

DETERMINACIÓN DE LAS ÁREAS DEL LENGUAJE EN EPILEPSIA REFRACTARIA FOCAL, A PARTIR DE TEST DE WADA CON PROTOCOLO CONVENCIONAL, SELECTIVO Y SUPRASELECTIVO.

Carlos Arturo González Acosta - Estudiante Maestría en Neuropsicología Clínica.

RESUMEN

En la epilepsia focal refractaria, la cirugía resectiva ofrece una alternativa para el control de las crisis. Sin embargo, existe el riesgo de deterioro del lenguaje cuando la zona epileptogénica involucra una región cortical elocuente. El test de Wada implica la inserción de un catéter a través de la arteria carótida interna y la inyección de un anestésico de acción corta, lo que resulta en pérdida transitoria de la función hemisférica. Si bien su especificidad es alta, su sensibilidad es reducida, a pesar de su limitada o nula resolución espacial. Adicionalmente, la acción generalizada del anestésico puede llevar a malas interpretaciones debido al paro cognitivo global, particularmente en pacientes con déficits de base. El objetivo de este reporte fue aportar el refinamiento de los protocolos selectivos y supraselectivos, así como su contribución para superar estas desventajas. El procedimiento se inició colocando un microcatéter en sitios de irrigación progresivamente más distales, según la técnica requerida, realizando gradualmente angiografía con medio de contraste. La perfusión tisular permitió la identificación del parénquima cerebral donde actuaría el anestésico. Luego de la inyección, se realizó la evaluación de los cambios neurocognitivos. Se realizó la caracterización de los patrones de lenguaje, delimitando zonas elocuentes indispensables y zonas elocuentes prescindibles, independientemente del estado cognitivo de los pacientes. Hubo concordancia entre los hallazgos y los resultados posquirúrgicos. El test selectivo y supraselectivo de Wada supera las desventajas del método convencional y resulta determinante en la planificación y toma de decisiones quirúrgicas.

Lista de abreviaturas: ERF: epilepsia refractaria focal. ACV: accidente cerebrovascular. ZE: zona epileptogénica. IL: índice de lateralización. RMN: resonancia magnética nuclear. RMf: resonancia magnética funcional.

INTRODUCCIÓN.

En la epilepsia refractaria focal (ERF), la resección del parénquima cerebral ofrece una ayuda potencial para el control de las crisis (1). Sin embargo, la cirugía resectiva en epilepsia puede presentar un riesgo de deterioro del lenguaje, en aquellos pacientes donde la zona epileptogénica (ZE) compromete su área de elocuencia (0.1). En consecuencia, la

valoración prequirúrgica, no solo del hemisferio dominante, sino también de los sectores específicos vinculados con el lenguaje, es imprescindible (2).

A pesar del advenimiento y refinamiento de las nuevas técnicas de neuroimagen, particularmente de la resonancia magnética funcional (fMRI) (3), el test de amital intracarotídeo o test de Wada, continúa siendo el estándar de oro para la lateralización del lenguaje (4, 4.1). Si bien la fMRI se destaca por su alta sensibilidad, en muchos casos el nivel de especificidad no es suficiente, por lo que se debe acudir al test de Wada como método confirmatorio (5,6).

El test de Wada es un método invasivo, el cual consiste en la introducción de un catéter a través de la arteria carótida interna, derecha o izquierda, e inyectar un anestésico de corta duración, lo cual genera un arresto temporal de la función del hemisferio ipsilateral (6). A pesar del evidente valor de la prueba, esta no carece de limitaciones y posibles efectos deletéreos (7). Por ejemplo, el resultado variable del tipo y dosis del anestésico (7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5), la interacción del anestésico con los medicamentos preexistentes, la dependencia de la cooperación del paciente y, por supuesto, el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), el cual se ha estimado entre el 0.6 y 1.2% (8,9).

Entre las limitaciones más significativas se destaca la carencia o ausencia de resolución espacial, lo que ha llevado a considerarlo más como un método de lateralización del lenguaje que como un medio para ubicarlo con precisión (referencias 9, 10, 11). Esta dificultad se complejiza aún más al tener en cuenta que, en el contexto de la epilepsia, la lateralización atípica del lenguaje se incrementa en comparación con sujetos neurotípicos (referencia 11.1). La representación bilateral o cruzada de las áreas vinculadas con el lenguaje contribuye a que los hallazgos clínicos durante la administración del anestésico sean confusos o de difícil interpretación (referencias 9, 12). Por otro lado, el impacto del anestésico en las estructuras corticales y subcorticales puede desencadenar un arresto cognitivo generalizado, especialmente en pacientes de edad avanzada o con compromiso intelectual preexistente (referencias 9, 13, 16).

La arteria cerebral media (ACM) se origina de la división del segmento supraclinoideo de la arteria carótida interna (ACI). Sin desconocer las posibles variantes anatómicas (14), la literatura clásica describe ramas centrales (lenticuloestriadas) y lobares (corticales). Las ramas lenticuloestriadas irrigan la cápsula interna y los núcleos de la base. Las ramas corticales irrigan la mayor parte de la superficie dorsolateral de los hemisferios cerebrales. M1 es la rama proximal de la ACM, la cual se bifurca en M2 superior e inferior, troncos que pueden ser simétricos o asimétricos. Generalmente, la división superior irriga el lóbulo frontal, mientras que la inferior irriga el temporal. El lóbulo parietal puede ser irrigado por cualquiera de los dos troncos, lo que subyace al grado de asimetría de la vascularización (15). En el test de Wada la inhibición funcional, producto de la acción transitoria del anestésico en el hemisferio cerebral afectado, determina, entre otras, la retracción motora, mnémica y de lenguaje (4, 4.1, 7, 8, 10, 11, 13). Por supuesto,

topográficamente, entre más generalizada sea la acción del fármaco, mayor es el impacto en términos de la funcionalidad del paciente (16).

La búsqueda de una metodología angiográfica y neurocognitiva que, por un lado, limite la acción generalizada del anestésico y, por el otro, posibilite la cualificación y cuantificación del arresto funcional de una zona cortical circunscrita, ya ha sido reportada (17). En el caso del lenguaje, además del protocolo convencional, aisladamente se han descrito métodos selectivos y supraselectivos para la identificación de las áreas vinculadas (16,18,19,20).

A continuación, presentamos una serie de casos de pacientes con diagnóstico de ERF (considerados candidatos a cirugía resectiva), en los que, tras someterse a una resonancia magnética funcional (fMRI) que evidenció una activación atípica del lenguaje, se les realizó el test de Wada. Exhibimos la evolución y los resultados obtenidos mediante el refinamiento de la técnica, abordando distintas perspectivas como la convencional, selectiva y supraselectiva. Además, analizamos la importancia, el impacto y los posibles efectos de estos hallazgos en relación con el tratamiento y la evolución del paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes.

Pacientes con diagnóstico de ERF sometidos a la prueba de Wada entre el 2020 y 2023 en la Clínica Imbanaco - Grupo Quirón Salud. Seleccionamos y categorizamos 5 pacientes (caso 1 al 5) en relación con la técnica utilizada: convencional, selectiva o supraselectiva. El caso 1 corresponde a un paciente al que se le realizó un abordaje convencional y selectivo, dada la imposibilidad de interpretación de los hallazgos con el método convencional. Los casos 2 al 5 fueron sometidos exclusivamente al método supraselectivo. 4 de los casos contaron con RMf previa. Tres de ellos fueron a fase 2, por lo que se implantaron con electrodos profundos (SEEG) y se les practicó mapeo cortical, lo que permitió evaluar de nuevo el lenguaje. Un paciente fue llevado a cirugía y tiene seguimiento postquirúrgico.

Resonancia magnética funcional.

Las imágenes por resonancia magnética (RMN), se llevaron a cabo en un resonador Siemens MAGNETOM Skyra 3T de la clínica Imbanaco. Además de las secuencias estructurales (T1, T2, FLAIR), se realizó la imagen de difusión (DWI) y el tensor de difusión (DTI) para la reconstrucción de los tractos. Los mapas de activación se hicieron a partir de la secuencia Bold (blood oxygenation level dependent) en respuesta a los paradigmas del lenguaje. En todos lo caso, por

solicitud del medico tratante, a los pacientes se les aplicó un medio de contraste (gadolinio), a razón de 0,1 gramos por kilogramo de peso.

Los neuropsicólogos de la institución diseñaron los paradigmas, los cuales comprendieron una tarea que exploraba predominantemente el lenguaje comprensivo, una el expresivo y una de tipo mixto (comprensión/expresivo). Se organizaron 6 bloques de 39 segundos cada uno; los bloques impares fueron de reposo y los pares de actividad. Todo el procesamiento de imágenes se llevó a cabo utilizando las herramientas de FSL (fMRIB Oxford UK). Posterior a la extracción del cerebro (remoción del escalpo, cráneo, meninges, etc), el estudio de las imágenes funcionales se realizó utilizando FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) versión 5.98, con un análisis estadístico basado en el modelo lineal general. El pre-procesamiento y procesamiento incluyo la corrección del movimiento, la corrección del tiempo de corte, el suavizado, el registro y la normalización de los datos.

La cuantificación del lenguaje se hizo específicamente de los clústeres activos en las regiones de interés, las cuales fueron visualizadas con FSLeys. Para el lenguaje aferente se analizó el giro temporal superior y medio, la transición temporoparietal y el lobulillo parietal inferior. Para el lenguaje eferente, el opérculo frontal y el giro triangular del giro frontal inferior. El índice de lateralización (IL) se halló aplicando la fórmula $(x - y) / (x + y)$, donde “x” corresponde al numero de vóxeles activos en el hemisferio izquierdo y “y” el numero de vóxeles activos en el hemisferio derecho. Con base en la literatura, se considero típicos cuando el índice era igual o superior a 0,2; atípico bilateral entre 0,19 y -0,19 y atípico derecho menor a -0,2. El análisis se realizó tanto diferencialmente para el lenguaje aferente y el eferente, como de manera global.

Mapeo cortical

El mapeo del lenguaje en la SEEG lo realizaron el neurólogo epileptólogo y el neuropsicólogo de la institución. Se establecieron los electrodos y contactos cercanos a las áreas elocuentes, con base en las zonas de activación observadas en la fMRI. El ancho del pulso osciló entre 200 y 500 microsegundos y el rango de frecuencia entre 20 y 50 Hz. El voltaje de estimulación de la corriente inicial fue de 1 mA y se incremento paulatinamente hasta 8 mA, a menos de que el paciente hiciera arresto del lenguaje o se generaran postdescargas que pudieran provocar una crisis. Conforme al protocolo preestablecido, se evaluó el seguimiento de instrucciones, la denominación, la lectura, la repetición y el habla espontanea.

Test de Wada.

Procedimiento Endovascular.

Todos los procedimientos fueron llevados a cabo por un equipo interdisciplinario compuesto por un neurocirujano especializado en epilepsia, un neurocirujano endovascular, un neurólogo epileptólogo, un radiólogo intervencionista, un neuropsicólogo y un anestesiólogo. De acuerdo con el protocolo preestablecido, el test se inició en el hemisferio afectado (con o sin lesión estructural) donde se había identificado la ZE. En algunos casos, después de la evaluación supraselectiva del hemisferio quirúrgico, se consideró pertinente realizar el test selectivo en el hemisferio contralateral, con el objetivo de evitar una exposición innecesaria al anestésico.

El procedimiento inicia con la asepsia y antisepsia de ambas áreas inguinales, colocando, guiado por visión ecográfica, un introductor 6F a través de la pared anterior de la arteria femoral común derecha. Se avanza catéter guía 6F tipo Berchman soportado en catéter Select y guía Terumo 0,35 y se posiciona en el tercio medio del segmento cervical de la arteria carótida interna. Se efectúa angiografía carotídea utilizando el medio de contraste Lopromida. Posteriormente se avanza microcateter 0,017 con curva de 45° soportado en microguía 0,014 y se posiciona a nivel del Segmento M1, proximal a la salida de las arterias lenticuloestriadas, para la técnica convencional. En la técnica selectiva se continua hasta el nivel del Segmento M1, posterior a la salida de las arterias lenticuloestriadas y, en la técnica supraselectiva, hasta el nivel de los segmentos M2 superior e inferior.

A través del microcateter, colocado en diferentes sitios de acuerdo con la técnica utilizada, se efectúa una angiografía con medio de contraste Lopromida y luego se aplican 10mg de Propofol diluidos hasta 10cc de solución salina a una velocidad de 1mg/seg según con lo estipulado en la literatura (7,2). La angiografía permite observar la zona del parénquima cerebral perfundida, donde va a actuar el Propofol. El Neuropsicólogo procede a la evaluación clínica de los cambios neurocognitivos. La valoración fue sincrónica con el inicio de la inyección del anestésico, contabilizando el tiempo, en segundos, hasta la emergencia del arresto motor (miembro superior y rostro), del habla y/o el lenguaje.

Valoración neurocognitiva.

La valoración neurocognitiva la realizó el neuropsicólogo del servicio de epilepsia. Se dio en tres momentos: inicialmente como línea de base, posteriormente tras la ubicación del microcatéter para la confirmación angiográfica de la zona de perfusión y, después de la inyectado de la dilución de propofol.

Los cambios motores se evaluaron de forma cualitativa, describiendo si había arresto del miembro superior contralateral, si se presentaba parálisis facial, parálisis de pares craneales bajos y, eventualmente, oftalmoplejia o defecto de campo visual. En cuanto al lenguaje, el protocolo establecido fue cuantitativo y analizó el lenguaje espontáneo (2 puntos), la denominación (6 puntos), el seguimiento de instrucciones (4 puntos), la repetición (3 puntos) y la lectura (2 puntos). En

total, la máxima puntuación fue de 17 puntos. En el caso del test supraselectivo, la valoración del lenguaje hizo por separado después de la confirmación angiográfica de la zona de irrigación posterior y anterior. La lateralización del lenguaje se determinó por la fórmula LQ - IAP: $(L - R) / (L + R) (m/n)$, donde “L” y “R” consistían en la puntuación lograda tras la inyección en el hemisferio izquierdo y derecho, respectivamente, “m” la mejor puntuación alcanzada por el paciente y “n” la máxima puntuación posible. El rango entre -0,4 y -1 se consideró como típico (de predominio izquierdo). Entre -0,39 y 1, atípico, siendo bilaterales si se daban entre -0,39 a 0,39, y derechas si estaban entre 0,4 y 1 (21).

Fusión y diseño de imágenes:

La creación de las piezas digitales consistió en una composición de imágenes obtenidas a partir de RMN, RMf y angiografías, utilizando el programa de diseño Procreate. Se emplearon las RMN como base, superponiendo cada fotograma desde las capas más profundas hasta la vista más superficial del cerebro. Este proceso de superposición permitió generar una representación tridimensional con un alto grado de detalle de las diferentes áreas cerebrales en toda su extensión.

Para resaltar la irrigación cerebral, se utilizó las secuencias contrastadas con gadolinio, aumentando dicho contraste a partir de la agudización de los tonos blancos y negros. Esta técnica permitió destacar la red vascular dentro del cerebro, proporcionando una mayor claridad visual y resaltando su relevancia en la composición general de las imágenes.

RESULTADOS

El test de Wada se realizó de forma segura en los 5 pacientes con diagnóstico de ERF y candidatos a cirugía resectiva. Todos los sujetos fueron de sexo masculino. Al momento del test, las edades oscilaron entre 10 y 55 años y el promedio fue de 22,8 años. 4 de los sujetos tenían preferencia manual derecha. El caso 1 estaba desescolarizado, dada la condición cognitiva e implicaciones propias de la enfermedad. El caso 2 era universitario y laboralmente activo. El caso 3 cursaba segundo grado de bachillerato, bajo modalidad inclusiva. El caso 4 había culminado la secundaria y el caso 5 terminó la primaria bajo modalidad regular. Los datos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.*Datos sociodemográficos*

Caso	Sexo	Edad	Dominancia manual	Escolaridad
1	M	19	Derecha	Desescolarizado
2	M	55	Derecha	Universitario
3	M	12	Derecha	Bachiller en curso
4	M	19	Derecha	Bachiller
5	M	10	Izquierda	Primaria

En los casos seleccionados, el promedio de edad de la aparición de la primera crisis fue de 16,6 años. El promedio de padecimiento de la enfermedad al momento de la prueba fue de 6,4 años. El número de fármacos utilizados para el control de los síntomas osciló entre 2 y 5. La media de la frecuencia ictal por año fue de 166,6. Dos casos tenían una semiología predominantemente motora con compromiso de la conciencia, un caso motor con compromiso de la conciencia, un caso no motor con compromiso de la conciencia a motor con compromiso de la conciencia y en un caso la crisis inicialmente era no motora sin compromiso de la conciencia y evolucionaba a motora con compromiso de la conciencia. La valoración por neuropsicología indicó que un paciente no tenía alteración cognitiva, uno tenía desempeño limítrofe, uno déficit cognitivo leve, uno moderado y uno severo (tabla 2).

Tabla 2*Datos clínicos*

Caso	Primera crisis	Tiempo de enfermedad	No. fármacos	Frecuencia/año	Semiología	Desempeño cognitivo
1	8 años	11 años	4	365	NMCC	DCS
2	48 años	7 años	2	48	NMCC	Sin déficit.
3	9 años	3 años	3	24	NMCC - MCC	DCM
4	15 años	4 años	5	60	MCC	DCL
5	3 años	7 años	3	365	NMSC - MCC	Limítrofe

NMCC, no motor con compromiso de la conciencia; MCC, motor con compromiso de la conciencia; MCC, no motor sin compromiso. DCL, déficit cognitivo leve; DCM, déficit cognitivo moderado; DCS, déficit cognitivo severo.

En 4 de los casos la resonancia magnética estructural halló cambios macroscópicos, afectando predominantemente la topografía del lóbulo temporal. Todos cuentan con videotelemetría (VEEG), 4 con tomografía por emisión de positrones (PET) y 2 con tomografía por emisión de fotón único (SPECT). La tabla 3 resume los datos imagenológicos, electrofisiológicos y metabólicos.

Tabla 3

Datos imagenológicos, electrofisiológicos y metabólicos

Caso	Lesión	Localización	VEEG	PET	SPECT
1	No	No	Temporal izquierdo	Bitemporal	No
2	Gliosis	Temporal derecho	Temporal derecho	Temporal derecho	No
3	MFDC	Temporal anterior izquierdo	Frontotemporal izquierda	Bitemporal, frontal (opercular) izquierdo	Frontal (opercular), insular, temporal izquierdo
4	MFDC	Temporal e insular izquierda	Frontotemporal y frontoparietal izquierda	Frontal mesial y frontotemporal izquierda	No
5	Gliosis	Temporoparietal izquierda	frontoparietal izquierda	No	Temporoparietal izquierda

MFDC, malformación del desarrollo cortical.

Todos los pacientes tenían RMf, excepto el caso 1, que no logró adaptarse a las demandas de la tarea, pese la retracción cognitiva. Frente a la cuantificación de la señal Bold en las regiones elocuentes, en los casos 2, 3 y 4, a pesar de presentar un IL global típico, se halló una activación importante del hemisferio quirúrgico. El caso 5 tuvo una organización atípica para el lenguaje aferente (de predominio derecho) y eferente (bilateral). Los datos se detallan en la tabla 4.

Tabla 4*Datos de la activación por RMf*

Caso	IL afereente	IL eferente	IL global	Lateralización afereente	Lateralización eferente	Lateralización global
2	0,70	0,75	0,71	Izquierda	izquierda	Izquierda
3	0,38	0,00	0,38	izquierda	Bilateral	Izquierda
4	0,39	-0,30	0,36	Izquierda	Derecho	Izquierda
5	-0,79	-0,09	-0,74	Derecha	Bilateral	Derecha

IL: índice de lateralización. Típico >0,2. Atípico: bilateral 0,19 - -0,19; derecha < -0,2

Los casos 3, 4 y 5 fueron a fase dos de diagnóstico (SEEG), por lo que después de la implantación y registro para definición de la ZE, se les realizó el mapeo cortical. El caso 3 presentó arresto del lenguaje al estimular los electrodos aledaños al cuadrante posterior y al giro frontal inferior izquierdo. El caso 4 ostentó retracción al estimular los electrodos posicionados sobre el giro frontal inferior izquierdo, pero no hubo cambios tras la estimulación del electrodo circunscrito al lobulillo parietal inferior ipsilateral. En el caso 3, la estimulación de los electrodos ubicados en áreas elocuentes, no produjeron afectación. Los datos se describen en la tabla 5.

Tabla 5*Mapeo cortical en la SEEG*

Caso	E/C	Hemisferio	Región	Respuesta clínica
3	O/6 -8	Izquierdo	CP	Arresto de la repetición y el seguimiento de instrucciones
	B	Izquierdo	OF	Arresto del lenguaje espontaneo
4	IA/4-8	Izquierdo	Of	Arresto del lenguaje espontanea, la repetición, denominación
	W/2-8	Izquierdo	LPI.	Sin arresto
5	W	Derecho	CP	Sin arresto

E/C, electrodo/contacto. CP, cuadrante posterior. OF, opérculo frontal LPI, lobulillo parietal inferior.

A continuación, se describen los casos seleccionados y los principales hallazgos en el test de Wada.

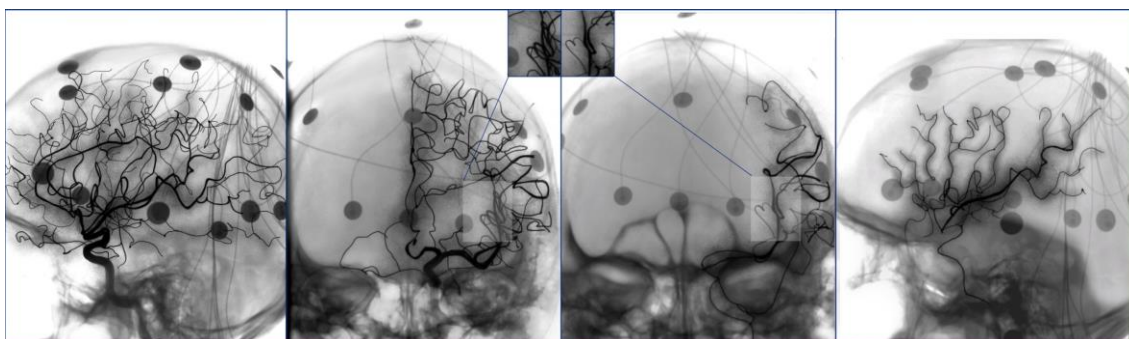
Caso 1.

Paciente masculino de 19 años, diestro y sin antecedentes académicos o laborales (ver Tabla 1). La primera crisis se manifestó a los 8 años, lo que implica un historial de 11 años con la enfermedad al momento de realizar el test de Wada. Bajo tratamiento con cuatro fármacos para el control de los síntomas: Valcote, Vigabatrin, Keppra y Lacosamida. Se registra una frecuencia promedio de una crisis por día, las cuales se caracterizan por ser no motoras, con compromiso de la conciencia (discognitivas). Desde neuropsicología se indica un retraso mental severo (tabla 2). No se observaron cambios macroscópicos en la resonancia magnética nuclear. La VEEG muestra actividad epileptiforme neocortical, temporal izquierdo. De acuerdo con el PET, hay hipometabolismo temporal, principalmente derecho. No se cuenta con RMf ni SPECT (tabla 3).

En el test de Wada se administró propofol con el protocolo convencional, ubicando el catéter en la arteria cerebral media derecha e izquierda, porción proximal de M1, previo a las ramas lenticuloestriadas (ver imagen 1A). En ambos casos el paciente ostentó arresto motor de miembro superior contralateral, parálisis facial central, afasia global y/o retracción cognitiva generalizada.

Dado que los datos no fueron interpretables, se consideró que uno de los hallazgos correspondía a un falso positivo. En junta interdisciplinaria se decidió un segundo tiempo, con la ubicación del microcatéter posterior a las ramas lenticuloestriadas, denominado por nuestro grupo como método selectivo (imagen 1B). El objetivo fue evitar el impacto de la acción del anestésico sobre la capsula interna y los núcleos de la base. Después de la recuperación completa del paciente, se realizó la inyección del propofol en ambos hemisferios. En el caso del hemisferio derecho, se mantuvo la retracción del lenguaje. En el hemisferio izquierdo, no se halló deterioro del lenguaje. Se concluyó lateralización atípica del lenguaje: derecha. IL: 0,88. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Imagen 1. A (método convencional) y 1B (método selectivo).



El recuadro superior de la imagen 1B ilustra la ausencia de contraste con Lopromida al realizar la angiografía con el método selectivo.

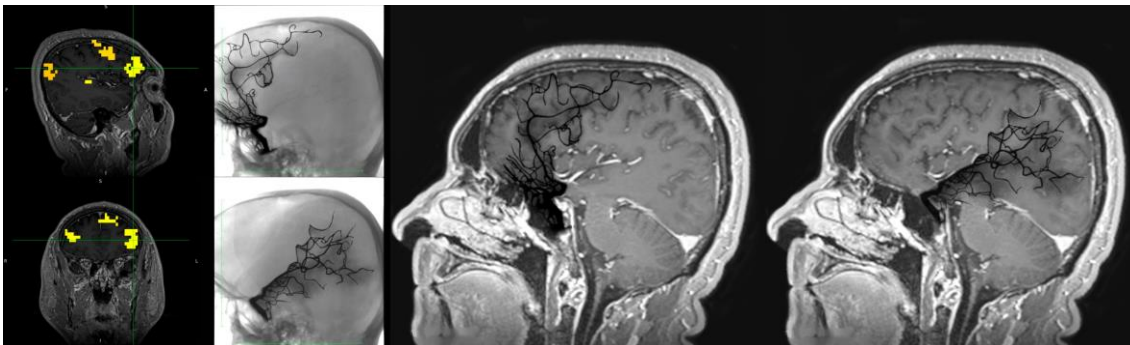
Caso 2

Paciente de sexo masculino, 55 años y diestro, con formación universitaria y actividad laboral vigente (ver Tabla 1). Experimentó su primera crisis a los 48 años. Bajo tratamiento farmacológico con Lamotrigina y Levetiracetam. Frecuencia ictal semanal, caracterizada por parestesia cefálica, deja-vu y progresión a crisis dialépticas o discognitivas. En los 7 años desde el inicio de la enfermedad, experimentó tres crisis motoras bilaterales. La evaluación neuropsicológica no detectó signos de arresto cognitivo (ver Tabla 2). Los estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) revelaron cambios malácicos en la región temporal derecha, mientras que la tomografía por emisión de positrones (PET) indicó alteraciones metabólicas en la corteza temporal derecha. La videoelectroencefalografía (VEEG) confirmó la presencia de epilepsia en la región temporal derecha (ver Tabla 3). Como antecedente relevante, el paciente sufrió un traumatismo craneoencefálico a los 20 años asociado a pérdida de conciencia.”

La fRM mostró una lateralización típica. El lenguaje aferente y eferente lateralizaron predominantemente hacia el hemisferio izquierdo, no obstante, la imagen mostró una activación importante del giro frontal inferior derecho (imagen 2A). IL del lenguaje aferente: IL 0,70. IL lenguaje eferente: IL 0,75. IL global 0,71.

Se realizó el test de Wada supraselectivo, observándose retracción del lenguaje tras la inyección del propofol en la rama superior e inferior de M2 del hemisferio izquierdo. El IL fue de -1, lo que correlaciona con lateralización típica del lenguaje (Ver imagen 2 y tabla 6).

Imagen 2. A. fMRI donde se muestra activación bilateral para el lenguaje eferente. B. Angiografía supraselectiva de M2 superior e inferior. C. Reconstrucción de la MRI y fusión con la angiografía supraselectiva.



Caso 3.

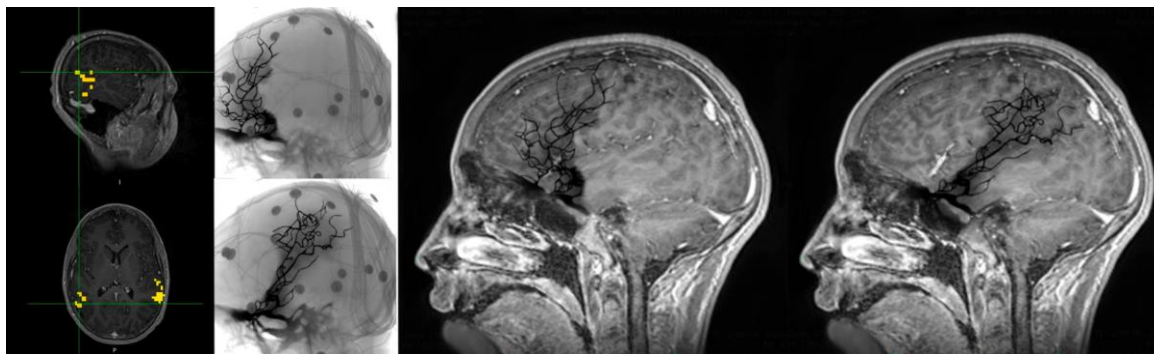
Paciente masculino de 12 años, diestro, con la primera crisis a los 9 años. Al momento del reporte cursa Sexto grado en un aula regular, con implementación de ajustes incluyentes (ver Tabla 1). Frecuencia ictal de dos crisis por mes, con tratamiento farmacológico que incluye Carbamazepina, Vigabatrin y Topiramato. La semiología de las crisis inicia con

malestar abdominal (aparente cólico), pasando por crisis dialépticas y automotoras, hasta llegar a crisis versivas izquierdas, tónicas bilaterales asimétricas y clónicas. Desde el punto de vista neuropsicológico, se reportó un déficit cognitivo moderado y un significativo deterioro conductual, manifestado por impulsividad, irritabilidad y agresividad (ver Tabla 2). Los estudios de RMN revelaron displasia cortical temporal anterior izquierda. La VEEG mostró descargas epileptiformes frontotemporales izquierdas. La PET - TC evidenció hipometabolismo bitemporal con predominio izquierdo e hipometabolismo en el opérculo frontal izquierdo. El SPECT indicó hipercaptación en el polo temporal, el limen insular y el opérculo frontal izquierdo (ver Tabla 3). En la fMRI, se observó una activación atípica del lenguaje, con una vinculación predominante del hemisferio izquierdo para el lenguaje aferente (0,38) y bilateral para el eferente (0,0). El índice lateralización global fue de 0,38 (ver Tabla 4).

El paciente fue a fase 2 de estudio, con implantación del electrodo O` aledaña al cuadrante posterior izquierdo y B` circundante al opérculo frontal y el limen insular. En mapeo cortical en la SEEG, se halló arresto del lenguaje aferente (seguimiento de instrucciones) al estimular los electros 6, 7 y 8 de O` y del lenguaje eferente (habla espontánea y repetición) al estimular los electrodos 1, 2 y 3 de B` (tabla 5).

Frente al test de Wada supraselectivo se encontró organización atípica del lenguaje: bilateral. IL: - 0,06 (ver tabla 6). La imagen 3 ilustra la fMRI y el test de Wada supraselectivo.

Imagen 3. A. fMRI donde se muestra activación bilateral para el lenguaje aferente. B. Angiografía supraselectiva de M2 superior e inferior. C. Reconstrucción de la MRI y fusión con la angiografía supraselectiva.



Caso 4.

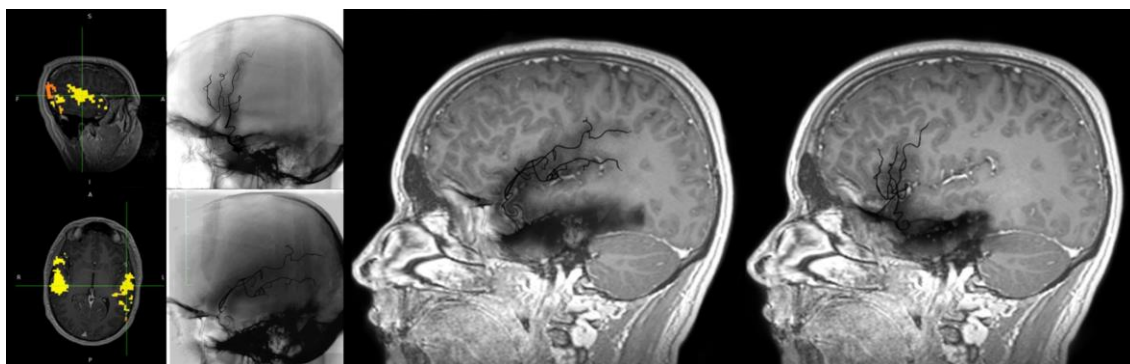
Paciente masculino de 19 años, diestro, que al momento del examen había completado la Secundaria y se preparaba para presentar el examen de admisión a una escuela de idiomas (ver Tabla 1). La primera crisis se presentó a los 15 años, con una frecuencia ictal de 5 crisis por mes. Para el control de los síntomas, se encontraba polimedicado con Brivaracetam, Lamotrigina, Clobazam y Lacosamida. Las crisis eran predominantemente motoras bilaterales. La evaluación

neuropsicológica reveló un déficit cognitivo leve (ver Tabla 2). En la resonancia magnética se observaron cambios en la configuración macroscópica del lóbulo temporal e insular izquierdo, sugestivos de una posible displasia cortical. La VEEG mostró actividad epileptiforme frontotemporal y frontoparietal izquierda. El estudio de PET reveló áreas de disfunción cortical en la región frontal mesial izquierda y frontoparietal izquierda (ver Tabla 3). La fIRM indicó una lateralización atípica, con predominio izquierdo para el lenguaje aferente (IL 0,39) y derecho para el eferente (-0,30). El índice de lateralización global fue de 0,36 (ver Tabla 4).

El paciente fue a SEEG y se le realizó el mapeo cortical correspondiente. Los electros W y IA` fueron localizados en sectores adyacentes al área del lenguaje aferente y eferente, respectivamente. En W no se halló arresto del lenguaje. En el electrodo IA`, contactos 1 al 5, el paciente presentó retracción del lenguaje espontaneo, la repetición y la denominación (tabla 5).

El test de Wada reveló una organización típica del lenguaje, con predominio izquierdo. La asimetría fue más pronunciada en el lenguaje aferente, con un índice de lateralización de -0,45 (ver Tabla 6). Considerando los datos proporcionados por la fMRI, la VEEG, el test de Wada y otros estudios paraclínicos, así como la funcionalidad y expectativas laborales del paciente, se descartó inicialmente la opción de cirugía resectiva. En una junta interdisciplinaria se planteó la necesidad de una intervención transitoria, no definitiva, mediante un método de modulación, específicamente a través de un estimulador del nervio vago (VNS). La Imagen 4 ilustra la fMRI y el test de Wada supraselectivo.

Imagen 4. A. fMRI donde se muestra activación bilateral para el lenguaje aferente. B. Angiografía supraselectiva de M2 superior e inferior. C. Reconstrucción de la MRI y fusión con la angiografía supraselectiva.



Caso 5.

Paciente masculino de 10 años, con preferencia manual izquierda, al momento del reporte en primer grado de bachillerato bajo modalidad regular (ver Tabla 1). La primera crisis se manifestó a los 3 años, con una frecuencia ictal diaria. La

semiología incluyó un inicio somatosensorial en el miembro superior derecho, seguido de manifestaciones dialépticas, sialorrea y crisis tónica bilateral. El tratamiento incluía Levetiracetam, Oxcarbazepina y Clobazam. Desde la perspectiva neuropsicológica, se indicó un coeficiente intelectual limítrofe (ver Tabla 2). Los estudios de RMN evidenciaron cambios malásicos en la región temporoparietooccipital izquierda. Como antecedente relevante, se reportó encefalopatía hipóxica perinatal, prematurez intermedia (34 semanas) y secuelas motoras, específicamente hemiparesia del hemicuerpo derecho. La VEEG indicó actividad frontoparietal izquierda, y el SPECT reveló un aumento en la captación en la región temporoparietal izquierda (ver Tabla 3).

RMf: lateralización atípica del lenguaje, aferente derecho (IL -0,79), eferente bilateral (IL -0,09). El IL global fue de -0,74 (tabla 4). En la SEEG los electrodos IA y W localizados sobre las áreas del lenguaje no derivaron arresto del lenguaje (tabla 5).

De acuerdo con el test de Wada supraselectivo (hemisferio izquierdo) y selectivo (hemisferio derecho), el paciente presentó lateralización atípica del lenguaje: derecho. En el caso del hemisferio izquierdo, la lesión química transitoria no derivó en arresto del lenguaje, con IL 1 (tabla 6). El paciente fue llevado a cirugía donde se reseco la parte del lóbulo temporal, parietal e insular. No hubo afectación del lenguaje.

Imagen 5. A. fMRI donde se muestra activación predominante para el hemisferio derecho (atípica). Note los cambios macroscópicos del hemisferio quirúrgico (izquierdo). B. Angiografía supraselectiva de M2 superior e inferior. C. Reconstrucción de la MRI y fusión con la angiografía supraselectiva.

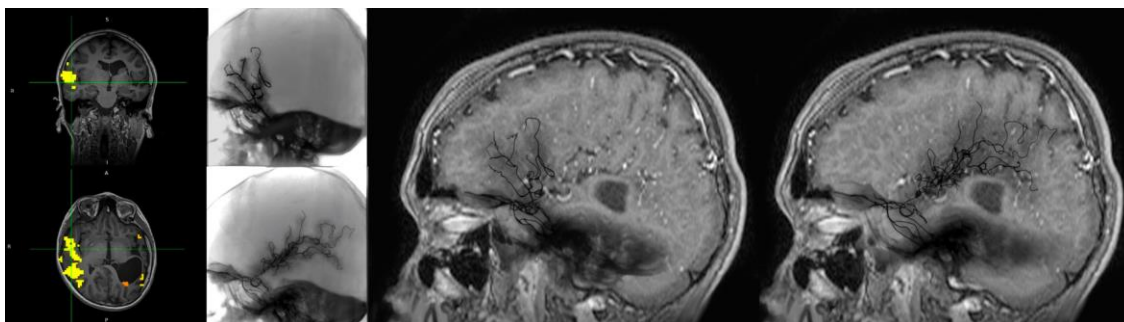


Tabla 6

Resultados test de Wada.

Caso	PAHI	PEHI	PAHD	PEHD	IL	Definición	IL	Definición	IL	Definición
						aferente		eferente		global

1	15	0	NA	NA	NA	NA	0,88	Atípica (derecho)
2	0	0	17	17	-1	Típica (izquierdo)	-1	Típica (izquierdo)
3	4	13	9	12	-0,2	Atípico (bilateral)	0,03	Atípico (bilateral)
4	3	13	17	17	-0,7	Típica (izquierdo)	-0,13	Atípico (bilateral)
5	17	17	0	1	1	Atípica (derecho)	1	Atípica (derecho)

PAHI: puntaje aferente hemisferio izquierdo. PEHI: puntaje eferente hemisferio izquierdo. PAHD: puntaje aferente hemisferio derecho. PEHD: puntaje eferente hemisferio derecho. LQ - IAP: $(L - R) / (L + R)$ (m/n). Rangos: -0,4 - -1,0 típico/izquierdo; -0,39 - 0,39 atípico/bilateral; 0,39 - 1 atípico/derecho. NA: No aplica.

Concordancia entre la RMf y el test de Wada

La concordancia entre el test de Wada y la RMf fue del 75% para el lenguaje aferente, del 50% para el eferente y del 75% para la lateralización global.

Hubo discordancia en el caso 3, donde el Wada mostró un IL bilateral del lenguaje aferente y el global, mientras que la RMf indicó dominancia del hemisferio izquierdo. Para el caso 4, el Wada halló una contribución bilateral del giro frontal inferior y la RMf predominancia de hemisferio derecho. En caso 5, no se observó arresto del lenguaje cuando se inyectó con el anestésico las regiones aledañas al área de broca derecha, a pesar de que la RMf se encontró activación concurrente de dicho sector (tabla 7).

Tabla 7. Comparativo de los resultados de la RMf y el test de Wada

Caso	Lateralización aferente RMf	Lateralización aferente Wada	Lateralización eferente RMf	Lateralización eferente Wada	Lateralización global RMf	Lateralización global Wada
------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	------------------------------	-------------------------------

1	NA	Derecho	NA	Derecho	NA	Derecho
2	izquierda	Izquierda	Izquierda	Izquierda	Izquierda	Izquierda
3	Izquierda	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Izquierda	Bilateral
4	Izquierda	Izquierdo	Derecha	Bilateral	Izquierda	Izquierdo
5	Derecha	Derecho	Bilateral	Derecho	Derecha	Derecha

DISCUSIÓN

La aplicación del test de Wada, convencional, selectivo y supraselectivo, se realizó de forma segura en el 100% de los casos. Esto es coincidente con lo reportado en la literatura, donde se indica una incidencia de ACV cercano al 1% (8,9). Es posible que el riesgo se reduzca en el caso de sujetos jóvenes, sin antecedentes vasculares de relevancia, tal como en los casos reportados en el presente estudio.

Respecto a los datos sociodemográficos, cuatro de los individuos tenían preferencia manual derecha. El caso 5 era zurdo, no obstante, vale la pena mencionar que la dominancia fue forzada, pese al arresto motor del hemisferio derecho, consecuencia de la noxa perinatal. Considerando lo reportado en la literatura, se esperaría que la mayoría de los pacientes tuviesen una lateralización típica del lenguaje, la cual es superior al 90% en sujetos diestros y neurotípicos (D0,1; D0,2; D0,3).

La edad es heterogénea, aunque predominan los sujetos jóvenes. A pesar de ello, proponemos que la capacidad del test de Wada, selectivo y supraselectivo, para determinar la lateralización y organización del lenguaje es pertinente también en pacientes de avanzada edad. Sugerimos que el límite etario inferior para la realización del examen es de 6 años, siempre y cuando la madurez cognitiva del niño permita la modulación conductual, particularmente durante la acción del anestésico. Para estimar el desarrollo cognitivo del infante resulta imprescindible una valoración exhaustiva por parte del equipo de neuropsicología. Otros grupos han usado efectivamente el test, incluso en niños de menor edad (D1). De igual modo, observamos que la aplicación del test de Wada, selectivo y supraselectivo, es apropiado, indistintamente de la trayectoria académica y laboral. Uno de los pacientes tenía formación universitaria y un historial laboral amplio. En el otro extremo, encontramos uno con escolarización nula, dado que la afectación intelectual le imposibilitó adaptarse a la escolarización regular.

Los datos clínicos también son heterogéneos, tanto para la edad de emergencia de las crisis, el tiempo de padecimiento de la enfermedad, la frecuencia ictal, el número de fármacos y la semiología de las crisis. Resaltamos que se incluyeron sujetos sin déficit cognitivo, así como con compromiso leve, moderado y severo. Al igual que en el caso de la edad y el historial académico-laboral, el test de Wada selectivo y supraselectivo se realizó efectivamente, indistintamente del desempeño intelectual.

En el caso del protocolo convencional, observamos una limitación en la interpretación de los hallazgos, específicamente en el paciente con deterioro cognitivo severo y trayectoria académico-laboral nula. Cuando se aplicó el anestésico en la porción proximal de M1, previo a las ramas lenticuloestriadas (imagen 1A), tanto del hemisferio izquierdo como derecho, presentó arresto motor, afasia global y/o retracción cognitiva generalizada. Nótese que no es posible establecer, diferencialmente, si la acción del anestésico deriva en una afasia mixta (aferente y eferente), o si el mutismo y la incapacidad para comprender y seguir órdenes obedece proceso confusional transitorio. Al aplicar el protocolo selectivo, es decir con la ubicación del microcatéter en M1 distal, posterior a las ramas lenticuloestriadas (imagen 1B), se logró determinar la lateralización del lenguaje.

De acuerdo con lo anterior, exponemos que la evolución del protocolo convencional al selectivo se fundamenta en el análisis del hecho que, la acción transitoria del anestésico en el brazo anterior de la capsula interna y los núcleos de la base, indistintamente de si se trata del hemisferio dominante, conlleva un arresto del componente cognitivo. A esto le subyace la disfunción generalizada de los circuitos cortico-estriado-talamocorticales. Desde esta perspectiva, se ha descrito que los núcleos de la base tienen un rol determinante en las funciones corticales emergentes, incluyendo el lenguaje, las praxis, la memoria operativa, el funcionamiento ejecutivo, etc (D1.2, D1.3, D2, D3). También se ha demostrado que las patologías que afectan el cuerpo estriado derivan en una retracción de dichos dominios (D4, D5, D6, D7).

Proponemos que, en el caso del protocolo convencional, la agudización de la retracción de las funciones corticales derivada de la acción del anestésico sobre los núcleos de la base está relacionada con la interacción de ciertos factores sociodemográficos y clínicos. A saber, la edad, la reserva cognitiva y el desempeño intelectual. De hecho, planteamos que el arresto podría equipararse a un estado confusional agudo, como consecuencias de un ACV que comprometa la irrigación del estriado. En este sentido, se ha descrito que la incidencia del estado confusional agudo después de un ataque vascular isquémico está correlacionada con la edad. También se ha indicado que el riesgo se incrementa hasta en ocho veces si la neuroimagen coincide con la afectación de los núcleos de la base (D8). Por otra parte, se ha documentado que los cambios involutivos del parénquima cerebral son un predictor de dicha incidencia (D9). En nuestro estudio, esto toma relevancia si se considera que la disminución volumétrica supratentorial es un rasgo esperado en pacientes epilépticos y con deterioro cognitivo (D10, D11). Concluimos que el protocolo convencional tiene la mayor

contraindicación en adultos mayores, con poca reserva y/o alteración cognitiva. Para estos casos sugerimos el uso del protocolo selectivo o supraselectivo

El protocolo supraselectivo resulta particularmente relevante cuando la RMf indica un patrón de distribución del lenguaje atípico bilateral o atípico cruzado. Este último caso, se da frente a una activación del lenguaje aferente y el eferente en distintos hemisferios (D12). En pacientes candidatos a cirugía de epilepsia, es de alta utilidad si la ZE compromete el cuadrante anterior o posterior, específicamente las áreas canónicas del lenguaje (área de Broca o área de Wernicke). En este contexto, el Wada supraselectivo puede dilucidar con precisión si la zona de activación y/o la ZE corresponde a regiones elocuentes indispensables o elocuentes prescindibles. Las cortezas elocuentes prescindibles atañen a sectores que, si bien participan en la tarea, su lesión quirúrgica no conlleva un detrimento del lenguaje, o este se da manera leve y transitoria (D13, D14, D15).

En nuestro estudio, cuatro de cinco pacientes tuvieron una lesión macroscópica, identificable con neuroimagen. Las lesiones se ubicaron en el cuadrante posterior, comprometiendo los lóbulos temporal, parietal e insular. Si bien en todos se logró caracterizar la lateralización y distribución del lenguaje, resultaría interesante analizar la efectividad del protocolo supraselectivo en lesiones del cuadrante anterior. De igual modo, salvo el caso 2, los pacientes presentaron la ZE en el hemisferio izquierdo. Para este sujeto, el test de Wada supraselectivo encontró una lateralización típica del lenguaje aferente y eferente. Esto indica que la activación del giro frontal inferior derecho evidenciada en la RMf, corresponde a una corteza elocuente prescindible.

En total, el 80% de los pacientes presentaron un patrón de distribución atípico, sea para el lenguaje aferente o eferente. El IL global indicó que el 40% tenían una lateralización típica (de predominio izquierdo), el 40% atípica fuerte (de predominio derecho) y el 20% atípica bilateral. Estos datos son coincidentes con la literatura. Si bien se ha descrito que en sujetos diestros y neurotípicos el hemisferio izquierdo es el dominante en aproximadamente en el 90% (D0,1; D0,2; D0,3), también se ha demostrado que la lateralización atípica se incrementa significativamente en el caso de la ERF, mas aun, cuando la ZE compromete el hemisferio dominante (D16 - D19).

La concordancia entre el test de Wada y la RMf para la lateralización del lenguaje fue del 75%. Este valor se acerca a lo reportado por algunas investigaciones (D20, D22, 21). Vale la pena considerar que el objetivo de este estudio fue mostrar el refinamiento de la técnica a partir de una serie de casos, no realizar un trabajo comparativo, por lo que la muestra resulta insuficiente. La divergencia de los hallazgos podría obedecer, entre otros, a que la RMf es un método basado en un modelo de función, mientras que el Wada responde a un modelo de lesión. De allí su importancia en para la cirugía resectiva o lesional en la ERF. Un paciente no contó con RMf, ya que no pudo adaptarse a las demandas exigidas por los paradigmas. Desde esta perspectiva, reiteramos que el test de Wada, particularmente el protocolo selectivo y

supraselectivo, constituyen un instrumento valioso para la determinación de la lateralización y organización del lenguaje en sujetos con afectación cognitiva.

Este estudio apoya la idea de que el uso del test de Wada puede ser determinante para la planificación y toma de decisiones quirúrgicas en la ERF. Además de ser un método confirmatorio, permite la identificación de falsos positivos arrojados en la RMf. El seguimiento postquirúrgico del caso 5, ilustra como la utilización del protocolo selectivo y supraselectivo aporta en la preservación funcional de los pacientes llevados a cirugía de epilepsia, disminuyendo significativamente su morbilidad.

CONCLUSIÓN.

El test de Wada convencional es un método muy específico, pero poco sensible, el cual puede arrojar falsos negativos, predominantemente en aquellos casos donde la edad, la poca reserva y/o la afectación cognitiva es un dato concurrente. Para estos casos, sugerimos el uso del protocolo selectivo y supraselectivo. Este último caso, resulta muy eficiente cuando la lesión y/o la ZE está circunscrita sobre los cuadrantes anterior y posterior, así como cuando la resonancia muestra una activación bilateral o cruzada de las áreas de Wernicke y Broca.

Planteamos que el Wada supraselectivo mejora la baja sensibilidad que ha caracterizado al Wada convencional. Esto, dado el refinamiento de la resolución espacial. De tal forma, podría constituir un instrumento, no sólo de lateralización, sino también de organización y distribución de los patrones del lenguaje, dada su eficiente resolución tanto temporal como espacial.

Este estudio constituye un acercamiento a la evolución de la técnica, por lo que es importante el aglutinamiento de datos que permitan realizar conjeturas cada vez mas concluyente.

REFERENCIAS

- Abou-Khalil, B. (2007). An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: The Wada test and newer noninvasive alternatives. In *Epilepsia* (Vol. 48, Issue 3, pp. 442–455). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01012.x>
- Aron, O., Jonas, J., Colnat-Coulbois, S., & Maillard, L. (2021). Language Mapping Using Stereo Electroencephalography: A Review and Expert Opinion. In *Frontiers in Human Neuroscience* (Vol. 15). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.619521>
- Bajammal, S., Babtain, F., Alqadi, K., Baesa, S., Kurdi, K., Madani, N., & Al Said, Y. (2020). The Optimal Dose of Amobarbital in the Wada Test for the Presurgical Evaluation of Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Clinical Neuropharmacology*, 43(6), 185–190. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000411>
- Benke, T., Köylü, B., Visani, P., Karner, E., Brenneis, C., Bartha, L., Trinka, E., Trieb, T., Felber, S., Bauer, G., Chemelli, A., & Willmes, K. (2006). Language lateralization in temporal lobe epilepsy: A comparison between fMRI and the Wada test. *Epilepsia*, 47(8), 1308–1319. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00549.x>
- Berl, M. M., Zimmaro, L. A., Khan, O. I., Dustin, I., Ritzl, E., Duke, E. S., Sepeta, L. N., Sato, S., Theodore, W. H., & Gaillard, W. D. (2014). Characterization of atypical language activation patterns in focal epilepsy. *Annals of Neurology*, 75(1), 33–42. <https://doi.org/10.1002/ana.24015>
- Braakman, H. M. H., Vaessen, M. J., Jansen, J. F. A., Debeij-van Hall, M. H. J. A., De Louw, A., Hofman, P. A. M., Vles, J. S. H., Aldenkamp, A. P., & Backes, W. H. (2014). Pediatric frontal lobe epilepsy: White matter abnormalities and cognitive impairment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(4), 252–262. <https://doi.org/10.1111/ane.12183>
- Braakman, H. M. H., Vaessen, M. J., Jansen, J. F. A., Debeij-van Hall, M. H. J. A., de Louw, A., Hofman, P. A. M., Vles, J. S. H., Aldenkamp, A. P., & Backes, W. H. (2015). Aetiology of cognitive impairment in children with frontal lobe epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(1), 17–29. <https://doi.org/10.1111/ane.12283>
- Brázdil, M., Zákopčan, J., Kuba, R., Fanfrdlová, Z., & Rektor, I. (2003). Atypical hemispheric language dominance in left temporal lobe epilepsy as a result of the reorganization of language functions. *Epilepsy and Behavior*, 4(4), 414–419. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(03\)00119-7](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(03)00119-7)
- Campbell, J. M., Kundu, B., Lee, J. N., Miranda, M., Arain, A., Taussky, P., Grandhi, R., & Rolston, J. D. (2023). Evaluating the concordance of functional MRI-based language lateralization and Wada testing in epilepsy patients: A single-center analysis. *Interventional Neuroradiology*, 29(5), 599–604. <https://doi.org/10.1177/15910199221121384>
- Chiu, A. H. Y., Bynevelt, M., Lawn, N., Lee, G., & Singh, T. P. (2015). Propofol as a substitute for amobarbital in Wada testing. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(11), 1830–1832. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.04.014>
- Copland, D. A., Brownsett, S., Iyer, K., & Angwin, A. J. (2021). Corticostriatal Regulation of Language Functions. In *Neuropsychology Review* (Vol. 31, Issue 3, pp. 472–494). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09481-9>
- Corina, D. P., Loudermilk, B. C., Detwiler, L., Martin, R. F., Brinkley, J. F., & Ojemann, G. (2010). Analysis of naming errors during cortical stimulation mapping: Implications for models of language representation. *Brain and Language*, 115(2), 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2010.04.001>
- Czyzycki, M., Glen, A., Slowik, A., Chrzan, R., & Dziedzic, T. (2021). Clinical utility of brain computed tomography in prediction of post-stroke delirium. *Journal of Neural Transmission*, 128(2), 207–213. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02294-9>
- Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Lohmann, H., Fleischer, H., Heindel, W., Ringelstein, E.

- B., & Henningsen, H. (2000). Assessment of Hemispheric Language Lateralization: A Comparison Between fMRI and fTCD. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 20(2), 263–268. <https://doi.org/10.1097/00004647-200002000-00006>
- Drane, D. L., & Pedersen, N. P. (2019). Knowledge of language function and underlying neural networks gained from focal seizures and epilepsy surgery. In *Brain and Language* (Vol. 189, pp. 20–33). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2018.12.007>
- Fleischmann, R., Andrasch, T., Warwas, S., Kunz, R., Gross, S., Witt, C., Ruhnau, J., Vogelgesang, A., Ulm, L., Mengel, A., & von Sarnowski, B. (2023). Predictors of post-stroke delirium incidence and duration: Results of a prospective observational study using high-frequency delirium screening. *International Journal of Stroke*, 18(3), 278–284. <https://doi.org/10.1177/17474930221109353>
- Fujii, M., Miyachi, S., Matsubara, N., Kinkori, T., Takebayashi, S., Izumi, T., Ohshima, T., Tsurumi, A., Hososhima, O., Wakabayashi, T., & Yoshida, J. (2011). Selective propofol injection into the M1 segment of the middle cerebral artery (MCA Wada Test) reduces adverse effects and enhances the reliability of the Wada test for determining speech dominance. In *World Neurosurgery* (Vol. 75, Issues 3–4, pp. 503–508). ElsevierInc. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.10.048>
- Giri, A., Andhale, A., Acharya, S., Singh, R. K., & Talwar, D. (2022). Seronegative Autoimmune Basal Ganglia Encephalitis Presenting as Acute Parkinsonism and Refractory Faciobrachial Seizures: A Case Report. *Cureus*, 14(1), e21351. <https://doi.org/https://doi.org/10.7759%2Fcureus.21351>
- Haag, A., Knake, S., Hamer, H. M., Boesebeck, F., Freitag, H., Schulz, R., Baum, P., Helmstaedter, C., Wellmer, J., Urbach, H., Hopp, P., Mayer, T., Hufnagel, A., Jokeit, H., Lerche, H., Uttner, I., Meencke, H. J., Meierkord, H., Pauli, E., ... Rosenow, F. (2008). The Wada test in Austrian, Dutch, German, and Swiss epilepsy centers from 2000 to 2005: a review of 1421 procedures. *Epilepsy and Behavior*, 13(1), 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.02.012>
- Halder, S., Juel, B. E., Nilsen, A. S., Raghavan, L. V., & Storm, J. F. (2021). Changes in measures of consciousness during anaesthesia of one hemisphere (Wada test). *NeuroImage*, 226. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117566>
- Hamberger, M. J. (2007). Cortical language mapping in epilepsy: A critical review. In *Neuropsychology Review* (Vol. 17, Issue 4, pp. 477–489). <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9046-6>
- Hay, L., Duffy, A. H. B., Gilbert, S. J., & Grealy, M. A. (2022). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) in design studies: methodological considerations, challenges, and recommendations. *Design Studies*, 78, 101078. <https://doi.org/10.1016/j.destud.2021.101078>
- Janecek, J. K., Winstanley, F. S., Sabsevitz, D. S., Raghavan, M., Mueller, W., Binder, J. R., & Swanson, S. J. (2013). Naming outcome after left or right temporal lobectomy in patients with bilateral language representation by Wada testing. *Epilepsy and Behavior*, 28(1), 95–98. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.04.006>
- Jobst, B. C., & Cascino, G. D. (2015). Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(3), 285–293. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17426>
- Johnstone, L. T., Karlsson, E. M., & Carey, D. P. (2021). Left-Handers Are Less Lateralized Than Right-Handers for Both Left and Right Hemispheric Functions. *Cerebral Cortex*, 31(8), 3780–3787. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab048>
- Kakinuma, K., Osawa, S.-I., Hosokawa, H., Oyafuso, M., Ota, S., Kobayashi, E., Kawakami, N., Ukishiro, K., Jin, K., Ishida, M., Sato, T., Sakamoto, M., Niizuma, K., Tominaga, T., Nakasato, N., & Suzuki, K. (2022). Determination of language areas in patients with epilepsy using the super-selective Wada test. *IBRO Neuroscience Reports*, 13, 156–163. <https://doi.org/10.1011/j.ibneur.2022.00.002>

- Kawabata, K., Watanabe, H., Bagarinao, E., Ohdake, R., Hara, K., Ogura, A., Masuda, M., Kato, T., Tsuboi, T., Maesawa, S., Katsuno, M., & Sobue, G. (2020). Cerebello-basal ganglia connectivity fingerprints related to motor/cognitive performance in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *80*, 21–27. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.09.005>
- Kundu, B., Rolston, J. D., & Grandhi, R. (2019). Mapping language dominance through the lens of the Wada test. *Neurosurgical Focus*, *47*(3). <https://doi.org/10.3171/2019.6.FOCUS19346>
- Labache, L., Mazoyer, B., Joliot, M., Crivello, F., Hesling, I., & Tzourio-Mazoyer, N. (2020). Typical and atypical language brain organization based on intrinsic connectivity and multitask functional asymmetries. *eLife*, *9*, 1–31. <https://doi.org/10.7554/eLife.58722>
- Loddenkemper, T., Möddel, G., Dinner, D. S., Kim, H., Schuele, S. U., Alexopoulos, A. V., Kotagal, P., & Lüders, H. O. (2009). Language assessment in Wada test: Comparison of methohexital and amobarbital. *Seizure*, *18*(9), 656–659. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.08.002>
- Loddenkemper, T., Morris, H. H., Lineweaver, T. T., & Kellinghaus, C. (2007). Repeated intracarotid amobarbital tests. *Epilepsia*, *48*(3), 553–558. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00982.x>
- Magee, J. A., Pender, N. P., Abrahams, S., Thornton, J., Delanty, N., & Fortune, G. M. (2012). A comparison of propofol and amobarbital for use in the Wada test. *Seizure*, *21*(5), 399–401. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.02.001>
- Matsuo, K., Yasui-Furukori, N., Shimoda, K., Kaji, Y., & Akiyama, K. (2023). Concordance of Lateralization Index for Brain Asymmetry Applied to Identify a Reliable Language Task. *Symmetry*, *15*(1). <https://doi.org/10.3390/sym15010193>
- Miró, J., Ripollés, P., López-Barroso, D., Vilà-Balló, A., Juncadella, M., De Diego-Balaguer, R., Marco-Pallares, J., Rodríguez-Fornells, A., & Falip, M. (2014). *Atypical language organization in temporal lobe epilepsy revealed by a passive semantic paradigm*. www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm
- Oh, Y. M., & Koh, E. J. (2009). Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: A comparison between volumetric analysis and the wada test. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, *45*(6), 329–335. <https://doi.org/10.3340/jkns.2009.45.6.329>
- Passarelli, V., Pinto, L. F., Jorge, C. L., Puglia, P., Adda, C. C., Wen, H. T., & Castro, L. H. (2014). The intracarotid etomidate Wada test: A 54-patient series. *Epilepsy and Behavior*, *39*, 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.08.028>
- Qadri, S., Dave, H., Das, R., & Alick-Lindstrom, S. (2021). Beyond the Wada: An updated approach to pre-surgical language and memory testing. *Epilepsy Research*, *174*(106673).
- Ries, M. L., Boop, F. A., Griebel, L., Zou, P., Phillips, N. S., Johnson, C., Williams, P., Helton, K. J., & Ogg, R. J. (2004). Functional MRI and Wada Determination of Language Lateralization: A Case of Crossed Dominance. In *Epilepsia* (Vol. 45, Issue 1).
- Rolinski, R., You, X., Gonzalez-Castillo, J., Norato, G., Reynolds, R. C., Inati, S. K., & Theodore, W. H. (2020). Language lateralization from task-based and resting state

- functional MRI in patients with epilepsy. *Human Brain Mapping*, 41(11), 3133–3146. <https://doi.org/10.1002/hbm.25003>
- Schevon, C. A., Carlson, C., Zaroff, C. M., Weiner, H. J., Doyle, W. K., Miles, D., Lajoie, J., Kuzniecky, R., Pacia, S., Vazquez, B., Luciano, D., Najjar, S., & Devinsky, O. (2007). Pediatric language mapping: Sensitivity of neurostimulation and Wada testing in epilepsy surgery. *Epilepsia*, 48(3), 539–545. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00962.x>
- Shapiro, M., Raz, E., Nossek, E., Chancellor, B., Ishida, K., & Nelson, P. K. (2020). Neuroanatomy of the middle cerebral artery: Implications for thrombectomy. In *Journal of NeuroInterventional Surgery* (Vol. 12, Issue 8, pp. 768–773). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-015782>
- Silveri, M. C. (2021). Contribution of the Cerebellum and the Basal Ganglia to Language Production: Speech, Word Fluency, and Sentence Construction—Evidence from Pathology. In *Cerebellum* (Vol. 20, Issue 2, pp. 282–294). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01207-6>
- Thibault, S., Py, R., Gervasi, A. M., Salemme, R., Koun, E., Lövdén, M., Boulenger, V., Roy, A. C., & Brozzoli, C. (2021). Tool use and language share syntactic processes and neural patterns in the basal ganglia. *Science*, 374(6569). <https://doi.org/10.1126/science.abe0874>
- Tso, W. W. Y., Hui, E. S. K., Lee, T. M. C., Liu, A. P. Y., Ip, P., Vardhanabhuti, V., Cheng, K. K. F., Fong, D. Y. T., Chang, D. H. F., Ho, F. K. W., Yip, K. M., Ku, D. T. L., Cheuk, D. K. L., Luk, C. W., Shing, M. K., Leung, L. K., Khong, P. L., & Chan, G. C. F. (2021). Brain Microstructural Changes Associated With Neurocognitive Outcome in Intracranial Germ Cell Tumor Survivors. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.573798>
- Wang, S., Van Der Haegen, L., Tao, L., & Cai, Q. (2019). Brain Functional Organization Associated with Language Lateralization. *Cerebral Cortex*, 29(10), 4312–4320. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy313>
- Wellmer, J., Weber, B., Urbach, H., Reul, J., Fernandez, G., & Elger, C. E. (2009). Cerebral lesions can impair fMRI-based language lateralization. *Epilepsia*, 50(10), 2213–2224. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02102.x>
- Yamashita, S., Saito, R., Osawa, S. I., Niizuma, K., Ukishiro, K., Kanamori, M., Kakinuma, K., Suzuki, K., & Tominaga, T. (2021). A super-selective wada test successfully detected an artery that supplied broca's area in a case of left frontal lobe glioblastoma: Technical case report. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 61(11), 661–666. <https://doi.org/10.2176/nmc.tn.2021-0054>
- Ye, B., Wei, D., & Pan, L. (2022). Montreal Cognitive Assessment of cognitive dysfunction after basal ganglia stroke. *Acta Neurologica Belgica*, 122(4), 881–884. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01967-4>
- Yen, D. J., Lirng, J. F., Shih, Y. H., Shan, I. K., Su, T. P., Chen, C., Yu, H. Y., & Yiu, C. H. (2006). Selective posterior cerebral artery amobarbital test in patients with temporal lobe epilepsy for surgical treatment. *Seizure*, 15(2), 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.12.001>

