia com DTI permitiu a investigação estrutural e anatómica da substância branca nos seres humanos, de um modo não invasivo, providenciando descrições qualitativas e quantitativas através de tensores de difusão da água no tecido nervoso.¹⁷ A difusão da água na substância branca tende a ocorrer numa direção paralela ao eixo longitudinal do axónio, enquanto a difusão em direção perpendicular é relativamente restrita. Este fenómeno pode ser representado matematicamente pelo tensor de difusão.¹⁸ Um tensor de difusão é, portanto, uma descrição matemática da magnitude e direção (anisotropia) do movimento das moléculas de água num espaço tridimensional.¹⁹ Este tensor é decomposto numa combinação linear de *eigenvectors* (v_1 , v_2 e v_3) e *eigenvalues* (λ_1 , λ_2 e λ_3). O *eigenvector* associado ao mais elevado *eigenvalue* define a direção principal de difusão.²⁰ No cérebro de um indivíduo saudável, as

diferenças locais de organização e arquitetura refletem-se num elevado grau de anisotropia entre diferentes regiões de substância branca.¹⁷ Permite-se assim, a partir do cálculo da direção principal de difusão, a extrapolação das trajetórias de vias específicas de substância branca, por diversas técnicas propostas de tractografia.²¹

A DTI e a subsequente tractografia são técnicas válidas para a identificação *in vivo* de feixes de substância branca e facilitadoras do planeamento pré-cirúrgico.² Mais que uma técnica de investigação, a tractografia auxilia na localização de vias nervosas cruciais durante o planeamento de ressecções de tumores cerebrais, ao prover o neurocirurgião de informação visual de fibras nervosas em redor da lesão cerebral.²²

A tractografia por um algoritmo determinístico segue uma trajetória de *voxels* cujos tensores estão fortemente alinhados. O processo termina quando o algoritmo deteta anisotropias aleatórias, não alinhadas, ou *voxels* isotrópicos (sem direção de difusão).¹⁸ Apesar do sucesso da técnica para a disseção *in vivo*, qualquer processo de tractografia é suscetível a erros.²¹ Em casos de cruzamento de fibras, por exemplo, os *voxels* tornam-se menos anisotrópicos, podendo causar a paragem da tractografia nesse ponto, sem que, de facto, a trajetória da fibra nervosa se interrompa nesse local.¹⁸ A tractografia probabilística fornece uma representação total da incerteza da anisotropia, em vez de parar o processo de tractografia em zonas nervosas onde a técnica determinística falha em detetar uma direção principal de difusão.²¹ A técnica probabilística constrói, assim, uma função que caracteriza a incerteza da anisotropia, descrevendo uma densidade probabilística da verdadeira direção das fibras.²¹

A arquitetura e organização assimétricas da estrutura e função são características fundamentais do encéfalo, das quais uma miríade de processos cognitivos depende. A lateralização da

linguagem para o hemisfério esquerdo foi uma das primeiras descrições da assimetria cerebral^{8,23}. O FA é uma das vias de associação que demonstra uma marcada assimetria estrutural em indivíduos saudáveis, correspondendo a uma lateralização típica para o hemisfério esquerdo.²⁴⁻²⁸ Segundo Tak HJ *et al.*, a assimetria do FA aumenta com a idade quando analisados os FA de indivíduos saudáveis entre 0,6 meses e 177 meses de idade, por DTI.²⁹ Outras investigações do desenvolvimento do FA desde a infância até à idade adulta demonstram a mesma tendência de assimetria³⁰⁻³³, evidenciando ainda que o género e a idade não têm efeito significativo neste resultado.

Wan *et al.*, bem como Vandermosten *et al.*, demonstram desvios da lateralização típica do FA em indivíduos com alterações da fala e da leitura.^{34,35} Outras investigações descrevem ainda algumas alterações das vias auditivas centrais em doentes com surdez adquirida antes da aquisição da linguagem, no que toca a diferenças na difusão^{36,37}, mas sem referência a simetria inter-hemisférica. De acordo com Karns *et al.*, uma análise da substância branca de adultos surdos congénitos demonstrou assimetrias volumétricas nas regiões do giro temporal transversal e giro temporal superior.³⁸ Descreve-se ainda, num artigo de Amaral *et al.*, uma assimetria para o hemisfério direito em estruturas subcorticais (denominadamente o tálamo e os colículos superiores e inferiores) em doentes surdos congénitos³⁹, mas sem descrição do FA.

A surdez congénita (hipoacusia presente ao nascimento) ocorre quando há disfunção congénita da conversão da energia mecânica vibratória do som para energia elétrica para os impulsos nervosos. Na maioria dos países desenvolvidos, disponibilizam-se programas de rastreio neonatal para esta doença prevalente. Um diagnóstico precoce e subsequente intervenção atempada melhora os *clinical outcomes* na infância das crianças afetadas.⁴⁰ Bergeson *et al.* postulam uma alteração do desenvolvimento das conexões entre o córtex auditivo e outras

estruturas cerebrais em crianças surdas congénitas. Por conseguinte, as redes nervosas visuais, atencionais e cognitivas podem não se apresentar tão conectadas aos processos auditivos após a aplicação de implantes cocleares.⁴¹ A confirmar esta hipótese, seguem Xia *et al.*, ao demonstrar que a surdez congénita grave neurosensorial afeta o desenvolvimento das funções auditiva, linguística e visual em crianças com menos de 4 anos de idade.⁴²

Uma revisão de Campbell *et al.* evidencia um mesmo substrato cerebral de ativação tanto para a língua falada como para a língua gestual.⁴³ Por outro lado, Emmorey *et al.* demonstram que os surdos congénitos apresentam menos substância branca no giro temporal transversal e no giro temporal superior relativamente a indivíduos saudáveis, sugerindo que a privação auditiva desde o nascimento resulta numa menor mielinização e/ou menos projeção de fibras de e para os córtices auditivos.⁴⁴ Neville *et al.* observam o não-recrutamento de áreas clássicas da linguagem em doentes surdos congénitos na leitura de um idioma não nativo (inglês), comparativamente ao seu idioma nativo (língua gestual americana)⁴⁵. Infere-se a importância da aquisição atempada da linguagem na especialização destas áreas e suporta-se a hipótese de que a aquisição atrasada ou imperfeita da linguagem leva a padrões anómalos da organização cerebral para a linguagem em questão.⁴⁵

A análise e comparação da simetria inter-hemisférica do FA entre indivíduos saudáveis e doentes surdos congénitos pode demonstrar alterações ainda não identificadas a nível da sua micro e macroestrutura. A compreensão de tais alterações poderá ser útil tanto para a melhoria da abordagem terapêutica da surdez congénita como para o aprofundamento do conhecimento do neurodesenvolvimento e da neurobiologia da linguagem, e é neste sentido que este estudo é conduzido.

Neste artigo, assume-se o FA como uma via de associação com origem no giro temporal superior e médio, e terminação nas áreas frontais inferiores⁴, onde se inclui a área de Broca, correspondendo em grande parte à definição anatômica de Yagmurlu *et al.* Fez-se uso da DTI e tractografia para explorar a estrutura e conectividade do FA em doentes surdos congénitos e compará-las às de indivíduos controlo, com o objetivo de visualizar a existência ou ausência de diferenças na simetria e lateralização do FA entre os dois grupos de sujeitos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Sujeitos

Um total de 22 indivíduos (*cf.* tabela 1), 10 com surdez congénita pré-lingual (3 do sexo masculino e 7 do sexo feminino; média de idades 39,40 anos com intervalo de 27-53 anos à data de aquisição da RM) e 12 com audição normal (3 do sexo masculino e 9 do sexo feminino; média de idades 35,83 anos com intervalo de 19-53 anos à data de aquisição da RM) participaram na investigação. Todos os participantes são destros e têm formação graduada, e nenhum apresenta história de patologia psiquiátrica ou abuso de substâncias; os surdos não têm nenhum outro problema neurológico e não usam aparelho auditivo; 4 dos surdos têm como língua nativa a língua portuguesa (LP), e os outros 6 a língua gestual portuguesa (LGP); metade dos participantes surdos têm aquisição precoce de linguagem gestual portuguesa (0-49 meses) e a outra metade aquisição tardia (> 49 meses). As aquisições de imagem de RM foram realizadas no ano de 2012. Não foi pedida aprovação por Comissão de Ética, pelo estudo ser baseado numa análise de dados adquiridos no âmbito de um projeto anterior desenvolvido pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa, com recolha de dados de imagem não invasiva, e sem emprego de radiação ionizante, em doentes com consentimento informado.

Caracterização da amostra

Sujeitos	Género	Idade	Dominância manual	Língua nativa	Aquisição da LGP
Controlos n = 12	3 ♂ 9 ♀	35,83 ± 10,819	12 destros	12 LP	---
Surdos n = 10	3 ♂ 7 ♀	39,40 ± 8,449	10 destros	4 LP 6 LGP	5 precoce 5 tardia

Tabela 1 – Caracterização da amostra dos participantes do presente trabalho, no que toca ao género, idade, dominância manual, língua nativa, e no caso da língua gestual portuguesa, a altura de aquisição (precoce 0 a 49 meses de idade; tardia > 49 meses de idade). A idade está representada pela média e desvio-padrão.

LP – língua portuguesa

LGP – língua gestual portuguesa

Aquisição por RM

Todos os sujeitos foram examinados no 3T Magnetom TrioTrim scanner (Erlangen, Alemanha), com uso de uma antena de cabeça em quadratura de 12 canais. As aquisições foram realizadas numa orientação axial oblíqua, paralela à linha subcalosa. Para cada sujeito, as seguintes aquisições foram obtidas:

(1) sequência MP-RAGE ponderada em T1 (*anatomical 3D*), TR 2,530 ms, TE 3,4 ms, número de excitações 1, matriz de 256 x 256 x 176 *slices* sagitais, resolução de *voxel* isotrópica de 1x1x1 mm³ e largura de banda de 195 Hz/pixel;

(2) DTI: TR 7,800 ms, TE 90 ms, número de excitações 1, matriz de 96 x 96 x 63 *slices* axiais contíguos, resolução de *voxel* isotrópica de 2 x 2 x 2 mm³, largura de banda de 1,628 Hz/pixel e espaçamento de eco de 0,72 ms. Foram aplicados gradientes de difusão ao longo de 63 direções não-colineares ($b = 1,000 \text{ s/mm}^2$), com 10 aquisições sem ponderação de difusão ($b = 0 \text{ s/mm}^2$, b_0).

Processamento de imagem

As imagens de alta resolução ponderadas em T1 foram corregistadas para o espaço de difusão, de modo a definir as máscaras de origem para a tractografia. A parcellação anatômica foi efetuada com o uso do programa FreeSurfer 6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) nas imagens de alta resolução ponderadas em T1 adquiridas com a sequência MP-RAGE. A parcellação consistiu numa operação automatizada para cada sujeito, com o fim de obter regiões de interesse (ROIs) de giros em cada hemisfério. Tempo de computação por sujeito: 8 - 12 horas. Após verificar visualmente a qualidade da parcellação, selecionou-se as ROIs relevantes na parcellação, para uso como origens e alvos das tractografias, nos hemisférios direito e esquerdo: giro temporal superior (GST), giro temporal médio (GMT), e as áreas do lobo frontal inferior *pars opercularis* (PO) e *pars triangularis* (PT) (vide fig. 1)

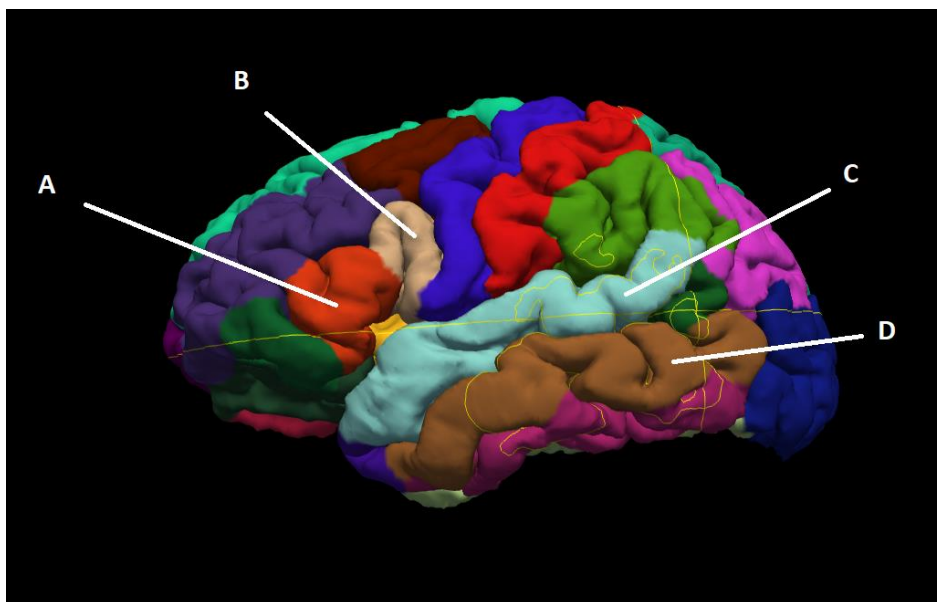


Figura 1 – Parcelação anatômica efetuada pelo programa FreeSurfer 6.0 nas imagens de RM de alta resolução ponderadas em T1 adquiridas com a sequência MP-RAGE. ROIs relevantes para a tractografia dos segmentos do FA: A – *pars triangularis*; B – *pars opercularis*; C – giro temporal superior; D – giro temporal médio.

As imagens por DTI foram processadas com uso da Oxford University's FMRIB Software Library (FSL; fmrib.ox.ac.uk/fsl), versão 6.0.0, numa plataforma Linux-based. O pré-processamento inclui a correção de distorções das correntes de Foucault (*eddy current*) e de artefactos de movimento, bem como a remoção de tecido extracerebral pela ferramenta de extração cerebral do FSL. Após confirmação visual da qualidade de imagem, prosseguiu-se o processamento dos dados com o BEDPOSTX (Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques - Crossing fibres- <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide#BEDPOSTX>). O BEDPOSTX utiliza amostragem Markov Chain Monte Carlo para construir distribuições nos parâmetros de difusão em cada voxel, criando os ficheiros necessários para executar a tractografia probabilística (tempo de execução de aproximadamente 18 horas por sujeito). De seguida, o PROBTRACKX2 (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide#PROBTRACKX_-_probabilistic_tracking_with_crossing_fibres) foi executado para traçar o FA deste modo:

separadamente para cada hemisfério, traçou-se desde as ROIs de substância branca ST ou MT (incluindo a área de Wernicke) até às áreas frontais PO e PT (incluindo a área de Broca). Usou-se ainda como ponto de referência uma ROI definida no plano coronal ao nível do sulco central (vide figura 2), e uma máscara de exclusão que excluía fibras que cruzassem para o hemisfério contralateral, a via da cápsula extrema e as fibras que se estendiam superiormente no lobo frontal superior (vide figura 3). Número de amostras de 5000. Tempo de computação de aproximadamente 16 horas por sujeito (4 tratos por cérebro).

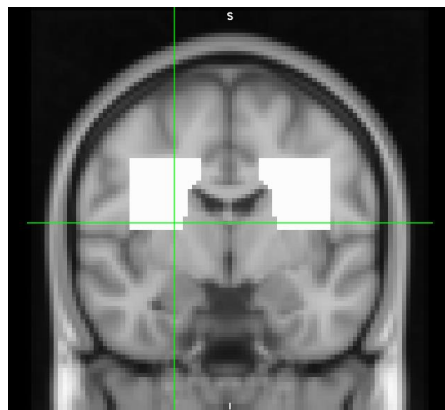


Figura 2 – ROI como ponto de referência (*waypoint*) para a tractografia dos segmentos do FA. O ponto foi definido no plano coronal ao nível do sulco central.

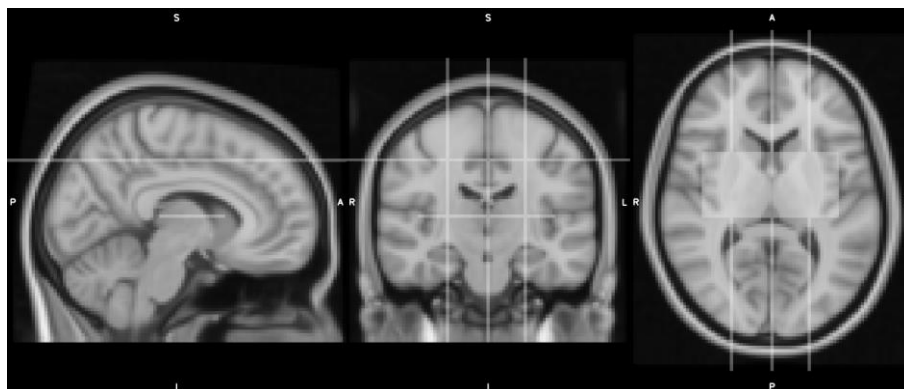


Figura 3 – Máscara de exclusão, para descartar fibras que cruzem para o hemisfério contralateral, a via da cápsula extrema e as fibras que se estendam superiormente no lobo frontal superior.

Os resultados da tractografia foram inspecionados visualmente para cada sujeito, e o FA traçado com êxito em todos os sujeitos em ambos os hemisférios (vide figuras 4 e 5). O output do PROBTRACKX2 inclui o número total de tratos (*streamlines*) gerados para cada componente do FA (ST, com origem no giro temporal superior, e MT, com origem no giro temporal médio), para posterior análise estatística da conectividade.

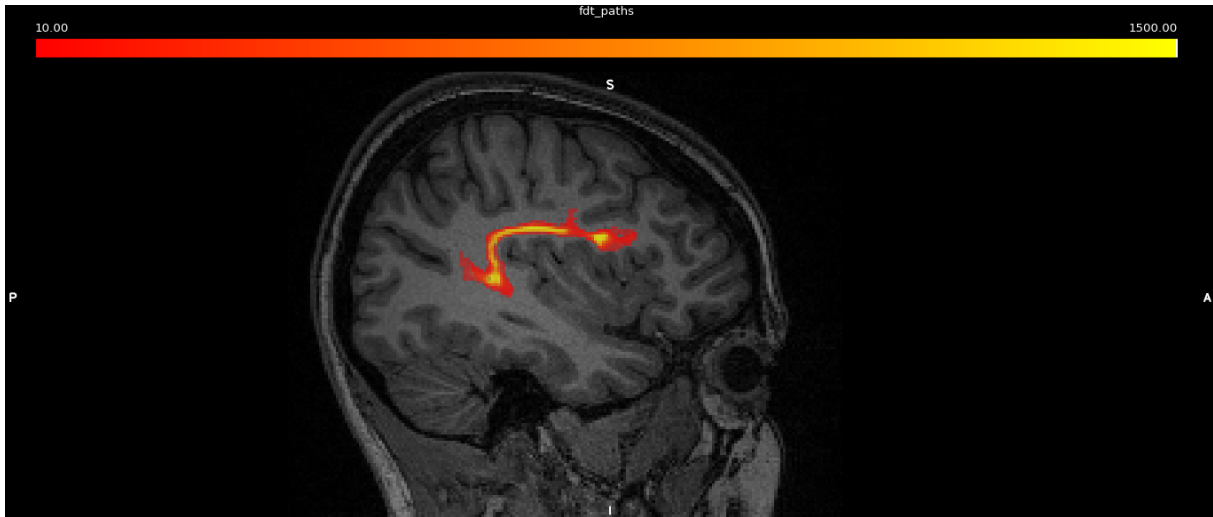


Figura 4 – Exemplo do resultado da tractografia probabilística do FA esquerdo, visto em duas dimensões num plano sagital.

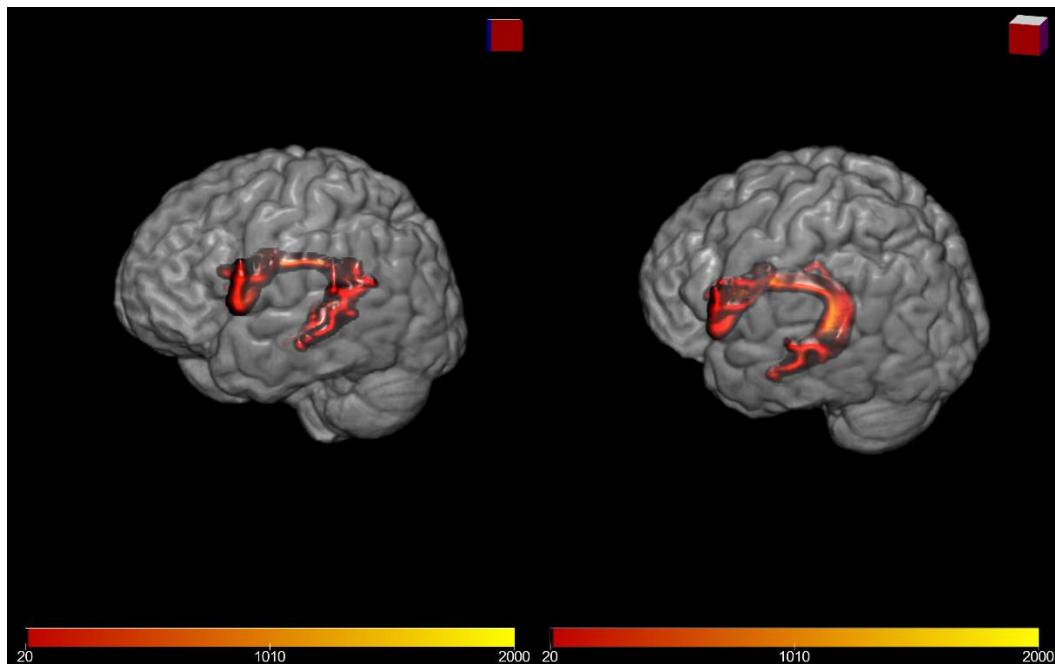


Figura 5 – Exemplo do resultado da tractografia probabilística do FA esquerdo, visto em três dimensões. À esquerda mostra-se o segmento ST (com origem no giro temporal superior) e à direita o segmento MT (com origem no giro temporal médio).

Análise estatística

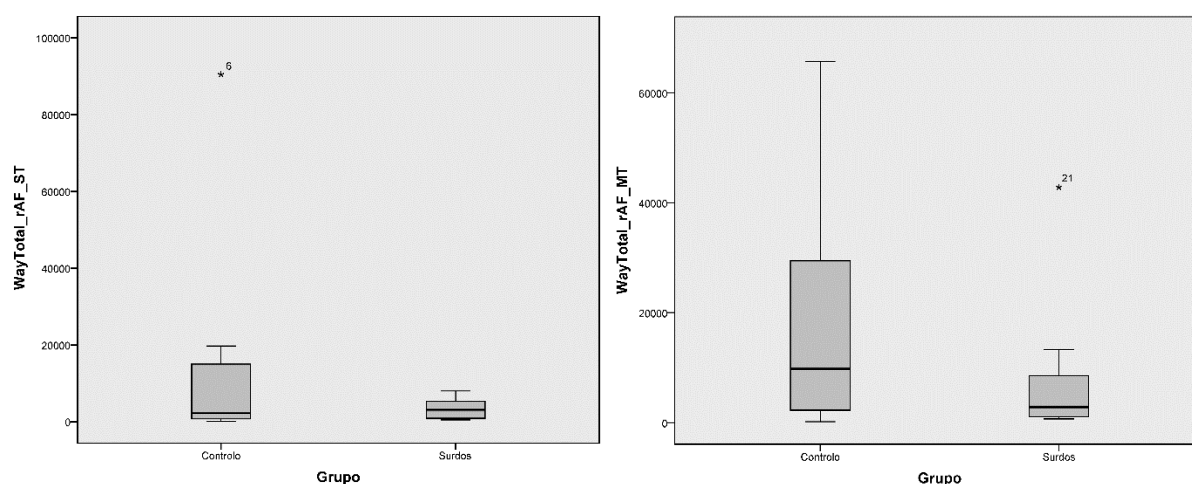
Pelo tamanho da amostra, assumiu-se a não normalidade das distribuições das variáveis contínuas, pelo que se usou testes estatísticos não paramétricos, com recurso ao programa SPSS Statistics v24.0. Realizou-se o teste U de Mann-Whitney para duas amostras independentes para avaliar diferenças no número total de *streamlines* de cada componente do FA entre os indivíduos surdos e controlos. Testaram-se ainda as diferenças devidas ao género, tempo de aquisição da LGP (precoce/tardio) e língua nativa (LP/LGP) com o teste de Mann-Whitney. Procurou-se correlação com a idade pelo coeficiente de correlação de Spearman. Para todos os testes mencionados, usou-se o logaritmo de base dez do número total de *streamlines* de cada componente do FA, para maior simplicidade de visualização de resultados. O índice de lateralidade (LI) foi calculado a partir da fórmula $\frac{(L-R)}{(L+R)}$, onde L corresponde ao número total de *streamlines* do FA esquerdo e R do FA direito, para uma caracterização ulterior da simetria do fascículo. De novo, testaram-se diferenças do LI entre os indivíduos surdos e controlos, bem como para o género, tempo de aquisição da LGP e língua nativa, pelo teste de Mann-Whitney. Procurou-se, por fim, correlação entre o LI e a idade pelo coeficiente de correlação de Spearman. Assumiu-se como nível de significância estatística um valor α de 0,05, reconhecendo-se como estatisticamente significantes os testes com valor $P < 0,05$.

RESULTADOS

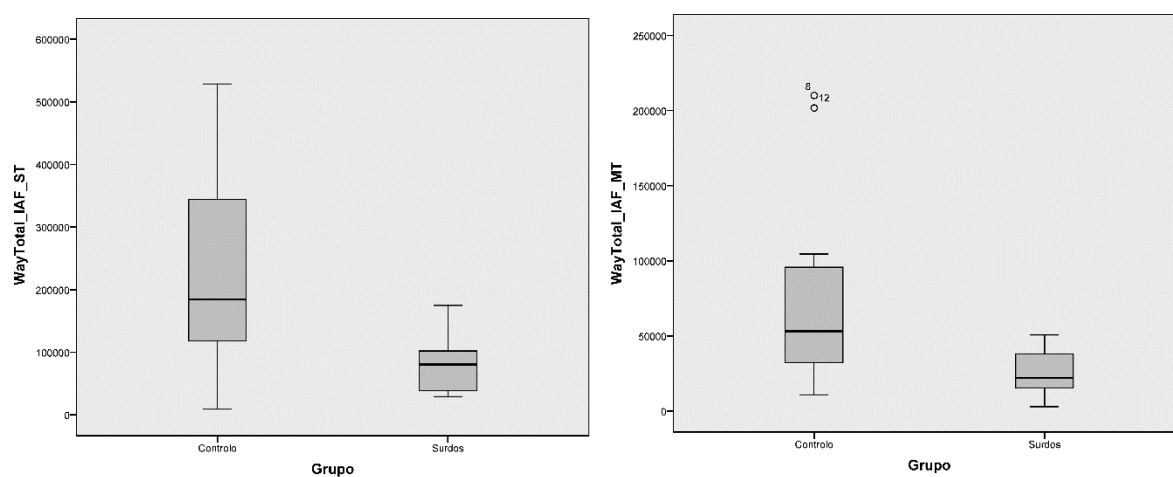
Simetria e índice de lateralização

A totalidade dos participantes ($n = 22$) apresentou *streamlines* do FA em ambos os hemisférios.

Na globalidade, evidenciou-se um maior número de *streamlines* no FA esquerdo em relação ao FA direito (*cf.* diagramas 1-4).



Diagramas 1 e 2 – Diagramas de extremos e quartis. O diagrama 1 (à esquerda) representa a distribuição do número de *streamlines* do segmento ST do FA direito (WayTotal_rAF_ST), com mediana de 2211.50 nos indivíduos-controlo, e mediana de 3076,50 nos indivíduos surdos. O diagrama 2 (à direita) representa a distribuição para o segmento MT do FA direito, com mediana de 9796.50 nos indivíduos-controlo, e mediana de 2837.00 nos indivíduos surdos.



Diagramas 3 e 4 – Diagramas de extremos e quartis. O diagrama 3 (à esquerda) representa a distribuição do número de *streamlines* do segmento ST do FA esquerdo (WayTotal_lAF_ST), com mediana de 184361.50 nos indivíduos-controlo, e mediana de 80559.50 nos indivíduos surdos. O diagrama 4 (à direita) representa a distribuição para o segmento MT do FA esquerdo, com mediana de 53035.50 nos indivíduos-controlo, e mediana de 21908.00 nos indivíduos surdos.

Observou-se um número significativamente menor de *streamlines* dos componentes ST e MT do FA esquerdo nos indivíduos surdos (n = 10; P < 0,05 para ambos os componentes esquerdos) em relação aos indivíduos-controlo (*cf.* tabela 2).

Teste U de amostras independentes de Mann-Whitney para as *streamlines* dos FA

	Controlos n = 12	Surdos n = 10	U	P
log_WayTotal_rAF_ST	11,67	11,30	58,000	0,923
log_WayTotal_rAF_MT	13,00	9,70	42,000	0,254
log_WayTotal_lAF_ST	14,75	7,60	21,000	0,009*
log_WayTotal_lAF_MT	14,33	8,10	26,000	0,025*

Tabela 2 – Análise não-paramétrica por teste U de amostras independentes de Mann-Whitney das *streamlines* dos segmentos dos FA. Estão representados os logaritmos do número total de *streamlines* (log_WayTotal) do segmento ST e MT do FA direito (rAF_ST e rAF_MT) e do FA esquerdo (lAF_ST e lAF_MT).

*valor estatisticamente significativo (P < 0,05)

Definindo-se uma lateralização simétrica do FA como um índice de lateralização de $-0,3 < LI < 0,3$, uma lateralização para a esquerda ($LI \geq 0,3$) do componente ST foi observada em todos os sujeitos (n = 22); já para o componente MT, 4 indivíduos apresentaram simetria (2 surdos e 2 controlos), com os restantes indivíduos a apresentarem lateralização para a esquerda (n = 18).

Comparando-se os indivíduos surdos com os controlos, não se observou diferença estatisticamente significativa nos índices de lateralização dos componentes ST e MT (P = 0,228 e P = 0,771, respetivamente para os componentes ST e MT) (*cf.* tabela 3).

Teste U de amostras independentes de Mann-Whitney para o LI do FA

	Controlos n = 12	Surdos n = 10	U	P
LI_AF_ST	13,08	9,60	41,000	0,228
LI_AF_MT	11,92	11,00	55,000	0,771

Tabela 3 – Análise não-paramétrica por teste U de amostras independentes de Mann-Whitney do índice de lateralidade (LI) dos segmentos ST e MT dos FA.

Diferenças relacionadas com o género e idade

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas no número de *streamlines* do FA em relação ao género ($P \geq 0,05$ para ambos os componentes do FA esquerdo e direito). O número de *streamlines* não se mostrou ainda significativamente correlacionável com a idade ($P \geq 0,05$ para ambos os componentes do FA esquerdo e direito).

Relativamente ao LI, não se observou diferença estatisticamente significativa em relação ao género ($P = 0,693$ para o componente ST; $P = 0,590$ para o componente MT). Também não se afigurou significativamente correlacionável com a idade ($R = 0,122$ e $P = 0,587$ para o componente ST; $R = 0,130$ e $P = 0,563$ para o componente MT).

Diferenças relacionadas com a língua nativa e aquisição da LGP

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas no número de *streamlines* do FA em relação à língua nativa nem em relação à aquisição precoce/tardia da LGP ($P \geq 0,05$ para ambos os componentes do FA esquerdo e direito). Também não se observaram diferenças estatisticamente significativas no LI em relação à língua nativa ($P = 1,000$ para o segmento ST; $P = 0,257$ para o segmento MT), nem em relação à aquisição precoce/tardia da LGP ($P = 0,548$ para o componente ST; $P = 0,310$ para o componente MT).

DISCUSSÃO

O principal objetivo do presente artigo prende-se com o estudo da estrutura e conectividade do FA, no que toca à sua simetria e lateralização, analisando estas características em indivíduos com surdez congénita pré-lingual, face a indivíduos-controlo, sem qualquer problema neurológico ou de audição.

Evidenciou-se, pela tractografia probabilística realizada, a possibilidade de uma clara divisão do FA nos segmentos ST e MT, com origem no giro temporal superior e giro temporal médio respetivamente, previstos e verificados por modelos prévios^{2,4,26}.

Como esperado, conseguiu traçar-se *streamlines* em ambos os hemisférios de todos os sujeitos, reconstruindo-se FA íntegros, mesmo nos indivíduos com surdez congénita pré-lingual. Um estudo de uma série de casos realizado por Poizner, Klima & Bellugi em 1988 forneceu, na altura, uma nova visão sobre a língua gestual, na medida em que indivíduos cuja língua nativa era a língua gestual americana e com lesões em regiões responsáveis pela linguagem no hemisfério esquerdo apresentavam afasia da língua gestual, ao contrário dos indivíduos com lesões no hemisfério direito.⁴⁶ Este achado tem sido confirmado e repetido^{47,48}, inferindo-se a existência de um substrato similar tanto para a língua falada como para a gestual.^{43,49} A presença de um FA esquerdo íntegro e com conexão entre as áreas temporais da linguagem às áreas frontais pode, assim, ser explicada em indivíduos com surdez congénita pré-lingual.

O resultado primário deste artigo passa pela evidência de uma menor conectividade dos segmentos ST e MT do FA esquerdo com a área de Broca nos indivíduos surdos, sugerido pelo menor número de *streamlines* nestas vias de associação. Este resultado vai a favor da redução de volume³⁸ evidenciada por Karns *et al.* nos segmentos oriundos do giro temporal superior em

adultos surdos congênitos, embora nesses exemplos a redução seja ainda mais notável no hemisfério direito, contrariamente aos resultados aqui explicitados. A redução de volume de substância branca no giro temporal superior do hemisfério esquerdo de adultos surdos congênitos⁴⁴ demonstrada por Emmorey *et al.* parece também ir de encontro ao resultado obtido no presente artigo. Não obstante, o facto de uma diferente língua nativa (LP ou LGP) e uma aquisição da LGP precoce ou tardia não interferirem na conectividade do FA pode sugerir diferentes funções desta via de associação para além do processamento fonológico⁵⁰ (que está preservado pela capacidade de linguagem dos indivíduos surdos).

A evidência obtida de as conexões com a área de Broca serem menores no hemisfério esquerdo na presença de surdez congénita pré-lingual poderá indicar uma menor utilização do FA desde o nascimento - parece haver uma menor mielinização a partir dos córtices auditivos, devido a menor *input* auditivo.⁴⁴ MacSweeney *et al.* demonstraram uma menor ativação das regiões temporais de processamento fonológico em indivíduos surdos com língua gestual nativa. Pôde inferir-se que, em indivíduos surdos que não recebam *input* auditivo, estas regiões possam ser recrutadas para processamento de outras modalidades de *input*⁵¹, podendo explicar as diferenças de conectividade demonstradas no presente artigo. Há evidência do papel do FSL/FA no processamento fonológico durante a percepção e produção do discurso; no entanto, não parece haver consenso na importância na etiologia da afasia de condução, processamento semântico ou sintático na produção e compreensão da linguagem, ou no processamento auditivo-espacial.⁶ Aditivamente, com cada vez mais artigos que sugerem que o FA não é a estrutura (unicamente) responsável pela repetição de fonemas¹²⁻¹⁴, torna-se claro a necessidade de posterior investigação para clarificar a real função do FA na linguagem.

Apesar da menor conectividade à esquerda, é confirmada a presença de assimetria inter-hemisférica do FA para o hemisfério esquerdo, tanto na maioria dos indivíduos controle, como na maioria dos indivíduos surdos, sendo essa assimetria mais evidente (e presente na totalidade dos sujeitos) no segmento ST. Este resultado vem de encontro à lateralização esperada do FA, tipicamente uma assimetria para o hemisfério esquerdo em indivíduos com audição normal²⁴⁻²⁸, sem que haja diferenças com o gênero e idade³³, resultado também obtido neste artigo.

Demonstrou-se ainda não haver diferença estatisticamente significativa na lateralização do FA em relação à língua nativa e a idade de aquisição de LGP ser precoce ou tardia, o que corrobora a semelhança entre línguas faladas e línguas gestuais, que partilham o mesmo substrato cerebral e a lateralização típica.⁴⁹ Um estudo conduzido por Sigut *et al.* demonstrou que indivíduos cuja língua nativa era a gestual evidenciaram uma lateralização funcional da linguagem para a esquerda, sendo mais intensa que indivíduos com audição normal, e que essa maior intensidade não se devia ao superior uso de articulação motora.⁵²

A suposição de a lateralização da linguagem para a esquerda poder derivar dos indivíduos analisados serem destros foi desmitificada por Corina *et al.*, ao demonstrar que a dominância manual direita não é causa imediata da dominância hemisférica esquerda para a língua gestual.⁵³

O modo como a aquisição de uma língua nativa nos indivíduos surdos congênitos pré-linguais pode contribuir para a lateralização do FA durante o seu desenvolvimento, não é, no entanto, conhecido. Há evidência de a assimetria do FA aumentar com a idade, em crianças saudáveis com idades entre 0,6 meses e 177 meses.²⁹ Surge a necessidade de explorar esta questão, nomeadamente de analisar a assimetria do FA nos surdos congênitos durante a fase pré-lingual, de modo a inferir se há algum efeito da aquisição da linguagem na sua lateralização.

A análise da conectividade do FA poderá auxiliar na terapêutica de doentes com surdez pré-lingual, além de permitir um aprofundamento do conhecimento da neurofisiologia da audição e da neuroplasticidade. Uma revisão realizada por Tarabichi *et al.* descreve uma correlação positiva entre várias características da tractografia de vias auditivas e os *outcomes* audiométricos após implantação coclear³⁶ - uma melhor descrição e compreensão das radiações auditivas e vias associadas à linguagem poderá contribuir para uma eficaz seleção dos candidatos a implantes cocleares. A plasticidade intermodal (*cross-modal plasticity*) ocorrida por aquisição de linguagem gestual, por exemplo, em crianças com surdez pré-lingual eleva-se como uma das causas de ausência de resposta terapêutica aos implantes cocleares.⁵⁴ A conectividade das vias auditivas e da linguagem ostenta, assim, importância prognóstica e decisora de adequação terapêutica em crianças com surdez pré-lingual.

O uso da DTI probabilística permitiu ultrapassar alguns erros que uma tractografia por algoritmo determinístico poderia causar, uma vez que representa, *in vivo*, uma densidade probabilística da verdadeira direção das fibras dos segmentos que se traçou.²¹ No entanto, continua a ser uma técnica operador-dependente, assentando em parte em interpretações qualitativas e subjetivas dos traçados realizados, podendo causar erros na avaliação da anatomia e conectividade da via traçada. A tractografia probabilística fornece um resultado mais quantitativo da conectividade, mas não deve ser esquecido que o que se denomina de *streamlines* e a conectividade que daí se extrapola não passam de probabilidades.⁵⁵

Procurou-se reduzir variáveis que pudessem interferir nos resultados deste artigo (por exemplo, a dominância manual dos sujeitos, ou o uso de aparelho auditivo), e demonstrou-se a ausência de diferenças da mediana da conectividade no que toca ao género e idade. Não obstante, o

tamanho da amostra é demasiado pequeno para se considerar uma distribuição baseada na normalidade da população, pelo que é necessária precaução na extrapolação destes resultados para a generalidade.

Conclusão

A DTI probabilística é uma boa técnica de investigação para análise da conectividade e lateralização do FA. Neste artigo, conseguiu traçar-se os segmentos ST e MT dos FA de todos os sujeitos, possibilitando a sua comparação entre indivíduos normais e indivíduos com surdez congénita pré-lingual. Inferiu-se uma menor conectividade do FA no hemisfério esquerdo dos indivíduos surdos, com manutenção da lateralização inter-hemisférica para a esquerda. A surdez congénita e a exposição a linguagem gestual parecem remodelar a conectividade do FA nestes indivíduos, sugerindo que esta via de associação assenta em funções diferentes que as classicamente associadas à repetição de fonemas. Há necessidade de investigação adicional no tema da surdez neurossensorial congénita pré-lingual, de modo a melhor compreender a conectividade das vias da linguagem e radiação auditiva e a plasticidade que ocorre por exposição a língua gestual. Uma maior compreensão das alterações anatomofisiológicas poderá tornar a DTI como uma modalidade diagnóstica neste tipo de doentes e, em última análise, permitirá uma maior adequação terapêutica no recurso a implantes cocleares.

AGRADECIMENTOS

Sem nenhuma ordem em concreto, agradeço,

... ao meu orientador Professor Doutor António Miguéis, pela possibilidade que me ofereceu de desenvolver um tema de trabalho muito interessante e pela prestabilidade demonstrada no desenvolvimento deste trabalho;

... ao meu coorientador Doutor Gil Cunha, por toda a atenção e paciência que teve em integrar-me no mundo da investigação e em especial da tractografia, bem como pelo auxílio e dedicação que prestou na execução do trabalho;

... ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, responsável pela colaboração do ICNAS com o Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa no projeto de investigação das alterações cerebrais na surdez precoce, no âmbito dos quais foi feita a recolha dos dados utilizados neste trabalho;

... à Beatriz, Hugo e Ricardo, por terem apoiado de perto todo este trabalho;

... aos restantes amigos e família que, de uma maneira ou de outra, me auxiliaram a levar este projeto em frente.

A todos, deixo os meus mais sinceros agradecimentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colom R, Karama S, Jung RE, Haier RJ. Human intelligence and brain networks. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(4):489-501.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21319494>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3181994>.
2. Jiménez-Peña MM, Gil-Robles S, Cano-Alonso R, et al. Essential Subcortical Tracts in Language and Reading. 3D-Tractography for Clinical Practice and Anatomic Correlation with Intraoperative Subcortical Electrostimulation. *Clin Neuroradiol.* 2017;27(1):81-89. doi:10.1007/s00062-015-0429-4.
3. Martino J, De Witt Hamer PC, Berger MS, et al. Analysis of the subcomponents and cortical terminations of the perisylvian superior longitudinal fasciculus: A fiber dissection and DTI tractography study. *Brain Struct Funct.* 2013;218(1):105-121. doi:10.1007/s00429-012-0386-5.
4. Yagmurlu K, Middlebrooks EH, Tanriover N, Rhoton AL. Fiber tracts of the dorsal language stream in the human brain. *J Neurosurg.* 2016;124(5):1396-1405. doi:10.3171/2015.5.JNS15455.
5. Sarubbo S, De Benedictis A, Merler S, et al. Towards a functional atlas of human white matter. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(8):3117-3136. doi:10.1002/hbm.22832.
6. Dick AS, Tremblay P. Beyond the arcuate fasciculus: Consensus and controversy in the connectional anatomy of language. *Brain.* 2012;135(12):3529-3550. doi:10.1093/brain/aws222.
7. Rilling JK, Glasser MF, Preuss TM, et al. The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nat Neurosci.* 2008;11(4):426-428. doi:10.1038/nn2072.
8. Wernicke DC. *Aphasische Syndromkomplexe.*; 1874.

9. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animal and man. *Brain*. 1965;88:237-294. doi:10.1007/978-94-010-2093-0_8.
10. Damasio H, Damasio AR. The anatomical basis of conduction aphasia. *Brain*. 1980;103:337-350.
11. Nichelli P. Consciousness and aphasia. In: *The Neurology of Consciousness*. ; 2009:352-359. doi:10.1016/B978-0-12-374168-4.00026-5.
12. Ardila A. A review of conduction aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(6):499-503. doi:10.1007/s11910-010-0142-2.
13. Shuren JE, Schefft BK, Yeh HS, Privitera MD, Cahill WT, Houston W. Repetition and the arcuate fasciculus. *J Neurol*. 1995;242(9):596-598. doi:10.1007/BF00868813.
14. Anderson JM, Gilmore R, Roper S, et al. Conduction aphasia and the arcuate fasciculus: A reexamination of the Wernicke-Geschwind model. *Brain Lang*. 1999;70(1):1-12. doi:10.1006/brln.1999.2135.
15. Hong JH, Kim SH, Ahn SH, Jang SH. The anatomical location of the arcuate fasciculus in the human brain: A diffusion tensor tractography study. *Brain Res Bull*. 2009;80(1-2):52-55. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.05.011.
16. Jang SH. Diffusion Tensor Imaging Studies on Arcuate Fasciculus in Stroke Patients: A Review. *Front Hum Neurosci*. 2013;7. doi:10.3389/fnhum.2013.00749.
17. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996;201(3):637-648. doi:10.1148/radiology.201.3.8939209.
18. Yamada K, Sakai K, Akazawa K, Yuen S, Nishimura T. MR Tractography: A Review of Its Clinical Applications. *Magn Reson Med Sci*. 2009;8(4):165-174. doi:10.2463/mrms.8.165.
19. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from

- diffusion-weighted images. *NMR Biomed.* 1995;8(7):333-344.
doi:10.1002/nbm.1940080707.
20. Garin-Muga A, Borro D. Review and challenges of brain analysis through DTI measurements. In: *Studies in Health Technology and Informatics*. Vol 207. ; 2014:27-36. doi:10.3233/978-1-61499-474-9-27.
 21. Behrens TEJ, Sotiropoulos SN, Jbabdi S. Chapter 19 - MR Diffusion Tractography. In: *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In Vivo Neuroanatomy: Second Edition*. ; 2013:429-451. doi:10.1016/B978-0-12-396460-1.00019-6.
 22. Pujol S, Wells W, Pierpaoli C, et al. The DTI Challenge: Toward Standardized Evaluation of Diffusion Tensor Imaging Tractography for Neurosurgery. *J Neuroimaging*. 2015;25(6):875-882. doi:10.1111/jon.12283.
 23. Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(1):37-48. doi:10.1038/nrn1009.
 24. Takaya S, Kuperberg GR, Liu H, Greve DN, Makris N, Stufflebeam SM. Asymmetric projections of the arcuate fasciculus to the temporal cortex underlie lateralized language function in the human brain. *Front Neuroanat*. 2015;9. doi:10.3389/fnana.2015.00119.
 25. Glasser MF, Rilling JK. DTI tractography of the human brain's language pathways. *Cereb Cortex*. 2008;18(11):2471-2482. doi:10.1093/cercor/bhn011.
 26. Fernández-Miranda JC, Wang Y, Pathak S, Stefaneau L, Verstynen T, Yeh FC. Asymmetry, connectivity, and segmentation of the arcuate fascicle in the human brain. *Brain Struct Funct*. 2015;220(3):1665-1680. doi:10.1007/s00429-014-0751-7.
 27. Silva G, Citterio A. Hemispheric asymmetries in dorsal language pathway white-matter tracts: A magnetic resonance imaging tractography and functional magnetic resonance imaging study. *Neuroradiol J*. 2017;30(5):470-476. doi:10.1177/1971400917720829.

28. Egger K, Yang S, Reisert M, et al. Tractography of Association Fibers Associated with Language Processing. *Clin Neuroradiol.* 2015;25:231-236. doi:10.1007/s00062-015-0447-2.
29. Son SM, Tak HJ, Kim JH. Developmental process of the arcuate fasciculus from infancy to adolescence: a diffusion tensor imaging study. 2016;11(6). doi:10.4103/1673-5374.184492.
30. Wilkinson M, Lim AR, Cohen AH, Galaburda AM, Takahashi E. Detection and growth pattern of arcuate fasciculus from newborn to adult. *Front Neurosci.* 2017;11(JUL). doi:10.3389/fnins.2017.00389.
31. Mohammad SA, Nashaat NH. Age-related changes of white matter association tracts in normal children throughout adulthood: a diffusion tensor tractography study. *Neuroradiology.* 2017;59(7):715-724. doi:10.1007/s00234-017-1858-3.
32. Dubois J, Poupon C, Thirion B, et al. Exploring the Early Organization and Maturation of Linguistic Pathways in the Human Infant Brain. *Cereb Cortex.* 2016;26(5):2283-2298. doi:10.1093/cercor/bhv082.
33. Lebel C, Beaulieu C. Lateralization of the arcuate fasciculus from childhood to adulthood and its relation to cognitive abilities in children. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(11):3563-3573. doi:10.1002/hbm.20779.
34. Wan CY, Marchina S, Norton A, Schlaug G. Atypical hemispheric asymmetry in the arcuate fasciculus of completely nonverbal children with autism. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1252(1):332-337. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06446.x.
35. Vandermosten M, Poelmans H, Sunaert S, Ghesquière P, Wouters J. White matter lateralization and interhemispheric coherence to auditory modulations in normal reading and dyslexic adults. *Neuropsychologia.* 2013;51(11):2087-2099. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.07.008.

36. Tarabichi O, Kozin ED, Kanumuri V V, et al. Diffusion Tensor Imaging of Central Auditory Pathways in Patients with Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review. *Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 2017. doi:10.1177/0194599817739838.
37. Miao W, Li J, Tang M, et al. Altered white matter integrity in adolescents with prelingual deafness: A high-resolution tract-based spatial statistics imaging study. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(6):1264-1270. doi:10.3174/ajnr.A3370.
38. Karns CM, Stevens C, Dow MW, Schorr EM, Neville HJ. Atypical white-matter microstructure in congenitally deaf adults: A region of interest and tractography study using diffusion-tensor imaging. *Hear Res*. 2017;343:72-82. doi:10.1016/j.heares.2016.07.008.
39. Amaral L, Ganho-Ávila A, Osório A, et al. Hemispheric asymmetries in subcortical visual and auditory relay structures in congenital deafness. *Eur J Neurosci*. 2016;44(6):2334-2339. doi:10.1111/ejn.13340.
40. Korver AMH, Smith RJH, Van Camp G, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3. doi:10.1038/nrdp.2016.94.
41. Bergeson TR, Houston DM, Miyamoto RT. Effects of congenital hearing loss and cochlear implantation on audiovisual speech perception in infants and children. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28(2):157-165. doi:10.3233/RNN-2010-0522.
42. Xia S, Song T, Che J, et al. Altered Brain Functional Activity in Infants with Congenital Bilateral Severe Sensorineural Hearing Loss: A Resting-State Functional MRI Study under Sedation. doi:10.1155/2017/8986362.
43. Campbell R, MacSweeney M, Waters D. Sign language and the brain: a review. *J Deaf Stud Deaf Educ*. 2008;13(1):3-20. doi:10.1093/deafed/enm035.
44. Emmorey K, Allen JS, Bruss J, Schenker N, Damasio H. A morphometric analysis of auditory brain regions in congenitally deaf adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

- 2003;100(17):10049-10054. doi:10.1073/pnas.1730169100.
45. Neville HJ, Bavelier D, Corina D, et al. Cerebral organization for language in deaf and hearing subjects: biological constraints and effects of experience. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(3):922-929. doi:10.1073/pnas.95.3.922.
 46. Bellugi U, Klima ES, Poizner H. Sign language and the brain. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1988;66:39-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2451852>.
 47. Atkinson J, Marshall J, Woll B, Thacker A. Testing comprehension abilities in users of British Sign Language following CVA. *Brain Lang*. 2005;94(2):233-248. doi:10.1016/j.bandl.2004.12.008.
 48. MacSweeney M, Capek CM, Campbell R, Woll B. The signing brain: the neurobiology of sign language. *Trends Cogn Sci*. 2008;12(11):432-440. doi:10.1016/j.tics.2008.07.010.
 49. Hickok G, Love-Geffen T, Klima ES. Role of the left hemisphere in sign language comprehension. *Brain Lang*. 2002;82(2):167-178. doi:10.1016/S0093-934X(02)00013-5.
 50. Shinoura N, Midorikawa A, Onodera T, et al. Damage to the left ventral, arcuate fasciculus and superior longitudinal fasciculus-related pathways induces deficits in object naming, phonological language function and writing, respectively. *Int J Neurosci*. 2013;123(7):494-502. doi:10.3109/00207454.2013.765420.
 51. Twomey T, Waters D, Price CJ, Evans S, MacSweeney M. How auditory experience differentially influences the function of left and right superior temporal cortices. *J Neurosci*. 2017;0846-17. doi:<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0846-17.2017>.
 52. Gutierrez-Sigut E, Daws R, Payne H, Blott J, Marshall C, MacSweeney M. Language lateralization of hearing native signers: A functional transcranial Doppler sonography (fTCD) study of speech and sign production. *Brain Lang*. 2015;151:23-34.

doi:10.1016/j.bandl.2015.10.006.

53. Corina DP, Jose-Robertson LS, Guillemin A, High J, Braun AR. Language Lateralization in a Bimanual Language. *J Cogn Neurosci*. 2003;15(5):718-730. doi:10.1162/jocn.2003.15.5.718.
54. Dong SL, Jae SL, Seung HO, et al. Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature*. 2001;409(6817):149. doi:10.1038/35051650.
55. Jbabdi S, Johansen-berg H. Tractography : Where Do We Go from Here? *Brain Connect*. 2011;1(3):169-183. doi:10.1089/brain.2011.0033.