

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
«ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ»**

На правах рукописи

Большина Татьяна Александровна

**НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ ЯЗЫКА
В МОЗГЕ**

Резюме

диссертации на соискание ученой степени кандидата филологических наук

Специальность (5.9.8) “Теоретическая, прикладная и сравнительно-
сопоставительная лингвистика”

Научный руководитель:
Доктор филологических наук
Драгой Ольга Викторовна

Москва, 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

Публикации

На защиту выносятся перечисленные ниже **три** статьи. В первой из них Т.А. Большина является первым / главным автором и автором-корреспондентом, в других статьях автор диссертации является вторым автором.

1. **Bolgina T.**, Somashekarappa M., Cappa S. F., Cherkasova Z., Feurra M., Malyutina S., Sapuntsova A., Shtyrov Y., Dragoy O. Repetitive transcranial magnetic stimulation modulates action naming over the left but not right inferior frontal gyrus // *Brain Structure and Function*. 2022. Vol. 227. No. 8. P. 2797-2808.
2. Karpychev V., **Bolgina T.**, Malyutina S., Zinchenko V., Ushakov V., Ignatyev G., Dragoy O. Greater volumes of a callosal sub-region terminating in posterior language-related areas predict a stronger degree of language lateralization: A tractography study // *Plos One*. 2022. Vol. 17. No. 12. Article e0276721.
3. Karpychev V., **Bolgina T.**, Malyutina S., Zinchenko V., Ushakov V., Ignatyev G., Dragoy O. No Association Between Structural Properties of Corpus Callosum and Handedness: Evidence from the Constrained Spherical Deconvolution Approach // *The Russian Journal of Cognitive Science*. 2020. Vol. 7. No. 3. P. 68-77.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования были представлены на шести международных конференциях:

1. European Workshop on Cognitive Neuropsychology (22-27 Января 2023, Брессаноне, Италия). Постерный доклад: Lateralization of action naming in the IFG: a TMS study. (Латерализация речевой функции на уровне называния действий в левой нижней лобной извилине: ТМС исследование)
2. VIII Студенческая конференция СКИЛ (22-23 Октября 2022, Москва, Россия). Устный доклад: И все-таки слева: эффект транскраниальной магнитной стимуляции левой нижней лобной извилины при назывании действий.

3. Международный конгресс по когнитивной лингвистике (7-9 Ноября, 2022, Москва Россия). Устный доклад: Транскраниальная магнитная стимуляция левой, но не правой нижней лобной извилины модулирует называние действий несмотря на индивидуальную латерализацию языка.
4. 46th Annual conference Psychology and Brain (2-4 Июня, 2021, онлайн). Устный доклад: The association of handedness with language lateralization measured by a sentence completion fMRI paradigm in healthy participants. (Связь мануальной асимметрии и функциональной латерализации речи на основе фМРТ парадигмы завершения предложений в здоровой популяции).
5. Society for the Neurobiology of Language Annual Meeting (5-8 Октября, 2021, онлайн). Устный доклад: Transcranial magnetic stimulation over the IFG facilitates action naming, but is modulated by language lateralization and handedness. (Транскраниальная магнитная стимуляция левой нижней лобной извилины улучшает точность называния действий, но модулируется функциональной латерализацией речи и мануальной асимметрией).
6. Четвертая конференция “Когнитивная наука в Москве: новые исследования” (15 июня, 2017, Москва, Россия). Постерный доклад: Связь объема мозолистого тела с латерализацией речи в мозге.

Введение

Язык и связанная с ним речевая деятельность характеризуются сложной организацией в головном мозге. Исследование посвящено вопросу латерализации речевой функции, то есть ее функциональном распределении между левым и правым полушариями мозга с учетом индивидуальных нейроанатомических особенностей неврологически здоровых левшей, правшей и амбидекстров. В русскоязычном тексте диссертации автор использовал отечественную терминологию при упоминании речевой функции, которая в отличие от англоязычной традиции включает в себя не только языковую обработку, но и артикуляцию. При этом автор придерживается позиции, что язык – это абстрактная система знаков, языковая способность; языковая обработка – это способность к использованию языка как системы, а речь – это произношение и артикуляция. В работе показано, что, несмотря на направление и степень индивидуальной мануальной асимметрии участников, только нижняя лобная извилина левого полушария критически вовлечена в речевую обработку на уровне порождения слов. Кроме того, оценка связи метрик сегментов мозолистого тела и степени латерализации речевой функции подтвердила, что в соответствии с тормозящей моделью больший объем одного из сегментов мозолистого тела предсказывал более сильную степень латерализации речевой функции в задних теменно-височно-затылочных областях мозга. Наконец, исследование не выявило значимой связи между метриками мозолистого тела и степенью мануальной асимметрии участников как одного из часто обсуждаемых коррелятов латерализации речевой функции.

В диссертацию включены статьи, посвященные изучению латерализации речевой функции и оценке функционального вклада нейроанатомических коррелятов речи. Первая статья посвящена уточнению роли правого полушария в процессе порождения речи на уровне называния слов в репрезентативной и сбалансированной группе участников с различной степенью мануальной асимметрии. Вторая статья описывает связь латерализации речевой функции и структурных характеристик волокон белого вещества в сегментах мозолистого тела в той же когорте участников. В третьей статье отдельно оценивается связь структурных характеристик волокон мозолистого тела и мануальной асимметрии. Совмещение нескольких нейровизуализационных и нейростимуляционного методов позволяют комплексно изучить феномен латерализации речи и продвинуться в понимании фундаментальных принципов нейробиологии речевой функции.

Изучение латерализации речевой функции важно и актуально для развития научных знаний об устройстве и функционировании языка, сознания, процессах коммуникации, процессах восприятия и мышления. Кроме того, исследования латерализации позволяют

больше понять о строении и функционировании здорового мозга и при патологиях, поскольку известно, что при некоторых расстройствах развития нервной системы, речевых дефицитах наблюдается атипичная правополушарная латерализация речи (Fakhri et al., 2013): при заикании (Fox et al., 2000), дислексии (Xu et al., 2015), аутистическом спектре (Lindell & Hudry, 2013), а также позволяют понять процессы восстановления речи после афазии (Ansaldi et al., 2004; Olulade et al., 2020; Ries et al., 2016). На данный момент остается много вопросов касательно атипичной организации речевой функции в мозге, часто встречающейся у пациентов с патологией мозга, пластичности мозга и возможной функциональной реорганизации, вызванной патологией или особенностями индивидуального развития. Наконец, понимание латерализации речевой функции в каждом индивидуальном случае остро необходимо в клинической практике во время нейрохирургических операций, где стоит вопрос о сохранении областей мозга, вовлеченных в процессы понимания и порождения речи.

На данный момент в связи с латерализацией речевой функции в мозге обсуждается ряд факторов, таких как мануальная асимметрия, генетическая предрасположенность к левшеству, анатомия белого и серого вещества мозга, скорость созревания полушарий при здоровом развитии и изменение мозговых процессов в результате патологии. Согласно данным исследований функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), речевая функция реализуется преимущественно в левом полушарии у 90–95% правшей и примерно у 70–85% левшей (Bradshaw et al., 2017; Price, 2012). Было также показано, что у некоторых людей, с большей вероятностью у неправшей, речь организована в мозге билатерально или преимущественно в правом полушарии (Bradshaw et al., 2017; Carey & Johnstone, 2014; Packheiser et al., 2020). Более того, о вкладе правого полушария в речевую обработку здоровых людей независимо от их фенотипической руки свидетельствуют данные фМРТ картирования речевой функции в мозге (Szafarski et al., 2001). Остается неясным, являются ли паттерны активности правого полушария критичными для речи, что весьма актуально для клинического предоперационного картирования. Имеющиеся современные данные противоречивы. Таким образом, при индивидуальной вариативности латерализации речевой функции стоит острая задача надежного определения нейронного субстрата, критичного для речи, в предоперационном картировании. Однако метод фМРТ как один из наиболее широко используемых неинвазивных нейровизуализационных методов для картирования речи и измерения ее латерализации не позволяет каузально оценить критичность активации зон во время выполнения речевого задания (Lehtinen et al., 2018). Для подобной оценки необходим метод транскраниальной магнитной стимуляции

(ТМС) мозга. В первой главе описаны результаты фМРТ и последующего ТМС исследований на одной когорте испытуемых для уточнения роли правого полушария в речевой обработке.

Говоря о факторах латерализации речевой функции, ее традиционно ассоциируют с индивидуальной фенотипической рукостью: при более высокой степени левосторонней мануальной асимметрии увеличивается вероятность билатеральной или правополушарной организации речевой функции (Knecht et al., 2000; Szaflarski et al., 2001). Однако случаи перекрестной афазии, данные нейровизуализации, нейростимуляции и поведенческих исследований у неврологически здоровых взрослых показали, что связь между функциональной репрезентацией речевой функции в мозге и фенотипической рукостью неоднозначна (Bruckert et al., 2021; Mazoyer et al., 2014). Кроме того, согласно недавним генетическим исследованиям, фенотипическая рукость и латерализация речевой функции частично контролируются одинаковым набором генов и частично – уникальным (Packheiser et al., 2020). Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о многофакторной природе латерализации речи.

Среди нейроанатомических коррелятов латерализации речи активно обсуждаются структурные характеристики мозолистого тела (МТ) – комиссурального проводящего пути, соединяющего левое и правое полушария (Gazzaniga, 2000; Josse et al., 2008; Hinkley et al., 2016). Предыдущие попытки исследовать связь между метриками МТ и латерализацией речи использовали структурную МРТ и измеряли на ее основе мидсаггитальную площадь МТ. На сегодняшний день более актуальными являются методы диффузионной МРТ для трактографии белого вещества мозга на основе тензорной модели (дтМРТ) и метода ограниченной сферической деконволюции (ОСД), которые позволяют более точно реконструировать и количественно оценить объемы и микроструктурные свойства трактов белого вещества. Во второй главе описано исследование, в фокусе которого – связь латерализации речи с метриками МТ, реконструированного методами трактографии дтМРТ и ОСД.

С другой стороны, до сих пор остаются неясными нейроанатомические корреляты мануальной асимметрии (Ocklenburg et al., 2020) – фактора, часто обсуждаемого в связи с латерализацией речевой функции. Было предложено, что мануальная асимметрия также может быть связана с метриками МТ (Budisavljevic, Castiello & Begliomini, 2020). Третья глава описывает результаты исследования, направленного на изучение этой связи в той же когорте испытуемых, что и в главах 1, 2.

Таким образом, **целью** диссертации было уточнить индивидуальную латерализацию речевой функции в мозге здоровых взрослых людей с разной степенью и направленностью мануальной асимметрии (левши, правши, амбидекстры), а также выявить нейроанатомические корреляты, связанные с латерализацией речевой функции. Для этого были поставлены задачи:

- 1) Протестировать, насколько области левого и правого полушарий, демонстрирующие активацию фМРТ, связанную с речевой обработкой, одинаково реагируют на ТМС в эти области;
- 2) Измерить объемы и микроструктурные показатели сегментов МТ с помощью различных методов трактографии (диффузионно-тензорной модели и ОСД) и проверить их связь со степенью латерализации речевой функции;
- 3) Проверить связь метрик МТ со степенью и направлением мануальной асимметрии, играющей роль в латерализации речевой функции.

Объект исследования – индивидуальная латерализация речевой функции в мозге здоровых взрослых людей. **Предмет исследования** – выявление нейроанатомических коррелятов, связанных с латерализацией речевой функции и мануальной асимметрией. **Актуальность** работы определяется тем, что в настоящее время недостаточно ясна роль правого полушария в речевой обработке, а данные исследований в этой области противоречивы. Кроме того, реконструкция проводящих путей МТ как кандидата на роль мозгового коррелята латерализации речевой функции сводилась к анализу изображений структурной МРТ или использованию одного из методов трактографии. Научная **новизна** работы заключается в том, что для уточнения роли правого полушария в речевой обработке мы использовали методы фМРТ и ТМС на одной когорте испытуемых, включив в выборку в отличие от предыдущих исследований не только праворуких, но и леворуких испытуемых и амбидекстров. Кроме того, задание на называние слов в ТМС включало не только называние объектов, но также и называние действий, что позволило предложить более надежное задание для операционного речевого картирования. Для реконструкции проводящих путей белого вещества мы использовали и сравнили два метода трактографии – тензорную модель и метод ОСД, впервые проверив их связь со степенью латерализации речевой функции, степенью и направлением мануальной асимметрии участников.

Теоретическая значимость диссертации:

- 1) По результатам ТМС исследования правое полушарие, а именно нижняя лобная извилина, не показало критического вовлечения в речевую обработку на уровне порождения слов вне зависимости от фенотипической руки участников;
- 2) При реконструкции методом ОСД выделяется сегмент мозолистого тела, соединяющий задние теменно-височно-затылочные речевые области, объем которого положительно коррелирует со степенью латерализации речи в этих областях;
- 3) Микроструктурные метрики МТ не связаны с латерализацией речевой функции;
- 4) Объем и микроструктурные метрики МТ не связаны с мануальной асимметрией;
- 5) Метод ОСД рекомендуется для дальнейшего использования в реконструкции волокон белого вещества мозга при изучении коррелятов латерализации речевой функции.

Практическая значимость диссертации:

- 1) Задание на называние действий показало себя как более надежное по сравнению с называнием объектов и предлагается к использованию в операционном речевом картировании;
- 2) По результатам диссертационного исследования разработана лекция «Нейрональные основы речевой обработки» и внедрена в программу учебного курса «Психология и нейрофизиология речи» (бакалаврская программа «Психология», 4 курс, факультет социальных наук), а также «Психо- и нейролингвистика» (бакалаврская программа «Фундаментальная и компьютерная лингвистика», 4 курс, факультет гуманитарных наук).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Называние действий несмотря на вариативность репрезентации речи испытуемых критически вовлекает только левое полушарие мозга, левую нижнюю лобную извилину.
2. Необходимо включать задания на называние действий, а не называние объектов для операционного картирования речи в лобной доле головного мозга.
3. Большие объемы мозолистого тела, реконструированного методом сферической деконволюции, предсказывают более сильную степень латерализации в задних речевых областях.

4. Микро- и макроструктурные метрики сегментов мозолистого тела не связаны со степенью и направлением мануальной асимметрии участников.
5. Метод ОСД рекомендуется для дальнейшего использования в реконструкции волокон белого вещества мозга при изучении коррелятов латерализации речевой функции.

1. Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция модулирует называние действий в левой, но не в правой нижней лобной извилине.

Статья, выносимая на защиту:

Bolgina T., Somashekarappa M., Cappa S. F., Cherkasova Z., Feurra M., Malyutina S., Sapuntsova A., Shtyrov Y., Dragoy O. Repetitive transcranial magnetic stimulation modulates action naming over the left but not right inferior frontal gyrus // Brain Structure and Function. 2022. Vol. 227. No. 8. P. 2797-2808.

В отличие от фМРТ, метод ТМС имеет преимущество в установлении каузальных функциональных связей, а не простой корреляции между изучаемыми областями мозга и речевой функцией, и позволяет более надежно измерить латерализацию речевой функции в мозге (Lehtinen et al., 2018). Однако данные ТМС-исследований, направленных на изучение вовлеченности правого полушария в речевую функцию, противоречивы. С одной стороны, картирование речи методом ТМС подтвердило вовлеченность правого полушария в латерализацию речевой функции в задании на называние объектов у здоровых правшей (Tussis et al., 2016) и левшей (Sollmann et al., 2015). Эти данные согласуются с результатами некоторых фМРТ исследований, показавших случаи нетипичной латерализации речевой функции (Szaflarski et al., 2001).

С другой стороны, в исследовании с совместным применением методов фМРТ и ТМС не было обнаружено систематических речевых нарушений после стимуляции правого полушария, но только после стимуляции задних лобных сегментов левого полушария головного мозга несмотря на то, что фМРТ активация была найдена в областях обоих полушарий (Könönen et al., 2015). Полученный результат означает, что фМРТ активация в отделах правого полушария отражала только коактивацию и не была критичной для осуществления речевой функции. В другом недавнем исследовании (Sakreida et al., 2020) ТМС ингибция левых и правых нижних лобных областей мозга привела к ошибкам в задании на называние объектов, которые наблюдались чаще при ингибции левого, чем правого полушарий. Данные приведенных исследований указывают на традиционную

левополушарную организацию речевой функции. Однако, оба исследования включали только праворуких испытуемых, не беря во внимание леворуких испытуемых и амбидекстров, у которых чаще наблюдается нетипичная мозговая организация речевой функции (Josse & Tzourio-Mazoyer, 2004).

Противоречивые данные ТМС-исследований и неуточненная роль правого полушария в речевой функции послужили предпосылкой к настоящему исследованию. Целью нашего исследования было сравнить результат ТМС стимуляции областей левого и правого полушарий мозга, показывающие фМРТ активацию при выполнении речевого задания. Основной зоной интереса для стимуляции была выбрана область нижней лобной извилины в левом и правом полушариях, в которой регулярно обнаруживают активацию в результате применения различных речевых фМРТ парадигм (Becker et al., 2020). Для получения более репрезентативной картины латерализации речевой функции, включая нетипичные случаи, в исследование были приглашены участники с различной степенью фенотипической руки – правши, левши и амбидекстры. На первом этапе исследования для каждого испытуемого мы получили функциональные карты речевой активации с помощью фМРТ парадигмы на завершение предложений. На втором этапе исследования в группе тех же испытуемых мы применили ТМС-протокол, предполагающий торможение мозговой активности, в области пиковой активации в левой и правой нижних лобных извилинах во время задания на называние слов. Мы предположили, что ТМС в правую нижнюю лобную извилину приведет к большему количеству ошибок в задании на называние, если эта область действительно критически вовлечена в речевую функцию.

Более того, в отличие от предыдущих исследований (Könönen et al., 2015; Sakreida et al., 2020; Tussis et al., 2016) мы включили не только объекты, но и действия в задание на называние по картинке, чтобы сравнить эффект ТМС модуляции левой и правой нижних лобных извилин на называние объектов и действий. Было показано, что обработка объектов вовлекает левые височные области, в то время как обработка действий вовлекает левые задние нижние лобные отделы (Daniele et al., 1994). Также, задания на называние действий более предпочтительны, чем задания на называние объектов, так как они позволяют более основательно оценить представительство речевой функции во время нейрохирургической операции с пробуждением в левой лобной доле (Rofes et al., 2017). Несмотря на то, что некоторые исследования показывают более высокую чувствительность задания на называние объектов во время ТМС картирования левой нижней лобной извилины (Hernandez-Pavon et al., 2014; Lubrano et al., 2014), мы опирались на большинство

доказательств и предположили, что задание на называние действий более показательнее в ТМС модуляции нижней лобной извилины.

В исследовании принял участие 31 неврологически здоровый носитель русского языка (12 мужчин, средний возраст $25,6 \pm 5$ лет, 8 амбидекстров; 12 левшей). У всех испытуемых были нормальные или скорректированные до нормального зрение и слух. Степень рукости участников была оценена с помощью Эдинбургского опросника (Oldfield, 1971) и варьировала от +100 (абсолютный правша) до -100 (абсолютный левша).

На основе структурных и функциональных МРТ изображений на первом этапе исследования были получены индивидуальные функциональные карты активации для каждого испытуемого. Индексы речевой латерализации варьировали от -0.44 to 0.62, где -1 означает сильную правополушарную латерализацию речи и +1 означает сильную левополушарную латерализацию. Во время фМРТ эксперимента на завершение предложений испытуемые читали вслух предложения русского языка и завершали их подходящим по смыслу и грамматике словом (например, «Теперь министр подписывает *важное ...*»). В контрольном условии участникам предлагалось читать вслух строки со слогами и дополнять их тем же слогом в конце (например, «*Реееее рееееееееее реееееее реееееее...*»). Длина предложений и строк была соотнесена по количеству слогов и букв. На основании индивидуальных функциональных карт были определены пики активации для каждого испытуемого в регионе левой и правой нижних лобных извилин для последующей ТМС модуляции.

На втором этапе исследования была произведена навигационная ТМС речевой функции в индивидуальные координаты в пределах левой нижней лобной извилины, правой нижней лобной извилины, а также в качестве контрольных условий – модулирующее воздействие на вертекс и мнимую модуляцию вертекса. Во время ТМС эксперимента участники выполняли задание на называние объектов ($N = 100$) и действий по картинке ($N = 100$). Задачей испытуемых было как можно быстрее и точнее назвать объект или сказать одним словом, что персонаж делает на картинке, то есть озвучить существительные или глаголы, описывающие картинку.

ТМС эксперимент на называние по картинкам показал, что участники совершали больше ошибок при назывании действий, чем при назывании объектов (16% vs 8% ошибок). Также был показан эффект места стимуляции: при ТМС модуляции только левой нижней лобной извилины правильность называния действий была значимо выше по сравнению с контрольным условием мнимой модуляции вертекса. При этом правильность и скорость

называния объектов значимо не изменилась в результате применения ТМС. Было также выявлено, что участники называли действия медленнее, чем объекты. Однако значимых различий между местом стимуляции при назывании действий и назывании объектов не было обнаружено.

Вопреки нашим ожиданиям, что обе левая и правая нижние лобные извилины покажут значимый эффект в результате ТМС, поскольку у большинства испытуемых была выявлена надежная билатеральная фМРТ активация, наше исследование показало, что ТМС только левой, но не правой нижней лобной извилины модулировала речевое поведение испытуемых – они лучше называли действия по картинке. Этот результат согласуется с недавними исследованиями (Könönen et al., 2015; Sakreida et al., 2020) и говорит о том, что фМРТ активация в правой нижней лобной извилине не отражает критического вовлечения в процесс порождения речи. Настоящее исследование подтвердило критическое вовлечение только левого, но не правого полушария в назывании действий несмотря на вариативность коркового представительства речи у испытуемых. Эксперимент также показал, что называние действий требовало больше времени, чем называние объектов. Этот результат указывает на то, что порождение глаголов в целом медленнее, чем порождение существительных, так как требует большей когнитивной нагрузки и больше времени для обработки. Называние действий в нашем исследовании показало себя как более чувствительное задание для картирования речи с помощью ТМС по сравнению с заданием на называние существительных, и этот результат согласуется с более ранним исследованием (Ohlerth et al., 2021). Таким образом, настоящее исследование имеет практическое значение: называние действий должно быть включено в протоколы предоперационного картирования в дополнение к более традиционной задаче называния объектов.

Важно отметить, что при локализации речевых зон методом фМРТ и стимуляции уже локализованных зон методом ТМС использовались задачи, адресованные различным уровням языка. Возможно, что в фМРТ исследовании области, критически вовлеченные в задачу завершения предложений, когда человек читает и дополняет целостное предложение, критически не вовлечены в более локальные задачи, связанные с лексическим извлечением во время ТМС картирования. С одной стороны, два метода картируют по-разному в силу физиологических особенностей, с другой стороны, могут быть пойманы различия, вызванные именно речевыми задачами. Тем не менее, в работе было показано, как соотносятся фМРТ картирование и ТМС картирование, поскольку и в том, и в другом случае использовались типичные для каждого метода методики.

2. Увеличенный объем заднего сегмента мозолистого тела предсказывает более сильную степень латерализации речи: трактографическое исследование.

Статья, выносимая на защиту:

Karpychev V., *Bolgina T.*, Malytina S., Zinchenko V., Ushakov V., Ignatyev G., Dragoy O. Greater volumes of a callosal sub-region terminating in posterior language-related areas predict a stronger degree of language lateralization: A tractography study // *Plos One*. 2022. Vol. 17. No. 12. Article e0276721.

Хотя причинно-следственные связи латерализации речевой функции остаются практически неизвестными (Güntürkün & Ocklenburg, 2017), были предприняты попытки найти ее анатомические корреляты в структурах серого и белого вещества (Vingerhoets, 2019; Ocklenburg et al., 2016). Среди структур серого вещества предполагается, что асимметрия объема инсулы предсказывает латерализацию речевой функции (Keller et al., 2011). Однако, хотя инсула принимает активное участие в различных аспектах речевой обработки, ее роль не ограничивается ими (Nieuwenhuys, 2012), и специфический вклад инсулы в латерализацию речевой функции до сих пор не ясен. В свою очередь, асимметрия в явно связанных с речью областях (область Вернике и область Брока), не коррелирует с латерализацией речевой функции (Tzourio-Mazoyer et al., 2018). Напротив, структура белого вещества, мозолистое тело, контролирующее функциональное взаимодействие между полушариями, по эмпирическим данным связана с латерализацией речевой функции (Gazzaniga, 2000). Таким образом, МТ способствует развитию латерализации речевой функции на ранних стадиях жизни.

Две различные модели объясняют, каким образом МТ может способствовать латерализации речевой функции (Bloom & Hynd, 2005). Возбуждающая модель предполагает функциональную активацию обоих полушарий через МТ, поскольку большинство ее волокон работают на возбуждающих глутаматных нейротрансмиттерах. Тормозящая модель предполагает подавление субдоминантного полушария при выполнении речевых задач доминантным через тормозные интернейроны МТ (van der Кнаар & van der Нам, 2011). В зависимости от различных функций областей коры, участвующих в речевой обработке, через каллозальные отделы может осуществляться как возбуждение, так и торможение. Кроме того, функциональное разнообразие вклада МТ может быть еще более усилено микроструктурной гетерогенностью каллозальных сегментов (Aboitiz et al., 1992). В связи с этим, важным вопросом является то, вносят ли

конкретные сегменты МТ, а не МТ в целом, отдельный вклад в латерализацию речевой функции, и является ли этот вклад возбуждающим или тормозящим.

Предыдущие попытки исследовать связь между МТ и латерализацией речевой функции использовали структурную МРТ и измеряли на ее основе мидсагиттальной области МТ (Ocklenburg et al., 2016). Однако, во-первых, структурная МРТ не дает представления о микроструктурных свойствах, таких как миелинизация, диаметр аксонов и плотность волокон белого вещества. Во-вторых, она не позволяет должным образом оценить индивидуальную вариативность общей формы тракта и, как следствие, его объема, который является наиболее близким показателем количества волокон. Это привело к неоднозначным результатам предыдущих исследований структурной МРТ (Westerhausen et al., 2009). В то время как одни исследования (Labache et al., 2020; Bartha-Doering et al., 2021) показали, что большая мидсагиттальная площадь всего МТ предсказывает снижение латерализации речевой функции, что было интерпретировано в пользу возбуждающей модели, Джосс и коллеги (Josse et al., 2008) показали обратный эффект и тем самым поддержали тормозящую модель.

В отличие от классической структурной МРТ, трактография позволяет исследователям более прямолинейно реконструировать и количественно оценивать объемы и микроструктурные свойства трактов белого вещества. В ранних трактографических исследованиях латерализации речевой функции изучались только микроструктурные свойства, полученные с помощью диффузионно-тензорной МРТ. Используя метрику фракционной анизотропии (ФА), был показан (Putnam et al., 2008) различный вклад переднего и заднего сегментов МТ в межполушарное торможение и возбуждение. Однако оба вывода не согласуются с данными коллег (Häberling et al., 2011), которые выявили свидетельства в пользу возбуждающей модели в переднем сегменте МТ, и Westerhausen и др. (2006), которые, в свою очередь, выявили свидетельства в пользу тормозящей модели в заднем сегменте МТ с помощью другой метрики дтМРТ – относительной анизотропии. Следует отметить, что ни в одном из этих исследований не анализировались объемы сегментов МТ. Таким образом, применение метода дтМРТ не привело к получению согласованных данных о вкладе каллозальных сегментов в межполушарную регуляцию при речевой обработке. Это может быть связано с тем, что дтМРТ не может надежно количественно оценить структурные свойства из-за своей плохой способности моделировать множественные пересечения волокон в МТ (Tournier et al., 2011). Таким образом, дтМРТ не полностью реконструирует все волокна мозолистого тела и недооценивает объемы сегментов мозолистого тела.

Для преодоления недостатков дтМРТ более подходящим для моделирования пересекающихся волокон является более совершенный метод трактографии – ограниченная сферическая деконволюция, который позволяет более точно оценить объемы сегментов МТ (Stevenson et al., 2016). Однако, как и в случае с дтМРТ, ОСД не использовался для исследования связи между объемами сегментов МТ и латерализацией речевой функции. Чтобы восполнить этот пробел, в настоящем исследовании мы применили оба метода трактографии и проверили, насколько ограничены возможности дтМРТ по сравнению с ОСД. Помимо выделения объемов с помощью двух подходов, мы, следуя предыдущим исследованиям дтМРТ, изучили микроструктурные свойства волокон в сегментах МТ и их связь с латерализацией речевой функции. Для этого мы использовали ФА в дтМРТ и сбалансированную шумом ориентационную анизотропию (СШОА) в ОСД, которая отражает диаметр аксонов, плотность и дисперсию волокон и представляет микроструктурные свойства волокон более точно, чем ФА (Dell'Acqua et al., 2013). Ранее СШОА использовалась для изучения латерализации пространственного внимания (Chechlacz et al., 2015), но еще не применялась для изучения латерализации речевой функции.

Наконец, в предыдущих исследованиях дтМРТ, направленных на выявление вклада МТ в латерализацию речевой функции, последняя измерялась с помощью фМРТ-парадигм, использующих задания на порождение (Häberling et al., 2011) или прослушивание слов (Steinmann et al., 2018). Эти два задания в основном активируют передние или задние речевые области соответственно. Таким образом, в каждом из предыдущих исследований дтМРТ сообщалось о результатах, основанных на латерализации речевой функции либо в передних, либо в задних речевых областях, но, что очень важно, не в тех и других одновременно. Таким образом, связь структурных свойств сегментов МТ и латерализации речевой функции в передних или задних речевых областях до сих пор не была исследована внутри одной группы участников с использованием одной и той же речевой задачи. В настоящем исследовании мы измеряли латерализацию речевой функции с помощью более комплексной задачи на завершение предложений с использованием фМРТ, которая надежно активирует передние и задние речевые области у одного и того же человека. Для обеспечения вариативности степени латерализации речевой функции мы сбалансировали участников по фенотипической руке и включили в выборку правшей, левшей и амбидекстров. Целью исследования было измерить объемы и микроструктурные показатели сегментов МТ с помощью дтМРТ и ОСД, а также проверить их связь со степенью латерализации речевой функции, полученной в результате выполнения

комплексной фМРТ-задачи на завершение предложений в когорте участников, обеспечивающей вариативность такой асимметрии.

В исследовании приняли участие 50 неврологически здоровых носителей русского языка (18 мужчин, средний возраст = 24,38 года, SD = 4,8 года) – те же взрослые, что в исследованиях 1, 3. Соответственно, опросник на фенотипическую руку и вычисление индексов латерализации по фМРТ-парадигме завершения предложений соответствует исследованию 1. T1-взвешенные, T2-взвешенные и диффузионно-взвешенные изображения были получены с помощью томографа Siemens 3T Magnetom Verio. После предварительной обработки данных трактографии для каждого участника в программах FSL, ExploreDTI и StarTrack, в программе TrackVis вручную были реконструированы пять сегментов МТ с помощью дтМРТ и ОСД подходов: МТ-I, волокна которого проецировались в префронтальную кору; МТ-II – премоторная кора и дополнительная моторная зона; МТ-III – первичная моторная кора; МТ-IV – первичная соматосенсорная кора и МТ-V – теменная, височная, затылочная доли по схеме Хофера (Hofer & Frahm, 2006). Затем для каждого сегмента были извлечены значения ФА и СШОА.

Для всех сегментов МТ объемы были достоверно больше по методу реконструкции ОСД, чем в дтМРТ, и этот результат согласуется с предыдущим исследованием (Stevenson et al., 2016). Результаты показали, что все сегменты МТ достоверно различались по ФА, за исключением сравнений между сегментами СС-II и СС-IV и между СС-III и СС-V. Анализ показателей, основанных на дтМРТ, не выявил значимой связи с латерализацией речевой функции. Напротив, анализ, основанный на методе реконструкции ОСД, показал, что объем сегмента СС-V, связывающий задние речевые области, предсказывает более сильную степень латерализации речевой функции. Этот результат подтверждает тормозящую модель, реализуемую через волокна МТ, соединяющие задние теменные, височные и затылочные области, связанные с речевой деятельностью, и согласуется с более ранним исследованием (Josse et al., 2008).

В целом, мы провели первое трактографическое исследование, в котором изучалась связь между объемами и микроструктурными свойствами сегментов МТ и степенью латерализации речевой функции с использованием двух подходов реконструкции волокон белого вещества дтМРТ и ОСД. Мы обнаружили, что в соответствии с тормозящей моделью, большие объемы МТ, реконструированного методом ОСД, предсказывали более сильную степень латерализации речевой функции в задних речевых областях – задние теменные/височные/затылочные доли. Таким образом, влияние волокон МТ на степень латерализации речевой функции не равномерно, а скорее анатомически специфично. Кроме

того, было подтверждено, что ОСД является более подходящим подходом к трактографии, когда в центре внимания находятся латеральные перекрещивающиеся проекции, как в случае с исследованиями корковой репрезентации речевой функции.

3. Отсутствие связи между структурными свойствами мозолистого тела и мануальной асимметрией: данные трактографии, основанной на ограниченной сферической деконволюции.

Статья, выносимая на защиту:

Karpychev V., *Bolgina T.*, Malyutina S., Zinchenko V., Ushakov V., Ignatyev G., Dragoy O. No Association Between Structural Properties of Corpus Callosum and Handedness: Evidence from the Constrained Spherical Deconvolution Approach // *The Russian Journal of Cognitive Science*. 2020. Vol. 7. No. 3. P. 68-77.

Фенотипическая рукость является наиболее изученным примером функциональной асимметрии человека (Marcori & Okazaki, 2019), связанной с латерализованной когнитивной функцией – речью (Somers et al., 2015). Более 90% мирового населения являются правшами, а 10% левшами (Papadatou-Pastou et al., 2020). Известно, что мануальную асимметрию во многом определяют генетические и эпигенетические факторы (Ocklenburg et al., 2017), при этом их проявление на нейрональном уровне до сих пор остается неясным (Ocklenburg et al., 2020).

Структурные характеристики мозолистого тела, функциональное действие которого объясняется возбуждающей и тормозящей моделями, были предложены на роль нейроанатомического коррелята фенотипической рукости (Budisavljevic, Castiello & Begliomini, 2020). Согласно возбуждающей модели, оба полушария мозга активируют друг друга благодаря воздействию возбуждающего нейромедиатора глутамата через волокна мозолистого тела (Bloom & Hynd, 2005). С другой стороны, согласно тормозящей модели, ведущее по рукости полушарие подавляет активность второго полушария через тормозящие интернейроны, связанные волокнами МТ (van de Knaap & van der Ham, 2011). Данные исследований подтверждают механизмы этих моделей, объясняя их наличием нескольких сегментов МТ, состоящих из волокон разного свойства (Ocklenburg et al., 2016).

Предыдущие исследования оценивали метрики МТ и его сегментов по мидсагитальному срезу на структурном МРТ-изображении, что не является надежным методом реконструкции волокон белого вещества (Ocklenburg et al., 2016). Были также исследования с использованием метода дТМРТ для изучения микроструктурных

характеристик волокон МТ, показывающие, что ФА волокон МТ больше у левшей (McKay et al., 2017). Однако и у этого метода есть ограничение – дтМРТ не справляется с реконструкцией пересекающихся волокон белого вещества. Альтернативным методом, решающим этот недостаток, является метод ОСД (Stevenson et al., 2016). До сих пор не была исследована связь между степенью и направлением фенотипической рукости и объемом сегментов МТ, реконструированным методом ОСД. Таким образом, целью настоящего исследования было впервые оценить связь между структурными особенностями волокон МТ, реконструированного методом ОСД, и показателями мануальной асимметрии неврологически здоровых правшей, левшей и амбидекстров.

В исследовании приняли участие 50 неврологически здоровых носителей русского языка (16 мужчин, средний возраст = 24,9 года, SD = 5,1 года). Для оценки фенотипической рукости каждый участник заполнил Эдинбургский опросник (Oldfield, 1971). На основании анкет участники были распределены на три группы: 20 правшей (индекс рукости от +45 до +100), 10 амбидекстров (индекс рукости от -45 до +45) и 20 левшей (индекс рукости от -100 до -45). Аналогично исследованию 2 для каждого участника были получены T1-взвешенные, T2-взвешенные и диффузионно-взвешенные изображения с последующей предобработкой и ручной реконструкцией волокон для пяти сегментов МТ по схеме Хофера (Hofer & Frahm, 2006). Для каждого сегмента были извлечены метрики объема и СШОА. Для сравнения метрик сегментов МТ между группами испытуемых был проведен односторонний дисперсионный анализ в рамках фреквентистского и байесовского статистических подходов, а для установления связи между степенью мануальной асимметрии (значения рукости по модулю) испытуемых и метрик сегментов МТ – обобщенные линейные модели с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Статистический анализ был выполнен в программе MATLAB.

Результаты одностороннего дисперсионного анализа в рамках фреквентистского подхода не выявили значимой разницы между объемом и микроструктурными характеристиками сегментов МТ в группах испытуемых, различающихся по мануальным предпочтениям. Байесовский односторонний дисперсионный анализ подтвердил отсутствие значимой разницы объема и СШОА волокон МТ для сегментов СС-I, СС-II, СС-III и СС-V, а для сегмента СС-IV не было выявлено четких свидетельств различий, что указывает на возможность более детального изучения этого сегмента в будущих исследованиях. Также линейные модели не подтвердили значимой линейной связи между абсолютными показателями фенотипической рукости, объемом и СШОА сегмента МТ.

В этом исследовании впервые была проверена связь между структурными характеристиками (объемом и СШОА) пяти сегментов МТ, реконструированных методом ОСД по схеме Хофера и направления и степени мануальной асимметрии участников. Деление МТ на сегменты было мотивировано различиями их микроструктурных свойств, которые могут быть связаны с тормозящей или возбуждающей ролью по отношению к мануальной асимметрии. В отличие от предыдущих исследований (Josse et al., 2008; Cowell & Gurd, 2018), наше не обнаружило значимых различий в объеме сегментов МТ в группах правшей, левшей и амбидекстров. В будущем необходимы исследования, которые позволят определить метрики характеризующие микроструктурные свойства волокон, и уточнить ее связь с мануальной асимметрией.

Заключение

Статьи, включенные в диссертацию, посвящены вопросу латерализации речевой функции в мозге и описывают его нейроанатомические корреляты. В первой главе описано исследование, направленное на уточнение роли правого полушария в речевой обработке в сбалансированной когорте неврологически здоровых левшей, правшей и амбидекстров. Результаты показали, что вне зависимости от направления и степени мануальной асимметрии участников, только нижняя лобная извилина левого полушария критически вовлечена в речевую обработку на уровне порождения слов.

Во второй главе описано трактографическое исследование, целью которого было оценить связь микро- и макрометрик мозолистого тела и степени латерализация речевой функции в сбалансированной когорте неврологически здоровых левшей, правшей и амбидекстров. Результаты подтвердили, что в соответствии с тормозящей моделью, больший объем одного из сегментов МТ, реконструированного методом ОСД, предсказывал более сильную степень латерализации речевой функции в задних речевых областях – задних теменно-височно-затылочных отделах. Также ОСД показал себя как более надежный метод реконструкции волокон белого вещества.

В третьей главе представлено описание исследования, направленного на оценку связи микро- и макрометрик мозолистого тела и степени мануальной асимметрии участников, как одного из часто обсуждаемых коррелятов латерализации речевой функции. Исследование не выявило значимой связи между двумя мерами, однако один из сегментов МТ нуждается в дополнительной проверке на связь с мануальной асимметрией.

Что касается мощности выявленных эффектов, в вышеизложенных исследованиях выборка участников составила от 30 до 50 человек. Для нейровизуализационных исследований такой размер выборки достаточно большой, при этом сложно обосновать конкретный размер выборки, потому что для этого необходимо предсказывать примерный размер эффекта по каждому из показателей, а показателей в исследовании много. Это вызывает вопросы, как оптимизировать размер выборки. С другой стороны, для исследования латерализации речи размер выборки в 30–50 человек маленький. Разнородные результаты исследований могут быть вызваны недостаточным размером выборки в силу технических причин. Следовательно, в будущих исследованиях необходимо продолжать изучение латерализации речевой функции на больших выборках участников.

Таким образом, результаты, полученные в настоящем диссертационном исследовании, вносят вклад в понимание феномена латерализации речевой функции и его мозговых коррелятов в группе неврологически здоровых участников. В настоящее время проводится работа над изучением вклада других коррелятов – структурные характеристики ассоциативных волокон белого вещества и фактора семейного левшества. Работа, проведенная автором диссертации, носит междисциплинарный характер и объединяет подходы и методы экспериментальной лингвистики и современной нейролингвистики.

Список использованных источников и литературы

- Fox PT, Ingham RJ, Ingham JC, Zamarripa F, Xiong JH & Lancaster JL. (2000). Brain correlates of stuttering and syllable production. A PET performance-correlation analysis. *Brain*, 1985–2004. doi: 10.1093/brain/123.10.1985
- Xu M, Yang J, Siok WT & Tan L.H. (2015). Atypical lateralization of phonological working memory in developmental dyslexia. *Journal of Neurolinguistics*, 33, 67–77.
- Lindell AK & Hudry K. (2013). Atypicalities in cortical structure, handedness, and functional lateralization for language in autism spectrum disorders. *Neuropsychology Review*, 23, 257–270.
- Fakhri M, Oghabian MA, Vedaei F, Zandieh A, Masoom N, Sharifi G & Firouznia K. (2013). Atypical language lateralization: an fMRI study in patients with cerebral lesions. *Functional neurology*, 28(1), 55.
- Ansaldo AI, Arguin M & Lecours AR. (2004). Recovery from aphasia: a longitudinal study on language recovery, lateralization patterns, and attentional resources. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(5), 621–627.
- Olulade OA, Seydell-Greenwald A, Chambers CE, Turkeltaub PE, Dromerick AW, Berl MM & Newport EL. (2020). The neural basis of language development: Changes in lateralization over age. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(38), 23477–23483.
- Ries SK, Dronkers NF & Knight RT. (2016). Choosing words: Left hemisphere, right hemisphere, or both? Perspective on the lateralization of word retrieval. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1369(1), 111-131.
- Price CJ. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech spoken language and reading. *NeuroImage* 62(2):816–847.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062>
- Bradshaw AR, Thompson PA, Wilson AC, Bishop DVM, Woodhead ZVJ. (2017). Measuring language lateralisation with different language tasks: a systematic review. *PeerJ*.
<https://doi.org/10.7717/peerj.3929>
- Carey DP & Johnstone LT. (2014). Quantifying cerebral asymmetries for language in dextrals and adextrals with random-effects meta analysis. *Frontiers in Psychology*, 5(NOV).
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01128>

- Packheiser J, Schmitz J, Arning L, Beste C, Güntürkün O, Ocklenburg S. (2020). A large-scale estimate on the relationship between language and motor lateralization. *Sci Rep.* <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70057-3>
- Szaflarski J, Binder J, Possing E, McKiernan K, Ward B, Hammeke T, Possing E. (2001). Language lateralization in left-handed and ambidextrous people fMRI data. <http://afni.nimh>.
- Lehtinen H, Mäkelä JP, Mäkelä T, Lioumis P, Metsähonkala L, Hokkanen L, Wilenius J, Gaily E. (2018). Language mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in pediatric and adult patients undergoing epilepsy surgery: Comparison with extraoperative direct cortical stimulation // *Epilepsia Open.* - 2018. - Vol.3, № 2. - P. 224–235. <https://doi.org/10.1002/epi4.12110>
- Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Flöel A, Ringelstein EB, Henningsen H & Knecht S. (2000b). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. In *Brain* (Vol. 123).
- Bruckert L, Thompson PA, Watkins KE, Bishop DVM & Woodhead ZVJ. (2021). Investigating the effects of handedness on the consistency of lateralization for speech production and semantic processing tasks using functional transcranial Doppler sonography. *Laterality*, 26(6), 680–705. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2021.1898416>
- Mazoyer B, Zago L, Jobard G, Crivello F, Joliot M, Percey G. (2014). Gaussian Mixture Modeling of Hemispheric Lateralization for Language in a Large Sample of Healthy Individuals Balanced for Handedness. *PLoS ONE* 9(6): e101165. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101165>
- Gazzaniga MS. (2000). Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? *Brain*. 123 (Pt 7):1293–326. <https://doi.org/10.1093/brain/123.7.1293> PMID: 10869045
- Josse G, Seghier ML, Kherif F, Price CJ. (2008). Explaining function with anatomy: language lateralization and corpus callosum size. *J Neurosci.* 28(52):14132–9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4383-08.2008> PMID: 19109495
- Hinkley LB, Marco EJ, Brown EG, Bukshpun P, Gold J, Hill S. (2016). The Contribution of the Corpus Callosum to Language Lateralization. *J Neurosci.* 36(16):4522–33. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3850-14.2016> PMID: 27098695

- Ocklenburg S, Berretz G, Packheiser J & Friedrich P. (2020). Laterality 2020: Entering the next decade. *Laterality*, 1–33. (Published online). <https://doi.org/10.1080/1357650x.2020.1804396>
- Budisavljevic S, Castiello U & Begliomini C. (2020). Handedness and white matter networks. *The Neuroscientist*, 107385842093765:1–16. (Published online). <https://doi.org/10.1177/1073858420937657>
- Tussis L, Sollmann N, Boeckh-Behrens T, Meyer B, Krieg S.M. (2016). Language function distribution in left-handers: A navigated transcranial magnetic stimulation study // *Neuropsychologia*. - Vol.82, - P. 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.01.010>
- Sollmann N, Ille S, Obermueller T, Negwer C, Ringel F, Meyer B, Krieg SM. (2015). The impact of repetitive navigated transcranial magnetic stimulation coil positioning and stimulation parameters on human language function // *Eur. J. of Med. Res.* - Vol. 20, № 1. - P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40001-015-0138-0>
- Könönen M, Tamsi N, Säisänen L, Kemppainen S, Määttä S, Julkunen P, Jutila L, Äikiä M, Kälviäinen R, Niskanen E, Vanninen R, Karjalainen P, Mervaala E. (2015). Non-invasive mapping of bilateral motor speech areas using navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging // *J. of Neurosci. Methods.* - Vol. 248. - P. 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.03.030>
- Sakreida K, Blume-Schnitzler J, Frankemölle G, Drews V, Heim S, Willmes K, Clusmann H, Neuloh G. (2020). Hemispheric Dominance for Language and Side Effects in Mapping the Inferior Frontal Junction Area with Transcranial Magnetic Stimulation // *J. of Neurological Surgery, Part A: Cent. Eur. Neurosurgery.* P. 81, №2. - P. 130–137. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701236>
- Josse G, Tzourio-Mazoyer N. (2004). Hemispheric specialization for language // *Brain Res. Rev.* - Vol. 44, №1. - P. 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2003.10.001>
- Becker M, Sommer T, Kühn S. (2020). Inferior frontal gyrus involvement during search and solution in verbal creative problem solving: A parametric fMRI study // *NeuroImage*. Vol. 206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116294>
- Daniele A, Giustolisi L, Silveri MC, Colosimo C, Gainotti G. (1994). Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia* 32(11):1325–1341

- Rofes A, Spena G, Talacchi A, Santini B, Miozzo A, Miceli G. (2017). Mapping nouns and finite verbs in left hemisphere tumors: a direct electrical stimulation study. *Neurocase* 23(2):105–113
- Hernandez-Pavon JC, Mäkelä N, Lehtinen H, Lioumis P, Mäkelä JP. (2014). Effects of navigated TMS on object and action naming. *Front Hum Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00660>
- Lubrano V, Filleron T, Démonet JF, Roux FE. (2014). Anatomical correlates for category-specific naming of objects and actions: a brain stimulation mapping study. *Hum Brain Map* 35:429–433
- Oldfield RC. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory // *Neuropsychologia*. Vol. 9.
- Ohlerth AK, Bastiaanse R, Negwer C, Sollmann N, Schramm S, Schröder A, Krieg SM. (2021). Bihemispheric Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Mapping for Action Naming Compared to Object Naming in Sentence Context. *Brain Sci.* 2021, 11, 1190. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091190>
- Güntürkün O, Ocklenburg S. (2017). Ontogenesis of Lateralization. *Neuron.* 94(2):249–263. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.045> PMID: 28426959
- Vingerhoets G. (2019). Phenotypes in hemispheric functional segregation? Perspectives and challenges. *Phys Life Rev.* 30:1–18. <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2019.06.002> PMID: 31230893
- Ocklenburg S, Friedrich P, Güntürkün O, Genc E. (2016). Intrahemispheric white matter asymmetries: the missing link between brain structure and functional lateralization? *Rev Neurosci.* 27(5):465–80. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0052> PMID: 26812865
- Keller SS, Roberts N, García-Fiñana M, Mohammadi S, Ringelstein EB, Knecht S. (2011). Can the language-dominant hemisphere be predicted by brain anatomy? *J Cogn Neurosci.* 23(8):2013–29. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21563> PMID: 20807056
- Nieuwenhuys R. (2012). The insular cortex: a review. *Prog Brain Res.* 195:123–63. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6> PMID: 22230626
- Tzourio-Mazoyer N, Crivello F, Mazoyer B. (2018). Is the planum temporale surface area a marker of hemispheric or regional language lateralization? *Brain Struct Funct.* 223(3):1217–1228. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1551-7> PMID: 29101522
- Adibpour P, Dubois J, Moutard ML, Dehaene-Lambertz G. (2018). Early asymmetric inter-hemispheric transfer in the auditory network: insights from infants with corpus callosum agenesis. *Brain Struct Funct.* 223(6):2893–905. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1667-4> PMID: 29687282

- Bloom JS, Hynd GW. (2005). The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev.* 15(2):59–71. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-6252-y> PMID: 16211466
- van der Knaap LJ, van der Ham IJ. (2011). How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behav Brain Res.* 223(1):211–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.018> PMID: 21530590
- Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. (1992). Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res.* 598(1–2):143–53. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90178-c](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90178-c) PMID: 1486477
- Westerhausen R, Gruner R, Specht K, Hugdahl K. (2009). Functional relevance of interindividual differences in temporal lobe callosal pathways: a DTI tractography study. *Cereb Cortex.* 19(6):1322–9. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn173> PMID: 18842665
- 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: e58722. <https://doi.org/10.7554/eLife.58722> PMID: 33064079
- Bartha-Doering L, Kollndorfer K, Schwartz E, Fischmeister FPS, Alexopoulos J, Langs G. (2021). The role of the corpus callosum in language network connectivity in children. *Dev Sci.* 24(2):e13031. <https://doi.org/10.1111/desc.13031> PMID: 32790079
- Putnam MC, Wig GS, Grafton ST, Kelley WM, Gazzaniga MS. (2008). Structural organization of the corpus callosum predicts the extent and impact of cortical activity in the nondominant hemisphere. *J Neurosci.* 28(11):2912–8. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2295-07.2008> PMID: 18337422
- Häberling IS, Badzakova-Trajkov G, Corballis MC. (2011). Callosal tracts and patterns of hemispheric dominance: a combined fMRI and DTI study. *Neuroimage.* 54(2):779–86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.072> PMID: 20920586
- Westerhausen R, Kreuder F, Dos Santos Sequeira S, Walter C, Woerner W, Wittling RA. (2006). The association of macro- and microstructure of the corpus callosum and language lateralisation. *Brain Lang.* 97(1):80–90. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2005.07.133> PMID: 16157367
- Tournier JD, Mori S, Leemans A. (2011). Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med.* 65 (6):1532–56. <https://doi.org/10.1002/mrm.22924> PMID: 21469191
- Steventon JJ, Trueman RC, Rosser AE, Jones DK. (2016). Robust MR-based approaches to quantifying white matter structure and structure/function alterations in Huntington’s disease. *J Neurosci Methods.* 265:2–12. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.08.027> PMID: 26335798

- Dell'Acqua F, Simmons A, Williams SC, Catani M. (2013). Can spherical deconvolution provide more information than fiber orientations? Hindrance modulated orientational anisotropy, a true-tract specific index to characterize white matter diffusion. *Hum Brain Mapp.* 34(10):2464–83. <https://doi.org/10.1002/hbm.22080> PMID: 22488973
- Chechlacz M, Humphreys GW, Sotiropoulos SN, Kennard C, Cazzoli D. (2015). Structural Organization of the Corpus Callosum Predicts Attentional Shifts after Continuous Theta Burst Stimulation. *J Neurosci.* 35(46):15353–68. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2610-15.2015> PMID: 26586822
- Steinmann S, Amselberg R, Cheng B, Thomalla G, Engel AK, Leicht G, et.al. (2018). The role of functional and structural interhemispheric auditory connectivity for language lateralization—A combined EEG and DTI study. *Sci Rep.* 8(1):15428. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33586-6> PMID: 30337548
- Hofer S, Frahm J. (2006). Topography of the human corpus callosum revisited—comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 32(3):989–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.044> PMID: 16854598
- Marcori AJ, & Okazaki VHA. (2019). A historical, systematic review of handedness origins. *Laterality*, 25(1), 87–108. <https://doi.org/10.1080/1357650x.2019.1614597>
- Somers M, Aukes MF, Ophoff RA, Boks MP, Flier W, de Visser KCL, Kahn RS & Sommer IE (2015). On the relationship between degree of hand-preference and degree of language lateralization. *Brain and Language*, 144, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.03.006>
- Papadatou-Pastou M, Ntolka E, Schmitz J, Martin M, Munafò MR, Ocklenburg S & Paracchini S. (2020). Human handedness: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 146(6), 481–524. <https://doi.org/10.1037/bul0000229>
- Ocklenburg S, Schmitz J, Moinfar Z, Moser D, Klose R, Lor S, Kunz G, Tegenthoff M, Faustmann P, Francks C, Epplen JT, Kumsta R & Güntürkün O. (2017). Epigenetic regulation of lateralized fetal spinal gene expression underlies hemispheric asymmetries. *eLife*, 6, e22784:1–19. <https://doi.org/10.7554/eLife.22784>
- Cowell P & Gurd J. (2018). Handedness and the corpus callosum: A review and further analyses of discordant twins. *Neuroscience*, 388, 57–68. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.06.017>
- McKay NS., Iwabuchi SJ, Häberling IS, Corballis MC & Kirk IJ. (2017). Atypical white matter microstructure in left-handed individuals. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 22(3), 257–267. <https://doi.org/10.1080/1357650x.2016.1175469>