

*Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología*

*Facultad de Ciencias de la salud*



**UNIVERSITAT  
JAUME·I**

**Modificaciones de las interacciones audio-motoras  
asociadas con la formación musical y el aprendizaje de un  
vocabulario nuevo**

Tesis doctoral presentada por:

**M<sup>a</sup> Ángeles Palomar García**

Para obtener el grado de doctora por la Universidad Jaume I de Castellón

Directores:

Dr. César Ávila Rivera

Dra. Ana Sanjuán Tomás

Programa de doctorado: **Psicopatología, Salud y Neuropsicología**

Castellón, Enero 2017



## Agradecimientos

Después de un largo caminar, me gustaría dar las gracias a todas aquellas personas que de una u otra forma han hecho posible la realización del presente trabajo.

En primer lugar, quisiera dar las gracias a mis dos directores de tesis, el Dr. César Ávila y la Dra. Ana Sanjuán. Al Dr. César Ávila por darme la oportunidad hace unos años de formar parte de su grupo de investigación y por introducirme en el mundo de la neuroimagen, así como su ayuda y consejo durante todos estos años. A la Dra. Ana Sanjuán por haber confiado en mí y darme la oportunidad de formar parte en su proyecto, y por la ayuda prestada en estos años.

Al Dr. Robert Zatorre, por haberme recibido en su grupo de investigación, por sus consejos y el tiempo que me brindó durante mi estancia en McGill, donde tuve la oportunidad de aprender y desarrollar una parte de este trabajo.

En segundo lugar, me gustaría dar las gracias a mis compañeros/as de laboratorio por toda la ayuda que me habéis proporcionado a lo largo de estos años. A Maya, Anna y Paola por todo su apoyo y compañerismo, es un placer trabajar con vosotras. A Eli porque empezamos juntas este camino y por todo lo compartido. A Mireia por todos sus consejos y por mucho más que su compañía en esas largas tardes de resonancia. A Patri por su amistad, ya que hemos pasado buenos y malos momentos pero siempre ha estado ahí para apoyarme. A Noe por todo lo que me ha enseñado sobre el análisis estadístico de neuroimagen, ya que su ayuda ha sido esencial para la realización de este trabajo, además de su paciencia y el apoyo recibido a lo largo de todos estos años. Gracias también al resto de compañeros/as de laboratorio: Víctor, Jesús, María Jesús, Aina, Juan Carlos, Javi, Javi Panach, Cristina y Alfonso.

A mis amigos/as, tanto los de mi pueblo como los de Castellón, muchas gracias a todos por el apoyo y los ánimos recibidos, y sobre todo por entender mis ausencias durante estos años.

Finalmente, agradecer a mi familia, especialmente a mis padres y mi hermana, por el apoyo incondicional, la fuerza y el cariño que me han dado día a día, gracias por estar siempre ahí. Y a David por haber estado a mi lado estos años apoyándome, y por sus consejos que tanto me han ayudado para poder lograrlo.

A todos vosotros/as, ¡muchas gracias!



# Índice

Índice de abreviaturas	i
JUSTIFICACIÓN	iii
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN GENERAL</b>	<b>1</b>
1. Plasticidad cerebral: definición y metodología de estudio	3
1.1. Definición	3
1.2. Música y lenguaje: modelos de aprendizaje y plasticidad	3
1.3. Diseños experimentales para el estudio de la plasticidad cerebral	5
1.4. Estado de reposo y conectividad funcional: una ventana a la plasticidad del cerebro humano.	7
2. Vías de procesamiento auditivo	12
3. Modulación de la actividad cerebral debido a la formación musical	15
3.1. Estudios estructurales	15
3.2. Estudios de actividad cerebral: interacciones auditivo-motoras	18
4. Modulación de la actividad cerebral debida al aprendizaje de un vocabulario nuevo	22
4.1. Representación de las palabras nuevas	23
4.1.1. Vías de procesamiento del lenguaje auditivo: dorsal y ventral	27
4.1.1.1. Vía dorsal	29
4.1.1.2. Vía ventral	31
4.1.1.3. Estudios de neuroimagen: vías de procesamiento del lenguaje	34
4.1.1.4. Conclusiones	38
4.1.2. Vía de control lingüístico	39

4.2. Estudios de adquisición de vocabulario	44
4.2.1. Estudios transversales	46
4.2.2. Estudios longitudinales	48
4.2.3. Conclusiones	51
<b>CAPÍTULO 2: MARCO EXPERIMENTAL</b>	<b>53</b>
1. Planteamiento de la investigación	55
2. Objetivos e hipótesis de la investigación	59
Estudio 1: Modulation of functional connectivity in auditory-motor networks in musicians compared with nonmusicians	63
Estudio 2: Not for free! Increased long-term recruitment of language control areas when processing the native language after new vocabulary acquisition	93
Estudio 3: The dynamic imprint of word learning in the dorsal pathway	127
<b>CAPÍTULO 3: DISCUSIÓN</b>	<b>161</b>
CONCLUSIONES	171
<b>CAPÍTULO 4: LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS</b>	<b>173</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>177</b>

## Índice de abreviaturas

<b>ACC (dACC)</b>	Anterior Cingulate Cortex (dorsal ACC)
<b>AF</b>	Arcuate Fasciculus
<b>BA</b>	Brodmann Area
<b>BOLD</b>	Blood Oxigenation Level Dependent
<b>CC</b>	Corpus Callosum
<b>FC</b>	Functional Connectivity
<b>fMRI</b>	functional Magnetic Resonance Imaging
<b>GM</b>	Gray Matter
<b>ICA</b>	Independent Component Analysis
<b>IFG</b>	Inferior Frontal Gyrus
<b>IHI</b>	Interhemispheric Inhibition
<b>IPL</b>	Inferior Parietal Lobule
<b>L1</b>	First Language
<b>L2</b>	Second Language
<b>MEG</b>	Magnetoencephalography
<b>MRI</b>	Magnetic Resonance Imaging
<b>PET</b>	Positron Emission Tomography
<b>pre-SMA</b>	pre-Supplementary Motor Area
<b>STG</b>	Superior Temporal Gyrus
<b>TMS</b>	Transcranial Magnetic Stimulation
<b>WM</b>	White Matter





## **Justificación**

Lejos de la vieja concepción de plasticidad cerebral como un proceso que únicamente se puede producir en los llamados “períodos críticos” del desarrollo del cerebro, hoy en día sabemos que el cerebro se modela continuamente y a lo largo de toda la vida (Draganski y May, 2008; Pascual-Leone y cols., 2005). Un ejemplo evidente de esta plasticidad es la relacionada con el aprendizaje, y de forma relevante en el trabajo actual, el aprendizaje de un vocabulario nuevo y la formación musical.

Música y lenguaje representan procesos cognitivos complejos que han estado presentes en todas las culturas humanas a lo largo de la historia, y a los que estamos expuestos cada día. Tanto la música como el lenguaje suponen complejos sistemas de comunicación en los que se combinan componentes básicos (notas o fonemas) para producir estructuras significativas (melodías o palabras) de acuerdo con unas reglas. Quizás, las diferencias más obvias entre las dos es que el lenguaje se produce por un único instrumento, la voz humana, mientras que la música puede producirse prácticamente por cualquier cosa capaz de generar sonido, incluyendo la voz.

Las interacciones entre las regiones cerebrales audio-motoras son importantes para sendos aprendizajes. Si estás aprendiendo a tocar una nota con un instrumento musical o a pronunciar una palabra, las dos tareas requieren la asociación de sonidos con las acciones motoras o de articulación asociadas con la información recibida por el sistema auditivo. Pero, ¿cómo se pueden estudiar los cambios de estas interacciones audio-motoras?

Hace tiempo, la evidencia de reorganización estructural y/o funcional como resultado del aprendizaje procedía de estudios con animales primates y no primates. En la actualidad, las técnicas de neuroimagen, y en particular la resonancia magnética

(MRI, Magnetic Resonance Imaging) hacen posible el estudio de estos procesos en el cerebro humano de forma no invasiva y en vivo. Con ellas, el conocimiento de los procesos de plasticidad asociados con el aprendizaje ha iniciado un nuevo campo de investigación en el ámbito de la neurociencia.

La mayoría de las investigaciones con resonancia magnética funcional (fMRI, functional Magnetic Resonance Imaging) se han centrado en el estudio de las diferencias funcionales en estructuras cerebrales de forma aislada durante la realización de tareas cognitivas específicas. Sin embargo, en los últimos años se está enfatizando que toda función o proceso cognitivo nunca podrá ser entendido de forma aislada, sino que es el resultado de un conjunto de estructuras espacialmente separadas que funcionan de manera coordinada, las cuales a su vez pueden estar especializadas en aspectos específicos de dicha función (Friston, 2002). Las nuevas técnicas de neuroimagen, así como los nuevos métodos de análisis, están permitiendo el examen de los patrones de conectividad funcional (FC, Functional Connectivity) de todo el cerebro. Estos estudios examinan el nivel de coactivación entre series temporales funcionales de regiones cerebrales anatómicamente separadas, durante un estado de reposo, es decir, sin realizar ninguna tarea específica, que refleja la comunicación funcional entre regiones cerebrales (Biswal y cols., 1995; Damoiseaux y cols., 2006).

El estudio de la conectividad y la interacción entre diferentes áreas cerebrales es un componente principal para avanzar en el progreso del conocimiento del cerebro. Pero este tipo de estudios son escasos y hay factores que todavía no han sido investigados. Por esta razón, el objetivo principal de este trabajo es estudiar cómo el aprendizaje, ya sea de un vocabulario nuevo o la interpretación musical, es capaz de modificar la actividad cerebral. Concretamente, nos centraremos en estudiar los cambios en la magnitud de activación durante tareas, así como en la conectividad durante los estados

de reposo de las regiones audio-motoras, ya que son relevantes tanto para el lenguaje como para la música.

La música es una herramienta que nos permite estudiar numerosas habilidades cognitivas y motoras. De hecho, la actividad aparentemente simple de tararear una melodía familiar, implica complejos mecanismos de procesamiento auditivo, atención, memoria, programación motora e integración sensoriomotora (Zatorre 2005). Por lo tanto, el estudio de la música nos puede proporcionar información valiosa sobre cómo funciona el cerebro.

También es importante destacar que hoy en día, la mayoría de las personas se enfrentan con el reto de aprender al menos una lengua extranjera, por lo tanto el poder comprender cómo se adquieren nuevas palabras estableciéndose una relación entre una serie de letras y su significado, es una cuestión de gran importancia. Además de investigar si el aprendizaje del vocabulario nuevo afectará al procesamiento de la lengua nativa.



# **CAPÍTULO 1. Introducción general**



## **1. Plasticidad cerebral: definición y metodología de estudio**

*“Todo ser humano, si se lo propone, puede ser escultor de su propio cerebro”*

Santiago Ramón y Cajal.

### **1.1. Definición**

El concepto de plasticidad cerebral se refiere a la capacidad del cerebro para cambiar su estructura y su función como adaptación a los cambios en el ambiente, las experiencias y el aprendizaje (Chang, 2014; Jäncke, 2009; Pascual-Leone y cols., 2005). La plasticidad cerebral no solamente se produce de manera específica en determinados momentos, sino que se puede desarrollar durante toda la vida, desde el nacimiento hasta la vejez (Jäncke, 2009; Pascual-Leone y cols., 2005). Los cambios en el cerebro humano conducen a la reorganización cerebral que podrían observarse en la conducta, la anatomía, la función y hasta niveles celulares y moleculares (Kelly y Garavan 2005; Kleim y cols., 2006).

### **1.2. Música y lenguaje: modelos de aprendizaje y plasticidad cerebral**

La música y el lenguaje son aspectos destacables de la cognición humana y el procesamiento sensoriomotor. La neurociencia cognitiva se ha centrado en ellos para entender cómo la función y la estructura del cerebro son modificadas por el aprendizaje.

Para estudiar la plasticidad cerebral relacionada con la experiencia se necesitan modelos y paradigmas adecuados. Uno de los modelos que ha conseguido más interés en las últimas décadas es la formación musical (Jäncke 2009; Münte, Altenmüller, y Jäncke 2002; Wan y Schlaug 2010; Zatorre, 2005). Tocar un instrumento musical es una

actividad intensa, multisensorial y motora. Normalmente empieza a una edad temprana y requiere la adquisición y la práctica de una serie de habilidades motoras y sensoriales a lo largo de toda la vida de un músico. Cabe resaltar que los músicos profesionales deben realizar años de práctica constante y dedicada para llegar a dominar estas habilidades. Por ello, la instrucción musical es un buen modelo y una gran oportunidad para estudiar los efectos cerebrales de la adquisición, la práctica, y el mantenimiento de estas habilidades específicas. Estudios previos de neuroimagen confirman que la práctica musical está relacionada con una mayor coordinación entre el sistema auditivo y el motor, mediados por la integración de regiones sensoriales, motoras, y multimodales distribuidas por todo el cerebro (p.ej., Schlaug, Altenmüller, y Thaut 2010; Zatorre, Chen, y Penhune 2007).

En el caso del lenguaje, el proceso de aprendizaje depende del tipo de lengua que se está aprendiendo. La adquisición de la lengua nativa se ha considerado un proceso automático, implícito y que no requiere esfuerzo, y que se consigue de forma efectiva en pocos años. En cambio la adquisición de un segundo idioma, en la edad adulta, se ha caracterizado como un proceso controlado, explícito y que requiere esfuerzo (Rodríguez-Fornells y cols., 2009), siendo un proceso más parecido a la interpretación musical, ya que la capacidad de percibir música parece estar presente desde muy temprano en el desarrollo, pero la interpretación musical es un proceso mucho más complejo donde las diferencias individuales son más evidentes (Zatorre, 2005).

Debido al incremento del número de lenguas que hablamos, en los últimos años se ha realizado un esfuerzo progresivo por explorar la forma en que se representan y procesan los idiomas. El bilingüismo es un fenómeno creciente en el mundo y nos permite realizar investigaciones sobre la plasticidad cerebral. El lenguaje evoluciona a lo largo de nuestra vida y se recupera después de haber tenido alteraciones como la



afasia. Esas adaptaciones se producen gracias a la plasticidad cerebral que se observa en los procesos del desarrollo (ver Neville y Bavelier 1998; Nobre y Plunkett 1997, para una revisión) y en la recuperación después de haber sufrido lesiones (Chollet, 2000).

No hay duda que el cerebro humano tiene una capacidad única para gestionar la comprensión y producción del lenguaje. Sin duda, los seres humanos tienen habilidades de comunicación de muy alta complejidad, y estas dependen de una variedad amplia y compleja de habilidades sensoriales y motoras, capacidades de memoria, habilidades de aprendizaje, así como la capacidad de representar y procesar mensajes complejos de muchos tipos. En comparación con los primates no humanos, la expansión de la corteza cerebral aumentó la capacidad humana para aprender, recordar y ejecutar secuencias motoras y perceptivas complejas (Hauser, Chomsky, y Fitch 2002; Yoshida, Dolan, y Friston 2008).

Por lo tanto, es esperable que tanto la formación musical a largo plazo como la adquisición del lenguaje (en concreto en este trabajo el aprendizaje de un vocabulario nuevo) provoquen adaptaciones específicas en términos de mejora en las habilidades auditivas y sensoriomotoras.

### **1.3. Diseños experimentales para el estudio de la plasticidad cerebral**

Dos estrategias fundamentales se han empleado en el estudio de la plasticidad cerebral utilizando técnicas de neuroimagen (Galván, 2010; Poldrack, 2000). La primera estrategia es un *enfoque transversal* e implica la comparación de participantes con diferentes niveles en una destreza en particular, identificando las posibles diferencias neurales a nivel estructural o funcional relacionadas con ese nivel de habilidad. Por ejemplo, un estudio que utilizó este enfoque fue el de Elbert y cols., (1995). Estos

autores investigaron la relación entre el aumento de la representación cortical de los dedos en músicos comparados con participantes que no tenían formación musical. Los resultados del estudio evidenciaron que las representaciones corticales de los dedos más grandes se encontraban en los músicos. Además, esta representación correlacionaba positivamente con la edad a la que habían empezado a tocar el instrumento musical. La aproximación transversal se requiere especialmente en casos en los que el aprendizaje precisa un periodo de entrenamiento extenso, y tiene como principal problema determinar la posible existencia de diferencias basales.

La segunda estrategia es el *enfoque longitudinal* que implica el estudio de la misma población, varias veces, en el curso del aprendizaje o del desarrollo. Por ejemplo, los clásicos trabajos sobre aprendizaje de habilidades con neuroimagen en los que se evalúa una tarea cognitiva antes y después (a veces durante) del entrenamiento, en comparación con una tarea que no es practicada. Las técnicas de análisis de datos se basan en determinar si la actividad cerebral (medida como una diferencia entre las tareas entrenadas y sin entrenamiento) ha cambiado debido al entrenamiento en esa tarea. Esta aproximación se puede utilizar para aprendizajes que se desarrollan en un tiempo menor, y presenta el problema que las habilidades adquiridas no siempre se mantienen a largo plazo.

En conjunto, estos enfoques ponen de relieve diferentes herramientas para el estudio de la plasticidad cerebral humana mediante técnicas de neuroimagen y ambos enfoques, transversal y longitudinal, serán empleados en esta tesis.

#### **1.4. Estado de reposo y conectividad funcional: una ventana a la plasticidad del cerebro.**

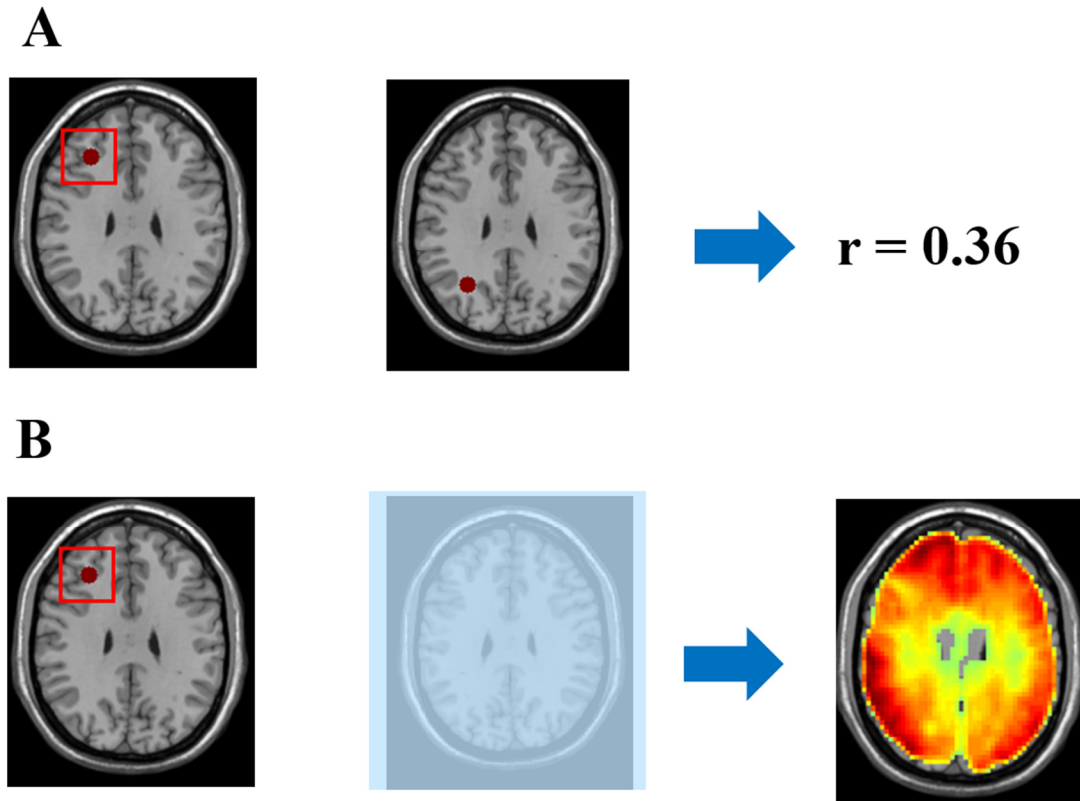
La actividad del cerebro se ha estudiado tradicionalmente bajo un paradigma experimental en el que se pedía a los sujetos realizar tareas cognitivas específicas durante la recogida de datos de neuroimagen con el objetivo de estudiar las regiones cerebrales asociadas a determinados procesos cognitivos. En el caso de la fMRI, a esta aproximación la llamamos estudios de fMRI asociados a tarea. Sin embargo, en los últimos años, ha habido un incremento de investigaciones de fMRI cuyo objetivo es el estudio de la actividad cerebral en estado de reposo, es decir, en ausencia de estímulos externos. Estos trabajos en estado de reposo se caracterizan por el estudio de las fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia ( $<0.1$  Hz) de la señal dependiente del nivel de oxigenación en sangre (BOLD, Blood Oxygen Level Dependent). Durante mucho tiempo se creía que estas señales espontáneas eran ruido. Sin embargo, Biswal y cols. (1995) observaron que estas señales no eran aleatorias, sino que mostraban patrones de co-activación organizados y coherentes que se asemejaban a patrones de actividad encontrados bajo la ejecución de tareas cognitivas. Junto con otros estudios posteriores, se mostró que la actividad espontánea del cerebro se encuentra organizada en un número limitado de redes cerebrales, que se conocen como redes en estado de reposo. Estas redes han sido descritas de manera consistente entre sujetos y en diferentes estudios (Beckmann, Deluca, Devlin, y Smith, 2005; Damoiseaux y cols., 2006; Shehzad y cols., 2009).

Nuestro cerebro es una red compleja de regiones interconectadas funcionalmente y estructuralmente. La comunicación funcional entre regiones cerebrales es probable que desempeñe un papel clave en los procesos cognitivos, progresando en la integración continua de información a través de diferentes regiones del cerebro. Esto hace que el

examen de la FC en el cerebro humano sea de gran importancia, proporcionando nuevas perspectivas importantes en la organización del cerebro humano. La conectividad funcional es definida como una medida de sincronización de las series temporales entre distintas regiones cerebrales (Friston y cols., 1993; Friston 1998). La FC se relaciona con la conectividad estructural (Castellanos y cols., 2008; Damoiseaux y Greicius 2009), pero también puede producirse entre regiones que no están directamente unidas por haces axonales (Damoiseaux y Greicius, 2009). Dos son los modelos más utilizados para estudiar la actividad cerebral espontánea en estado de reposo (Proal y cols., 2011):

**1.- Modelos dependientes de hipótesis:** Una de las técnicas más utilizadas para el estudio de la FC del cerebro es el análisis vóxel-semilla. Básicamente, consiste en correlacionar las series temporales de una región de interés del cerebro con: 1.- las series temporales de otra región de interés (correlaciones por pares, figura 1A); o 2.- las series temporales de los voxels del resto del cerebro, produciendo con ello un mapa de FC que detalla las conexiones funcionales de la región de interés (figura 1B). La región de interés se conoce como semilla (seed-region). Ésta se puede seleccionar a priori mediante una revisión de la literatura previa, o puede obtenerse mediante un experimento de fMRI asociado a tarea (o localizador funcional).

**Figura 1. Modelos dependientes de hipótesis.** **A)** Correlación dos a dos entre las diferentes regiones de interés obteniendo su coeficiente de correlación. **B)** Mapa de FC entre la región de interés y los voxels del resto del cerebro. Imagen obtenida de [www.rest\\_fmri.net/forum/Course](http://www.rest_fmri.net/forum/Course).



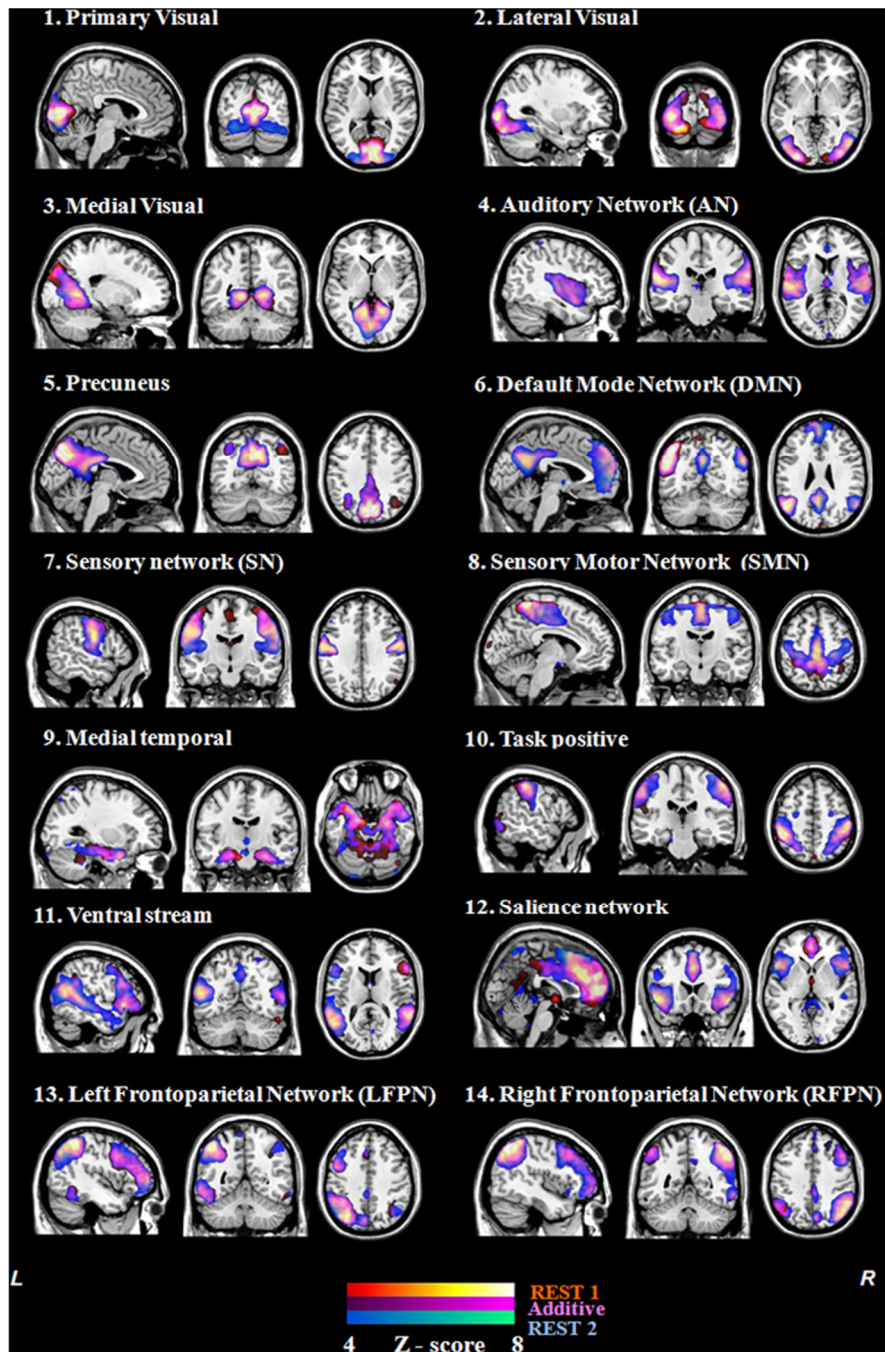
**2.- Modelos dirigidos por los datos:** representan un método exploratorio para examinar los patrones de FC a través de todas las regiones cerebrales sin tener que definir a priori una región de interés y sin una hipótesis previa. Entre estas técnicas, destaca el análisis de componentes independientes (ICA, Independent Component Analysis) que se fundamenta en la descomposición de los datos de la fMRI en componentes máximamente independientes. Dichos componentes independientes, pueden representarse en mapas cerebrales de acuerdo a la localización espacial de las señales, y así identificar los patrones espacio-temporales que definen las redes funcionales. Esta técnica ha sido una de las más utilizadas para identificar de forma

consistente las diferentes redes en estado de reposo (ver figura 2) en diferentes trabajos (Beckmann y cols., 2005; Damoiseaux y cols., 2006; Shehzad y cols., 2009).

La comunicación funcional entre regiones cerebrales es importante para llevar a cabo los procesos cognitivos que integran la información a través de diferentes regiones cerebrales. La intensidad de las correlaciones entre las áreas cerebrales en estado de reposo tiene un significado a nivel conductual (Guerra-Carrillo, Mackey, y Bunge 2014; Harmelech y Malach 2013). La actividad neural en estado de reposo ha sido correlacionada con medidas de rendimiento (Baldassarre y cols., 2012; Bueichekú y cols., 2015; Cole y cols., 2012). Estos estudios muestran como la FC durante el estado de reposo entre regiones cerebrales es un buen indicador de las diferencias individuales en el desempeño de las tareas de percepción, inteligencia y memoria.

Las diferencias en FC en estado de reposo también se han relacionado con la adquisición de habilidades conductuales, dando lugar a la hipótesis de que el estado de reposo puede reflejar la historia previa de coactivaciones durante la ejecución de tareas. Diversos ejemplos existen actualmente en la literatura que muestran los cambios en los patrones de FC en reposo tras entrenamientos (para una revisión ver Guerra-Carrillo, Mackey, y Bunge 2014), por ejemplo en tareas de percepción visual (Lewis y cols., 2009), o tras el aprendizaje de nuevos sonidos del lenguaje (Ventura-Campos y cols., 2013). También se han observado diferencias en la FC en estudios transversales donde se comparan los efectos de la experiencia, por ejemplo en meditadores expertos (Taylor y cols., 2013) y jugadores profesionales de bádminton (Di y cols., 2012). De este modo, se puede concluir que la FC en estado de reposo puede reflejar el impacto del aprendizaje en el cerebro con el paso del tiempo, y en consecuencia podría ser utilizada como un complemento a las tareas de fMRI para destacar los cambios funcionales del cerebro relacionados con la práctica.

**Figura 2. Redes cerebrales en estado de reposo.** Patrones de conectividad funcional, presentados en el corte sagital, coronal y axial de las imágenes de fMRI en estado de reposo. R: derecha; L: izquierda. Imagen obtenida de Ventura-Campos y cols., (2013).



## **2. Vías de procesamiento auditivo**

Distintos patrones de conexiones anatómicas dentro de la corteza auditiva sugieren que existen al menos dos vías de procesamiento auditivo (Hackett, Stepniewska, y Kaas 1998; Kaas y Hackett 2000), y cada uno puede contribuir a procesar diferentes aspectos de orden superior de los estímulos auditivos.

Investigaciones con monos describen el procesamiento cortical empezando en una región central denominada corteza auditiva primaria (core), que incluye la corteza auditiva primaria (A1) y algunas zonas cercanas. Después la señal viaja a un área que rodea la corteza auditiva primaria, llamada cinturón (belt) y luego hacia las áreas auditivas de asociación (parabelt) (Kaas y Hackett 1999; Rauschecker 1997, 1998). Una de las propiedades de estas áreas auditivas es el procesamiento jerárquico de las señales, ya que primero se procesa en la corteza auditiva primaria, luego viaja a la región circundante conocida como cinturón y después a las áreas auditivas de asociación. Un hallazgo que apoya esta idea es que el área auditiva primaria puede ser activada por sonidos simples, como los tonos puros, pero las áreas circundantes requieren sonidos más complejos, como el ruido auditivo que contienen las vocalizaciones humanas y las vocalizaciones de los monos (Wessinger y cols., 2001).

Rauschecker y Tian (2000) realizaron un estudio con el objetivo principal de comprobar la hipótesis que el sistema auditivo, de forma similar al visual, se divide en 2 corrientes separadas para el procesamiento del “qué” y “dónde”. Para ello presentaron vocalizaciones del mono Rhesus en diferentes localizaciones espaciales y compararon las respuestas en las neuronas laterales del cinturón en el cerebro del mono simultáneamente a las vocalizaciones del mono y a la localización espacial de los sonidos. Estos autores encontraron que la parte caudal del giro temporal superior (STG,



superior temporal gyrus) y la corteza parietal parecían ser importantes para el procesamiento de la información espacial auditiva (vía dorsal o del “dónde”). Este hallazgo también se ha encontrado en otros estudios donde han demostrado que las neuronas localizadas en la parte más posterior fueron sensibles al espacio (Kaas y Hackett 2000; Morel, Garraghty, y Kaas 1993). Por otro lado, la parte más anterior de las neuronas laterales del cinturón estaban más relacionadas con el procesamiento de las vocalizaciones del mono (vía ventral o del “qué”).

Utilizando imágenes con tensor de difusión, que permiten cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos, se ha demostrado que las proyecciones desde la corteza auditiva primaria y el cinturón en los humanos siguen la misma trayectoria que en el mono (Rauschecker y Scott 2009). La proyección principal se produce desde el giro de Heschl al giro temporal superior anterior, y luego cruza la línea divisoria de las regiones frontales inferiores, a través del fascículo uncinado y la cápsula extrema (vía ventral) (Dick y Tremblay 2012; Frey y cols., 2008). Por otro lado, la conexión desde el STG posterior con el área de Broca mediante el fascículo arqueado (vía dorsal), asumido por Geschwind (1965) es fundamental para conectar el área de Wernicke con el área de Broca.

Evidencia de estudios con lesiones y de neuroimagen funcional apoyan la distinción entre la vía dorsal y ventral (p.ej. Alain y cols., 2001; Clarke y cols., 2002; Warren y Griffiths 2003), particularmente la vía ventral (Zatorre, Bouffard, y Pascal 2004). Sin embargo, el rol de la vía dorsal para el procesamiento espacial es más problemático ya que no está claro que sea específicamente sensible a la localización espacial (Smith y cols., 2010; Zatorre y cols. 2002).

La vía dorsal también puede tener un papel en las transformaciones audio-motoras (Warren, Wise, y Warren 2005) comparable con el rol propuesto para la vía dorsal visual

(Milner y Goodale 1995), en la que la información visual es usada para guiar la acción motora. En el modelo de Warren, la información auditiva espacial puede ser obtenida para prepararse para el movimiento, y alternativamente, transformar las representaciones auditivas en programas motores: estas “transformaciones audio-motoras” se pueden enviar a través de la vía dorsal auditiva hacia la corteza frontal inferior y premotora. Hickok y Poeppel (2000, 2004, 2007) también han propuesto el modelo audio-motor para el procesamiento del lenguaje en el que la vía dorsal transforma las representaciones auditivas del lenguaje en programas motores para producir el lenguaje (ver apartado 4.1.1 vías de procesamiento del lenguaje auditivo); sin embargo, a diferencia del modelo de Warren, los autores indicaron que su modelo no es susceptible para el procesamiento de la información espacial auditiva.

Estudios recientes sobre procesamiento musical muestran como esta vía dorsal puede ser relacionada con las transformaciones audio-motoras, demostrando que estas interacciones en la música son más intensas que las visuo-motoras (ver Zatorre, Chen, y Penhune 2007). Un ejemplo de estas interacciones sería el hecho de seguir un ritmo mediante movimientos con los dedos o las piernas cuando se percibe música o ritmos, y muchas veces se produce de manera inconsciente. Además, estudios con músicos también han revelado la presencia de neuronas espejo en la corteza premotora cuando se procesa música, evidenciando que la activación de áreas auditivas primarias tiene asociada la activación motora (Zatorre, Chen, y Penhune 2007).

En resumen, tanto el estudio del procesamiento musical como el procesamiento del lenguaje ofrecen un escenario perfecto para poder llevar a cabo investigaciones sobre cómo se producen las interacciones audio-motoras y qué mecanismos se encuentran implicados.

### **3. Modulación de la actividad cerebral debido a la formación musical**

Un número creciente de investigadores está convencido que la música puede proporcionar información valiosa acerca de cómo funciona el cerebro, ya que la capacidad de percibir la música parece estar presente desde muy temprano en el desarrollo. Naturalmente, cada uno aprende las características específicas de su cultura musical, pero todas las personas tenemos las capacidades básicas para su procesamiento (Zatorre, 2005).

A pesar de que casi todo el mundo parece tener sistemas neurales complejos que les permiten percibir música y reproducir patrones musicales con movimiento o con el canto, no todo el mundo es capaz de tocar un instrumento musical a nivel profesional. Tocar un instrumento a nivel profesional es una tarea multimodal compleja que requiere la interacción precisa entre la coordinación bimanual de las manos y las funciones cognitivas superiores que por lo general requieren precisión que se consigue con años de práctica (Herholz y Zatorre 2012; Wan y Schlaug 2010). Esto permite preguntarse, ¿qué efectos tiene la formación musical en la estructura y la función del cerebro?

#### **3.1. Estudios estructurales.**

Los cambios estructurales y funcionales que se producen al tocar un instrumento musical son visibles en diferentes niveles de la vía auditiva, desde el tronco cerebral (Kraus y Chandrasekaran 2010; Strait y Kraus 2014), a cortezas auditivas primarias y sus áreas circundantes (Bermudez y cols., 2009; Elmer y cols., 2013; Gaser y Schlaug 2003; Schneider y cols., 2002), y desde esas zonas a las áreas que participan en el procesamiento auditivo de alto nivel (James y cols., 2014; Lappe, Herholz, Trainor, y

Pantev, 2008; Loui, Zamm, y Schlaug, 2012). Además de las áreas auditivas, las diferencias estructurales debidas a la formación musical se extienden a las regiones motoras y sensoriomotoras, a las áreas premotoras, y también implica estructuras subcorticales, como los ganglios basales y el cerebelo (Amunts y cols., 1997; Bangert y Schlaug 2006; Bermudez y cols., 2009; Elbert y cols., 1995; Gaser y Schlaug 2003; Hutchinson y cols., 2003). Este circuito neural está involucrado en el control motor y la planificación motora fina (p.ej. los movimientos de los dedos) mientras están tocando un instrumento musical, así como durante el aprendizaje motor (Schmidt y Lee, 2011).

Cabe destacar que las diferencias estructurales en lóbulo frontal se han descrito también de forma consistente (Bermudez y cols., 2009; Gaser y Schlaug 2003). Concretamente, Bailey, Zatorre, y Penhune (2014) encontraron diferencias en sustancia gris (GM, Gray Matter) entre músicos que empezaban la formación musical antes de los 7 años y los que empezaban más tarde de los 7 años en la región premotora ventral derecha. Esta región ha sido relacionada con la integración sensoriomotora (Chen, Penhune, y Zatorre 2009; Zatorre, Chen, y Penhune 2007).

También se han observado diferencias en estructuras de sustancia blanca (WM, White Matter), incluyendo el cuerpo calloso (CC, corpus callosum) y el fascículo arqueado (AF, arcuate fasciculus). El CC, conecta los dos hemisferios cerebrales, y ayuda a la coordinación de ambas manos cuando se realizan secuencias motoras bimanuales complejas (Johansen-Berg y cols., 2007). Por lo tanto, esta estructura tiene especial relevancia para los músicos, quienes utilizan áreas de ambos hemisferios cerebrales a la vez no sólo para realizar movimientos coordinados, sino también para realizar movimientos independientes con las dos manos. Schlaug y cols. (1995) descubrieron que los músicos profesionales que habían empezado a tocar antes de los 7 años, tenían un CC más grueso de lo normal, un hallazgo que desde entonces ha sido

replicado por diferentes grupos de investigación y usando diferentes enfoques metodológicos (Lee, Chen, y Schlaug 2003; Oztürk y cols., 2002). Sin embargo, estos estudios no pueden descartar la posibilidad de que las diferencias encontradas en el CC estuviesen ya antes del entrenamiento (p.ej. diferencias genéticas). Para resolver esta cuestión, Schlaug y cols. (2009) realizaron un estudio con una muestra de niños entre 5 y 7 años, divididos en 3 grupos basándose en el tiempo de práctica instrumental semanal: práctica alta (2 a 5 horas semanales), práctica baja (1 o 2 horas semanales), y el grupo control, que no realizaba ninguna práctica musical. No encontraron diferencias en el tamaño del CC en la línea base, pero después de 29 meses de práctica musical, observaron un aumento en el grupo que realizaba una práctica semanal alta. Además, la práctica total semanal correlacionaba con el cambio en el CC (a más práctica semanal, mayor incremento del CC).

En un estudio reciente realizado por Vollmann y cols. (2014) que utilizó dos pulsos de estimulación magnética transcraneal (TMS, Transcranial Magnetic Stimulation) en la corteza motora primaria, se evaluaron las diferencias en la cantidad de inhibición interhemisférica (IHI, Interhemispheric Inhibition) como un marcador para el procesamiento de información transcallosa entre músicos y no-músicos. Encontraron IHI de izquierda a derecha cuando comparaban a los músicos con no-músicos, lo que sugiere que la IHI está afectada por las demandas bimanuales de tocar un instrumento musical. Además, el efecto fue más fuerte para los músicos que tocaban instrumentos de cuerda, ya que para tocar estos instrumentos mueven sus brazos, manos y dedos de manera más independiente que otros músicos.

El fascículo arqueado es un tracto de WM que conecta la región temporal del cerebro con la región frontal y se ha propuesto que participa en el procesamiento audio-motor en la música y el lenguaje (Halwani y cols., 2011; Saur y cols., 2008; López-

Barroso y cols., 2013). Halwani y cols. (2011) realizaron una comparación entre cantantes, instrumentistas y no-músicos, evidenciando que el AF en ambos grupos de músicos tenían mayor volumen y valores más altos de anisotropía fraccional (una medida de la direccionalidad de las moléculas del agua y por lo tanto de la integridad de las fibras de WM) en comparación con el grupo de no-músicos. Concretamente, observaron un efecto bilateral en los cantantes relacionado con las funciones musicales, así como la lingüística; y un efecto lateralizado en la derecha para los instrumentistas relacionado con las funciones musicales.

En resumen, la formación musical ha sido relacionada con cambios en las regiones auditivas y motoras del cerebro que afectan a áreas audio-motoras, así como las conexiones estructurales que las conectan. Por lo tanto, cabe esperar que la formación musical no solamente modifique estas regiones de forma aislada, sino también la FC entre ambas regiones y además entre las áreas motoras que controlan los movimientos de las dos manos.

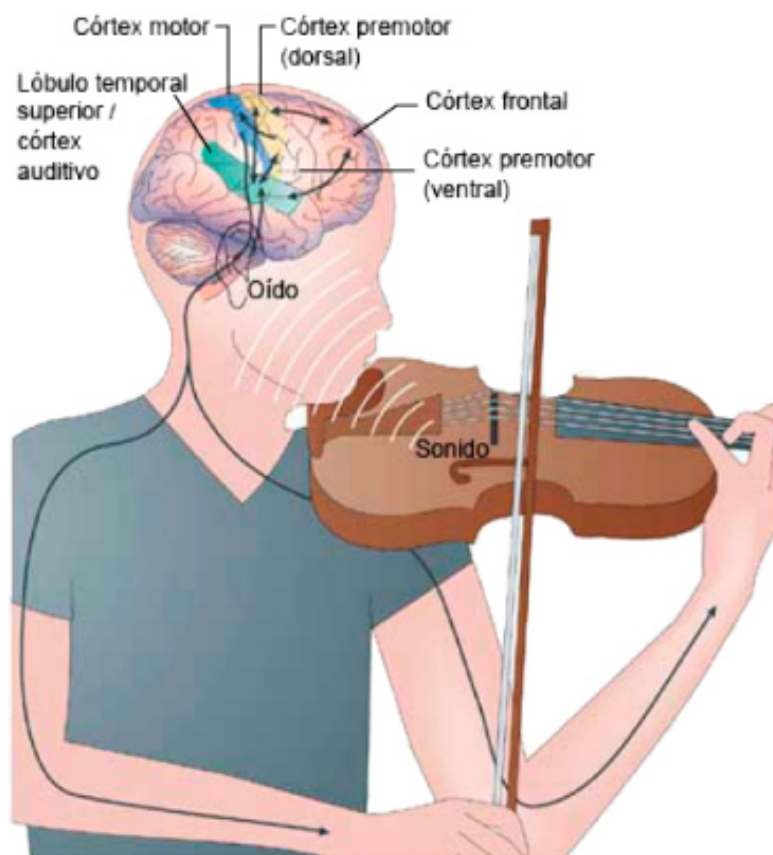
### **3.2. Estudios de actividad cerebral: interacciones audio-motoras.**

Las interacciones entre los sistemas sensoriales y motores son importantes ya que nos permiten dirigirnos y comprometernos con nuestro ambiente y con las personas que nos rodean. Existe literatura previa de cómo el sistema visual y el motor se coordinan, por ejemplo, cuando alcanzas y agarras un objeto (Rizzolatti y Luppino, 2001). Sin embargo, poco se sabe acerca de los sustratos neurales que subyace el aprendizaje audio-motor, a pesar de que es igualmente importante, ya que este sistema es necesario para el lenguaje y la interpretación musical. Por ejemplo, cuando se aprende a tocar un instrumento musical, las asociaciones entre sonidos y sus acciones se establecen y la

información auditiva se utiliza para asegurarse que cada nota se ejecuta en el momento adecuado y a tono (Chen y cols., 2009). Por lo tanto, las interacciones entre el sistema auditivo y motor son muy importantes (ver figura 3).

Cuando un músico realiza interpretación musical, al menos se necesitan 3 controles motores básicos: coordinación, secuenciación y organización espacial del movimiento (Zatorre, Chen, y Penhune 2007). La coordinación se relaciona con la organización del ritmo musical, mientras que la secuenciación y la organización espacial del movimiento implican que el músico toque las diferentes notas con su instrumento musical.

**Figura 3. Interacciones audio-motoras durante la interpretación musical.** Imagen obtenida de Zatorre, Chen, y Penhune (2007).



Al tocar un instrumento musical, e incluso al escuchar música, nuestro cerebro lleva a cabo interacciones audio-motoras. Estas interacciones pueden desarrollarse dentro de 2 categorías: la proalimentación y la retroalimentación (Zatorre, Chen, y Penhune 2007). En las interacciones de proalimentación, es el sistema auditivo el que influye preferentemente en el acto motor, normalmente de forma predictiva (Large y Palmer 2002). Un ejemplo sería el efecto de la música en los trastornos de movimiento: estímulos auditivos rítmicos han demostrado mejorar la capacidad de caminar en pacientes con accidente cerebrovascular y en la enfermedad de Parkinson (McIntosh y cols., 1997; Thaut, McIntosh, y Rice 1997). Las interacciones de retroalimentación son relevantes cuando se toca un instrumento musical o al cantar, ya que se tiene que comprobar el tono continuamente, escuchando cada nota producida y realizando los ajustes motores adecuados.

La coordinación entre los sistemas auditivo y motor es necesaria para la interpretación musical (Bangert y Altenmüller 2003; D'Ausilio y cols., 2006; Jäncke 2012; Lahav, Saltzman, y Schlaug 2007; Pantev y cols., 2001; Zatorre, Chen, y Penhune 2007). Estudios realizados con músicos y personas sin formación musical que aprenden a tocar una melodía, describen que escuchar ciertos patrones rítmicos que se han aprendido con anterioridad activa regiones motoras del cerebro, y tocar un teclado del piano sin sonido activa regiones auditivas (Bangert y cols., 2006; Baumann y cols., 2007; Chen, Penhune, y Zatorre 2008, 2009; Herholz y cols., 2015; Lahav, Saltzman, y Schlaug 2007).

Estudios previos como el de Chen, Penhune, y Zatorre (2008, 2009) basados en la evidencia de que el ritmo musical y el movimiento están estrechamente relacionados, investigan la relación entre los sistemas auditivos y motores. Encontraron que la unión audio-motora durante la interpretación musical implica el STG posterior, incluyendo el



plano temporal, implicados durante la percepción y la sincronización de ritmos musicales; y la corteza premotora. Cabe destacar que la corteza premotora tradicionalmente se ha dividido en 2 partes: dorsal y ventral. La parte ventral se ha demostrado que participa cuando los sonidos son significativos para el sistema motor, es decir, cuando se escucha una melodía que se ha aprendido a tocar con un instrumento musical se activa esta región (Bangert y cols., 2006; Chen, Penhune, y Zatorre 2008, 2009; Lahav, Saltzman, y Schlaug 2007). Sin embargo, esta activación desaparece cuando se escucha una melodía y los sonidos no son relevantes para el sistema motor (Chen y cols., 2008, 2009; Lahav y cols., 2007). Por lo tanto, se ha propuesto que la corteza premotora ventral está implicada en la transformación directa de sonidos a movimientos (Chen y cols., 2008, 2009). Por otro lado, la corteza premotora dorsal participa en aspectos más abstractos de orden superior del movimiento (Cisek y Kalaska, 2004; Hoshi y Tanji, 2006; Picard y Strick, 2001). La inactivación de la corteza premotora dorsal, y no de la ventral, afecta a la capacidad de qué movimiento seleccionar entre las alternativas que compiten (Kurata y Hoffman, 1994), y también la capacidad de coordinar los movimientos (Davare y cols., 2006). Chen, Penhune, y Zatorre (2009) refuerzan que la corteza premotora dorsal está implicada en aspectos de orden superior de la organización del movimiento, ya que ellos encuentran en su estudio que esta región es sensible a la estructura métrica abstracta de un ritmo musical.

Aunque las interacciones audio-motoras se pueden observar también en las personas que no tienen formación musical, los músicos son una excelente población para investigar esta cuestión debido a que sus asociaciones entre los sistemas auditivo y motor están bien arraigadas y son intensas. Pese a que un gran número de estudios han examinado los sistemas neurales que subyacen estas funciones por separado, poco se ha estudiado sobre cómo funcionan en conjunto para producir la interpretación musical.

#### **4. Modulación de la actividad cerebral debida al aprendizaje de un vocabulario nuevo.**

La adquisición de la lengua nativa (L1, First Language) o de una segunda lengua (L2, Second Language) requiere el aprendizaje de una serie de componentes o aspectos básicos del lenguaje, entre ellos gramática, fonología y vocabulario. El vocabulario es de gran importancia para aprender un idioma y posibilitar la comunicación.

Los seres humanos, ya sean niños o adultos, aprenden palabras nuevas a lo largo de toda la vida y, además, es una condición crucial para el aprendizaje de una segunda lengua. Sin embargo, comprender cómo lo hacen es una tarea compleja. Aprender palabras nuevas parece ser una capacidad única en los seres humanos, y no solamente nos diferencia de otras especies, sino que también observamos diferencias entre los seres humanos cuando se lleva a cabo este aprendizaje. Este proceso implica tanto componentes semánticos como fonológicos, y el aprendizaje normalmente requiere la repetición de ejemplos para poder aprender cómo articular las nuevas palabras (Jarvis 2004; Rauschecker, Pringle, y Watkins 2008). Para poder estudiar solamente el componente fonológico del aprendizaje articulatorio, separado de los procesos semánticos, se pueden utilizar pseudopalabras. Las pseudopalabras son cadenas de letras que no tienen ningún significado, pero que son pronunciables porque se ajustan a la ortografía de la lengua (Gathercole y cols., 1994; Gathercole y cols., 1997; Klein y cols., 2006; Saur y cols., 2008, 2010; Yoo y cols., 2012). Esto es importante porque varias rutas de procesamiento de palabras (p.ej., fonológica vs. semántica) han demostrado que activan áreas cerebrales diferentes.

La adquisición de vocabulario puede ocurrir de distintas maneras, normalmente asociados a contextos de adquisición de la(s) lengua(s) nativa(s) o al aprender una

segunda lengua. Las personas pueden aprender dos idiomas simultáneamente desde el nacimiento, en este contexto el significado de las nuevas palabras se extrae de momentos de aprendizaje diferentes mediante la observación y la integración de múltiples señales, como su ubicación en relación con otras palabras. Este tipo de aprendizaje requiere habilidades cognitivas sociales (Tomasello y Akhtar 1995; Yu, Ballard, y Aslin 2005). En otros casos, se puede aprender un segundo idioma de forma secuencial mediante una instrucción formal, en un entorno de inmersión o en otras situaciones. Dentro de la instrucción formal, el aprendizaje de pares asociados, parece ser una forma típica de adquisición de vocabulario (Nation, 2001). Este aprendizaje consiste en la presentación de pares de palabras que se tienen que memorizar, y después se presenta la primera palabra y se pide que recuerden la segunda palabra del par.

#### **4.1. Representación de las palabras nuevas**

Una persona que habla habitualmente una lengua tendrá aproximadamente unas 30.000 palabras en su léxico mental (Altmann 1997; Waring y Nation 1997). ¿Cómo logramos aprenderlas, asociarlas y conseguir comunicarnos con los demás? Durante más de dos décadas, los neurocientíficos y lingüistas han investigado las áreas cerebrales que permiten a los seres humanos hablar y comprender el lenguaje (ver Price, 2010, para una revisión). Muchas de las áreas cerebrales que contribuyen al almacenamiento y la recuperación de la información lingüística se encuentran en regiones frontales y temporales (Price 2010, 2012; Vigneau y cols., 2006, 2011). Sin embargo, todavía hay mucha controversia acerca de las funciones de las diferentes áreas cerebrales, y se está todavía lejos de tener una imagen clara de cómo estas áreas están conectadas para poder transmitir la información.

La capacidad de comprensión de nuestro cerebro nos permite asociar sonidos y símbolos con conceptos significativos. Estudios en niños y adultos han demostrado que la adquisición de palabras nuevas se produce después de pocas presentaciones, en un fenómeno conocido como “mapeo-rápido” (“fast-mapping”) (Carey y Bartlett 1978; Heibeck y Markman 1987; Waxman y Gelman 2009), y conservan este aprendizaje después de un mes sin nuevas presentaciones (Markson y Bloom 1997). Una serie de estudios han comprobado que se pueden reconocer o producir correctamente palabras con alta precisión después de horas de entrenamiento (Batterink y Neville 2011; Breitenstein y cols., 2005; Jeong y cols., 2010; Mestres-Missé y cols., 2008; Mestres-Missé, Rodríguez-Fornells, y Münte 2010; Raboyeau y cols., 2010; Sandak y cols., 2004), y que este conocimiento se mantiene después de meses de no entrenamiento (Raboyeau y cols., 2004). Estos estudios demuestran que el aprendizaje en adultos parece seguir patrones muy similares a los de aprendizaje de palabras en la adquisición de la lengua materna en niños.

Un aspecto de especial relevancia en el aprendizaje de un vocabulario nuevo es la coordinación entre los sistemas auditivo y motor (Hickok y Poeppel 2004, 2007; López-Barroso y cols., 2013; Rodríguez-Fornells y cols., 2009). Por ejemplo, cuando se aprende un vocabulario nuevo, es imprescindible que se realicen las asociaciones entre cómo suena la palabra y los movimientos articulatorios necesarios para realizar ese sonido. Después de haber adquirido esa representación audio-motora de la nueva palabra, es posible asociar a dicha representación su significado.

Se ha propuesto que las regiones audio-motoras se comunican directamente a través del fascículo arqueado (Catani, Jones, y Ffytche 2005; López-Barroso y cols., 2013; Saur y cols., 2008, 2010), una vía que muestra un alto grado de complejidad a lo largo de la escala filogenética (Catani, Jones, y Ffytche 2005; Rilling y cols., 2008;

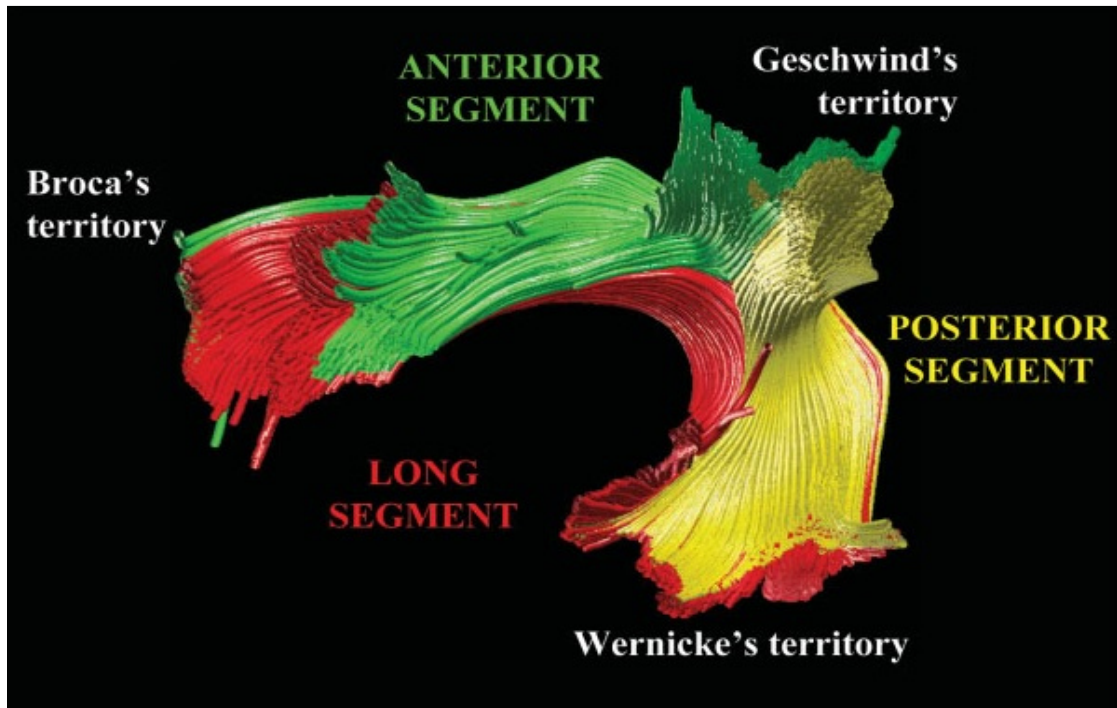
Schmahmann y cols., 2007; Thiebaut de Schotten y cols., 2012). Estudios previos han descrito un modelo del FA en el que la comunicación entre regiones temporales y frontales está mediada por dos redes paralelas:

1.- Vía directa compuesta por la parte larga del AF (ver figura 4 color rojo), que conecta la parte posterior del giro temporal superior (BA 22) y medio (BA 37) (área de Wernicke) con el giro frontal inferior (BA 44 y 45), giro frontal medio (BA 46) y la corteza premotora (BA 6) (área de Broca).

2.- Vía indirecta compuesta por la parte anterior (ver figura 4 color verde), que conecta la región de Broca con la corteza parietal inferior (BA 39 y 40) (región de Geschwind) y la parte posterior (ver figura 4 color amarillo) que conecta la región de Geschwind con Wernicke.

Thiebaut de Schotten y cols., (2012) proponen que en los seres humanos, un subconjunto de conexiones une el giro temporal medio e inferior (BA 21, 22 y 37) con el giro precentral (BA 6) y con regiones del giro frontal inferior y medio (BA 8, 9, 44 y 45). En general, proponen que el AF muestra diferencias significativas entre el cerebro de los seres humanos y los monos, en la proyección hacia el giro temporal medio e inferior que presentan los humanos pero que se encuentra ausente en el mono.

**Figura 4. Reconstrucción tractográfica del fascículo arqueado.** Imagen obtenida de Catani y cols., 2005.



En comparación con los monos, la evolución de las conexiones audio-motoras en los seres humanos ha permitido desarrollar un sistema para la memoria de trabajo auditiva que es imprescindible para el aprendizaje de secuencias fonológicas complejas (Rauschecker 2012; Schulze, Vargha-Khadem, y Mishkin 2012). Si existe esta relación, las diferencias individuales en la estructura del AF deben afectar a la capacidad de aprender nuevas palabras. Un estudio reciente realizado por López-Barroso y cols., (2013) ha buscado evidencia de la relación entre el rol propuesto para el AF en la integración audio-motora y el aprendizaje de palabras. Para ello, analizaron el patrón de conectividad estructural entre las áreas auditivas y motoras en ambos hemisferios utilizando la técnica de tractografía, que posibilita la reconstrucción virtual de las conexiones de WM (Beaulieu, 2002). Además, 27 participantes fueron escaneados

mientras escuchaban nueve palabras artificiales que no tenían ningún significado y que se repetían 42 veces cada una. Después del aprendizaje, se les pasaba un test de reconocimiento donde tenían que decidir si cada palabra que escuchaban había aparecido durante el aprendizaje o no. Los resultados de este estudio mostraron que el aprendizaje de nuevas palabras correlacionaba con las propiedades microestructurales y con la fuerza de la FC entre las regiones de Wernicke y Broca solamente en el hemisferio izquierdo.

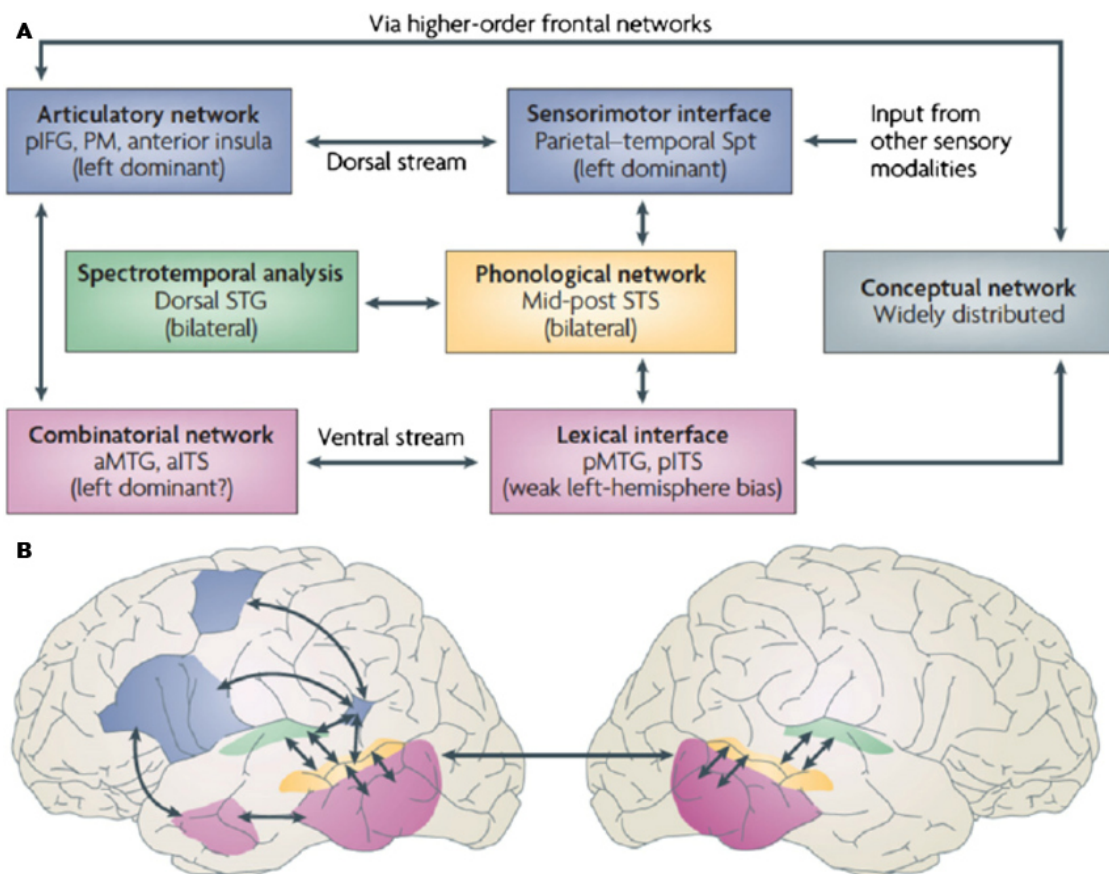
En resumen, los estudios previos han demostrado que las regiones frontales y temporales se encuentran conectadas por dos vías paralelas. La vía directa, que conecta las regiones frontales dorsales (área de Broca) y temporales (área de Wernicke) mediante el AF, se ha visto implicada en el aprendizaje de palabras debido a su relevancia en la integración audio-motora. Por lo tanto, la habilidad de aprender nuevas palabras parece que depende de una buena conexión entre regiones frontales y temporales. Además, también se sustenta la idea que la ausencia de estas conexiones en otros animales pueda explicar la capacidad de los seres humanos para aprender palabras.

#### **4.1.1. Vías de procesamiento del lenguaje auditivo: dorsal y ventral**

Desde el trabajo de Ungerleider y Mishkin (1982), el procesamiento de la información visual se ha dividido en la vía dorsal dedicada al análisis de la posición espacial (“dónde o cómo”) y la vía ventral especializada en la identificación de objetos (“qué”). Tal como hemos visto, esta división se ha aplicado recientemente en el sistema auditivo (Rauschecker y Scott 2009). De manera similar, se propuso el modelo dual del procesamiento del lenguaje, con una vía dorsal que transforma las representaciones auditivas en programas motores para producir el lenguaje y la vía ventral que participa

en la unión de las representaciones acústicas del lenguaje con sus representaciones conceptuales (Hickok and Poeppel 2000, 2004, 2007; ver figura 5). Recientemente, nuevos conocimientos sobre la conectividad cerebral que apoyan este modelo han sido obtenidos en humanos (Dick, Bernal, y Tremblay 2013; López-Barroso y cols., 2013; Saur y cols., 2008, 2010).

**Figura 5. Modelo dual de procesamiento del lenguaje auditivo.** A) Diagrama esquemático del modelo de procesamiento dual. B) Localizaciones anatómicas aproximadas de los componentes del modelo dual. Imagen obtenida de Hickok y Poeppel (2007).





La adquisición de cualquier idioma es un proceso complejo que requiere al menos dos habilidades esenciales. La primera de ellas es cómo reproducir los patrones de sonidos que escucha con el tracto vocal, mientras que la otra es cómo transformar los patrones de sonido de voz en palabras con significados. Dicho de otra manera, la información del habla debe ser procesada a lo largo de dos rutas diferentes, vía audio-motora y vía audio-conceptual. Estas dos corrientes de procesamiento implican circuitos parcialmente separados en el cerebro y forman la base del modelo de procesamiento dual del lenguaje (Hickok y Poeppel 2000, 2004, 2007) .

#### ***4.1.1.1. Vía dorsal***

Las primeras propuestas respecto a la vía dorsal auditiva sostuvieron que esta vía estaba implicada en la audición espacial (“dónde”) (Rauschecker 1998), parecida a la vía de procesamiento de la información visual en la corriente dorsal también dedicada al análisis de la posición espacial (“dónde”) (Ungerleider y Mishkin 1982). Recientemente, se ha producido cierta confluencia sobre la idea que la vía dorsal permite la integración audio-motora (Hickok y Poeppel 2000, 2004, 2007; Rauschecker y Scott 2009; Rauschecker 2011; Scott y Wise 2004). Concretamente, la vía dorsal auditiva izquierda permite la interacción entre las representaciones auditivas y motoras del habla. Esta propuesta guarda cierto parecido con las propuestas más recientes realizadas para la vía dorsal visual (Andersen, 1997; Milner & Goodale, 1995).

La idea de la interacción audio-motora en el lenguaje no es nueva. Esta relación directa entre las representaciones sensoriales y motoras ya formaba parte del modelo clásico de Wernicke, el cual discutía abiertamente que los sistemas sensoriales participaban en la producción del lenguaje (Wernicke, 1874). Las teorías motoras de la

percepción del lenguaje también asumen un vínculo entre los sistemas sensoriales y motores (Lieberman & Mattingly, 1985). Aun así, el argumento más simple de la necesidad de interacciones audio-motoras en el lenguaje viene del desarrollo, ya que aprender a hablar es fundamentalmente una tarea de aprendizaje motor en el que la entrada de la información es sensorial. Por lo tanto, debe haber un mecanismo neural que mantiene los sonidos del lenguaje, y que puede usar estas huellas sensoriales para guiar con precisión los gestos del lenguaje y así reproducir los sonidos con exactitud (Doupe & Kuhl, 1999; Wernicke, 1874). Por ejemplo, si se pide a una persona que produzca una determinada vocal y se manipula lo que escucha (suena como otra vocal) entonces la persona modificará los movimientos articulatorios para que suene como la vocal inicial (Guenther, Hampson, y Johnson, 1998; Wernicke, 1874).

Esta vía transforma las representaciones auditivas en programas motores para producir el lenguaje (Hickok y Poeppel 2000, 2004, 2007; Rauschecker y Scott 2009; Rauschecker 2011; Scott y Wise 2004). Incluye regiones del temporal superior incluyendo áreas auditivas y la unión temporoparietal, así como regiones frontales, implicando la parte dorsal del giro frontal inferior (IFG, inferior frontal gyrus) y la corteza premotora. Está vinculada al mapeo de los sonidos acústicos del lenguaje con sus representaciones articulatorias (ver figura 5).

Se encuentra principalmente lateralizada en el hemisferio izquierdo, lo que explicaría por qué los déficits de producción son secuelas de lesiones temporales y frontales dorsales, y por qué las lesiones en el hemisferio izquierdo pueden afectar al rendimiento en tareas de percepción del lenguaje (Hickok y Poeppel 2004, 2007). Recientemente, se ha visto que lesiones en la parte dorsal del STG izquierdo y en la unión temporoparietal se asocian con la afasia de conducción (Buchsbaum y cols., 2011; Fridriksson y cols., 2010), que se caracteriza por una buena comprensión pero con

frecuentes errores fonéticos en la producción y gran dificultad para repetir palabra por palabra. Clásicamente se había considerado como un síndrome de desconexión que se producía cuando el AF estaba dañado (Geschwind, 1965). Funcionalmente se ha caracterizado como un déficit en la capacidad de codificar la información fonológica para la producción (Wilshire y McCarthy, 1996).

El desarrollo del lenguaje es una función primaria y fundamental del circuito de integración audio-motor (Hickok y Poeppel 2000, 2004). Hickok y Poeppel (2004, 2007) proponen que las interacciones audio-motoras también podrían estar implicadas en la adquisición de un vocabulario nuevo. La primera vez que escuchamos una palabra se produce una nueva representación sensorial y esta se debe mantener en un estado activo (es decir, en la memoria fonológica a corto plazo). Al mismo tiempo, esta huella recién creada podría guiar la producción de las secuencias motoras articulatorias. Una vez que conocemos esa palabra, Hickok y Poeppel (2007) proponen que la naturaleza de estas interacciones pueden cambiar.

#### ***4.1.1.2. Vía ventral***

La vía ventral puede ser interpretada como un sistema auditivo que procesa el “qué” y que está diseñado no sólo para transformar las representaciones acústicas del lenguaje en sus representaciones semánticas correspondientes, sino que también contribuye a la formación de los significados de los enunciados integrados complejos como frases y oraciones. De acuerdo con el modelo de Hickok y Poeppel (2007), esta vía tiene dos componentes principales: el interfaz léxico y la red combinatoria (ver figura 5).

El interfaz léxico tiene conexiones recíprocas con la red fonológica y se cree que se encuentra bilateralmente en la parte posterior de los lóbulos temporales inferior y medio. Este interfaz no se ve como un almacén de los significados de las palabras, sino que se ve como un intermediario para la unión de las representaciones fonológicas con sus representaciones semánticas. Pero, ¿qué tipo de evidencia apoya la propuesta de que este interfaz se encuentra en la parte posterior de los lóbulos temporales inferior y medio? La propuesta es consistente con una serie de estudios de neuroimagen funcional que se han centrado en el procesamiento semántico (Binder y cols., 2009; Humphries y cols. 2006; Rissman, Eliassen, y Blumstein 2003; Rodd, Davis, y Johnsrude 2005). Las personas adquirimos y usamos conceptos con facilidad gracias a la memoria semántica. Esta memoria se corresponde con el conocimiento general de los objetos, significados de las palabras, hechos y personas, sin conexión a ningún tiempo o lugar en particular (Patterson, Nestor, y Rogers 2007).

Binder y cols., (2009) realizaron un meta-análisis con 120 estudios para clarificar las regiones cerebrales que están implicadas en el procesamiento semántico. Los resultados mostraron consistencia entre los diferentes estudios, con activaciones en el lóbulo temporal izquierdo además de activaciones en el lóbulo parietal inferior (IPL, inferior parietal lobule), la corteza prefrontal ventromedial y dorsomedial, el IFG izquierdo, y el giro cingulado posterior. Muchas de estas regiones se habían observado cuando se procesan palabras comparado con pseudopalabras en el meta-análisis de Davis and Gaskell (2009), o en activaciones en respuesta a estímulos auditivos familiares en la revisión de estudios con fMRI realizado por Price (2010, 2012).

Otra evidencia proviene de las afasias. El subgrupo de los afásicos de Wernicke con déficits de comprensión más severos tienden a tener lesiones que abarcan el giro temporal posterior medio (Dronkers, Redfern, y Knight 2000). Además, la lesión en el

giro temporal medio e inferior en las partes posteriores del hemisferio izquierdo pueden dar lugar a la afasia sensorial transcortical, un síndrome en el que la comprensión de las palabras, frases y oraciones se encuentra gravemente alterado (Kertesz, Sheppard, y Mackenzie, 1982). Desde la perspectiva del modelo dual de procesamiento del lenguaje, en ambos tipos de trastornos el deterioro puede no afectar necesariamente el significado de la palabra en sí, sino que puede dañar los mecanismos neurales que transforman las representaciones fonológicas de las palabras en las representaciones semánticas correspondientes. Por último ¿qué pasa con la idea de que, tal y como han descrito Hickok y Poeppel, “hay un cierto grado de capacidad bilateral sobre el acceso léxico y semántico”? Esta hipótesis no ha sido explorada en profundidad, pero hay cierta evidencia que proviene de estudios en los que se demuestra que los pacientes con síndrome de desconexión por lesión callosa que pueden entender algunas palabras presentadas en el hemisferio izquierdo (Zaidel y cols. 1995).

En segundo lugar, de acuerdo con la teoría, el interfaz léxico no solamente une las representaciones fonológicas con sus representaciones semánticas, sino que también tiene conexiones recíprocas con la red combinatoria. Esta red implica estructuras del hemisferio izquierdo en la parte anterior del lóbulo temporal. Esta región de orden superior se piensa que juega un papel importante en la construcción de los significados integrados de las frases y oraciones, basándose tanto en la información semántica como en la gramatical. La idea general ha recibido algún apoyo preliminar a partir de estudios con tomografía por emisión de positrones (PET, Positron Emission Tomography), magnetoencefalografía (MEG, Magnetoencephalography) y de fMRI, donde muestran que escuchar frases que son semánticamente coherentes y sintácticamente están bien formadas implica activación del lóbulo temporal anterior izquierdo si se compara con la escucha de una lista de palabras y otros tipos de estímulos auditivos (Bemis y Pylkkänen

2011, 2013; Humphries y cols., 2001; Humphries y cols., 2006, 2005; Vandenberghe, Nobre, y Price 2002). Rogalsky y Hickok (2009) realizaron un estudio de fMRI en el que sugerían que las características semánticas y sintácticas de las frases se procesaban en la red combinatoria mediante el lóbulo temporal anterior izquierdo.

En resumen la vía ventral puede considerarse como la vía del “qué”, ya que permite la comprensión. Tiene dos componentes anatómicos-funcionales. El interfaz léxico que asocia las representaciones fonológicas con sus representaciones semánticas correspondientes. Este interfaz se encuentra bilateralmente en la parte posterior de los lóbulos temporales inferior y medio. Por otro lado, la red combinatoria es un sistema para integrar los aspectos semánticos y gramaticales de frases y oraciones, que se encuentra en la parte anterior del lóbulo temporal predominantemente en el hemisferio izquierdo.

#### ***4.1.1.3. Estudios de neuroimagen: vías de procesamiento del lenguaje.***

Esta propuesta de las vías de procesamiento del lenguaje ha sido apoyada por Rodríguez-Fornells y cols. (2009) en su modelo de aprendizaje del lenguaje, que plantea la vía dorsal como un interfaz de interacciones audio-motoras que se ve implicada en el aprendizaje inicial de las formas fonológicas. Esta vía incluye regiones del temporal superior y la unión temporoparietal, así como regiones frontales, incluyendo la parte dorsal del IFG y la corteza premotora. Varios estudios han evidenciado implicaciones de varias zonas de esta red dorsal en el aprendizaje de nuevos contrastes fonológicos (Golestani y Zatorre 2004; Ventura-campos y cols., 2013). Además proponen el interfaz denominado ventral cuya función es la integración del significado, y que está concebido como un mecanismo implicado en inferir el significado utilizando para ello múltiples

señales internas y externas. Esta vía estaría compuesta por el lóbulo temporal medio, inferior y anterior, y la parte ventral del IFG. Por último, a diferencia de Hickok y Poeppel, sugieren la existencia de otra interfaz, que denominan episódico-léxico, y sería el encargado del mapeo rápido de las nuevas palabras en contextos específicos y la consolidación a largo plazo de esta huella en el léxico. Esta vía estaría localizada en el lóbulo temporal medial, incluyendo el hipocampo, el parahipocampo, y la corteza entorrinal y perirrinal. Otros estudios (Davis y cols., 2009; Paulesu y cols., 2009) sugieren que la activación en zonas del lóbulo temporal medial, están especializadas en la adquisición rápida de nueva información, ya que en ambos estudios encontraron que la activación en el temporal medial durante el aprendizaje de nuevas palabras se reducía rápidamente con la repetición de estos estímulos. Con esta evidencia se puede explicar la ausencia de activación en estas zonas en otros estudios en los cuáles los participantes recibieron una amplia formación con los estímulos antes de la prueba (Majerus y cols., 2005; Sandak y cols., 2004). La evidencia neuropsicológica también apoya la implicación del lóbulo temporal medial en la adquisición inicial de nuevas palabras, ya que pacientes con lesiones a nivel bilateral en el hipocampo muestran un deterioro en la adquisición de nuevos nombres y conceptos (Martins y cols., 2006).

Otros estudios de neuroimagen funcional que han utilizado palabras y pseudopalabras también han identificado un circuito neural que parece apoyar tanto las interacciones audio-motoras, como la vía ventral (Davis y Gaskell 2009; Saur y cols., 2008, 2010). En el estudio de Saur y cols. (2008, 2010), combinaron fMRI junto con la técnica de tractografía. En su tarea de repetición, se pedía a los participantes que repitieran palabras y pseudopalabras en voz alta dentro del escaner inmediatamente después de su presentación. Cuando comparaban la repetición de pseudopalabras con las palabras reales, encontraron activaciones en el STG izquierdo (BA 22), tanto en la

parte anterior como posterior; junto con regiones frontales tales como el pars opercularis del IFG y áreas premotoras (BA 44/6). Esta red de regiones apoya la vía dorsal, por lo que se puede decir claramente que la repetición de pseudopalabras está respaldada por la vía dorsal. Además mediante las imágenes del tensor de difusión, observaron que es el fascículo arqueado el que conecta las regiones que componen esta vía. En cambio, cuando escuchaban frases con significado comparado con frases sin sentido, encontraron activaciones en regiones del lóbulo temporal inferior y medio, tanto en la parte anterior como posterior, el giro fusiforme y en la parte triangular y orbital del giro frontal inferior (BA 45/47). Por lo tanto, parece ser que la comprensión del lenguaje se apoya en la vía ventral y la red de procesamiento semántico. Dentro de esta red, las regiones del temporal y frontal se encuentran conectadas a través de la cápsula extrema.

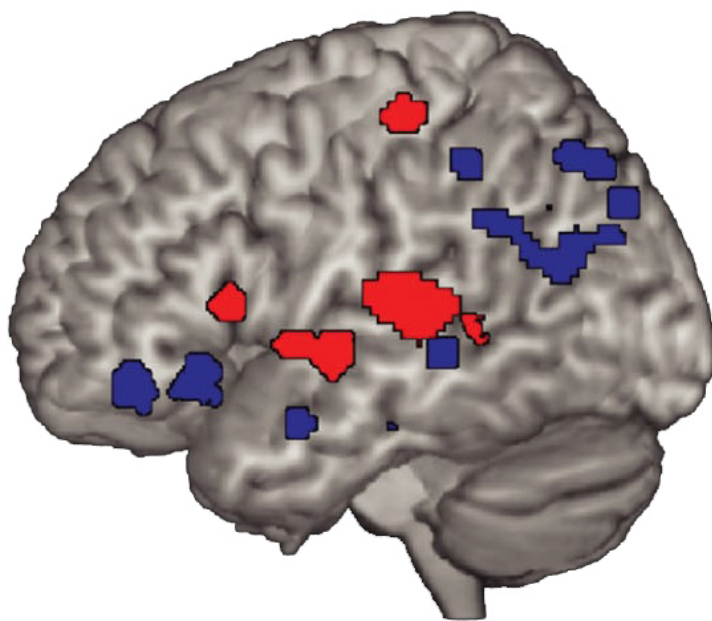
En la misma línea, Davis and Gaskell (2009) propusieron que para que una pseudopalabra se convierta en palabra se tienen que producir dos procesos neurales opuestos: disminución de la respuesta en las regiones cerebrales que se activan debido al procesamiento de las pseudopalabras e incremento de actividad cerebral en regiones que se activan con palabras conocidas. En el meta-análisis realizado por Davis y Gaskell (2009) se revisan 11 estudios donde se comparan palabras y pseudopalabras, también apoya el modelo de procesamiento dual. Estos autores describieron que la respuesta neural que se observa durante el procesamiento de pseudopalabras estaba relacionada con activación en regiones frontales inferiores (parte opercular) y regiones premotoras lateralizadas en el hemisferio izquierdo. Supuestamente estas regiones forman parte de la red articulatoria propuesta por Hickok y Poeppel (2004, 2007) y Scott y Johnsrude (2003). Otras regiones que también aparecen en el meta-análisis relacionadas con esta red articulatoria incluyen la ínsula (Dronkers 1996), el área motora suplementaria



(SMA) y el cerebelo. También se observó activaciones en el STG, relacionado con el procesamiento sub-léxico del habla (ver figura 6, activaciones en color rojo).

En la vía ventral hay más controversia respecto a su función y organización. Algunos autores (Scott & Johnsrude, 2003; Scott, 2005) han propuesto que regiones del lóbulo temporal superior contribuyen a la identificación de palabras familiares, mientras que otros (Hickok y Poeppel 2004, 2007) han implicado las regiones temporales inferiores y medias en las representaciones semánticas. Davis y Gaskell (2009) en su meta-análisis encontraron activación en la parte anterior y posterior del giro temporal medio extendiéndose al polo temporal, en la unión temporo-parietal, así como en la parte ventral del IFG (orbitalis) cuando procesaban palabras comparado con pseudopalabras (ver figura 6, activaciones en color azul).

**Figura 6. Mapas de activación cerebral derivados del meta-análisis realizado por Davis y Gaskell (2009).** Se muestra la activación cerebral de las pseudopalabras comparado con las palabras (color rojo) y la activación de las palabras comparado con las pseudopalabras (color azul). Imagen obtenida de Davis y Gaskell (2009).



#### **4.1.1.4 Conclusiones**

En el campo del lenguaje, el modelo de procesamiento dual del lenguaje auditivo encaja con las propuestas en el campo visual (Milner & Goodale, 1995). En relación con el presente trabajo, cabría esperar que estas dos vías que se relacionan con componentes fonológicos y semánticos estén implicadas en el aprendizaje de un vocabulario nuevo. La primera exposición a las nuevas palabras que todavía no tienen contenido semántico, debería relacionarse con el procesamiento fonológico y por lo tanto con la vía dorsal, y a medida que se incorporen componentes semánticos se reforzará la relevancia de las vías ventrales.

Por lo tanto, el aprendizaje de un vocabulario nuevo parece ser un buen método para estudiar las interacciones audio-motoras, tal y como proponen Hickok y Poeppel (2004, 2007). En este sentido es importante remarcar que dentro del modelo de procesamiento dual del lenguaje, la vía dorsal es la que conecta la parte dorsal del IFG con regiones del temporal superior mediante un haz de axones que es el fascículo arqueado, encargado de las asociaciones entre el sistema auditivo y motor. Pese a que hay diversos estudios que han examinado las diferencias entre palabras y pseudopalabras, poco se ha estudiado sobre cómo estas interacciones audio-motoras pueden cambiar tal y como planteaban Hickok y Poeppel (2007). De esta forma, solamente se puede estudiar la naturaleza de estas interacciones mediante un estudio longitudinal que nos permita observar cómo se procesan las pseudopalabras cuando no se conocen y qué cambios se producen cuando pasan a ser conocidas.

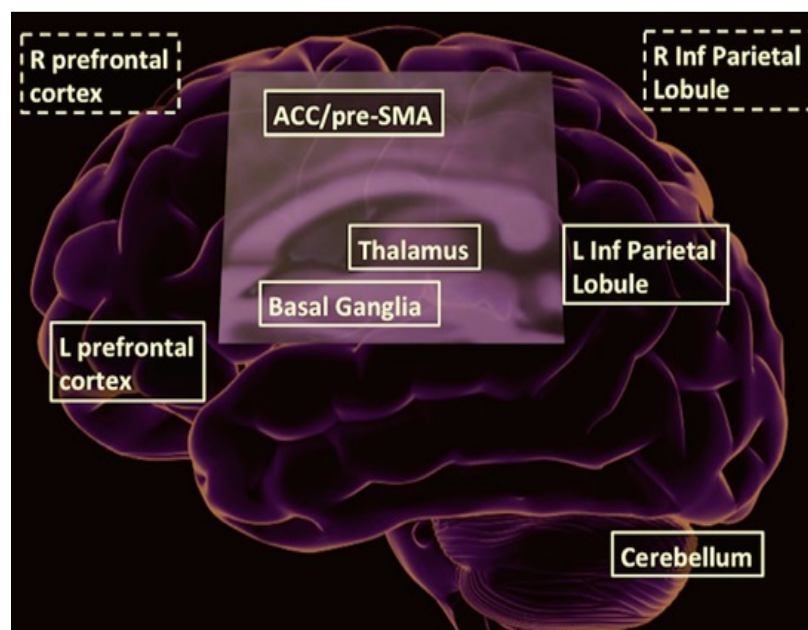
#### **4.1.2. Vía de control lingüístico**

En la actualidad, existen diversos estudios de neuroimagen que evidencian el efecto de la adquisición y manejo de una nueva lengua en el cerebro humano (Abutalebi y Green 2016; Garbin y cols., 2010; Luk y cols., 2012; Mechelli y cols., 2004). Sin embargo, la mayoría de estos estudios utilizan aproximaciones transversales, y la duda surge sobre si con este tipo de diseños es posible estudiar la modificación funcional del cerebro debido a unos aprendizajes concretos. Con estas aproximaciones resulta difícil saber si las diferencias funcionales del cerebro se deben al aprendizaje o a factores ajenos a él determinados genética o ambientalmente (Zatorre, Fields, y Johansen-Berg 2013). Estudios previos han realizado correlaciones con horas de exposición o con el nivel de dominio para poder solucionar este problema, pero quizá sería más útil investigar las características de la plasticidad cerebral mediante metodologías longitudinales (Draganski y May 2008; Raboyeau y cols., 2010).

El uso del lenguaje y el control cognitivo están íntimamente relacionados en el procesamiento de lenguaje bilingüe debido a la necesidad de evitar la interferencia del lenguaje que no está en uso, la selección de la respuesta objetivo (la palabra en el lenguaje deseado), la inhibición de las palabras del lenguaje no objetivo y el seguimiento del lenguaje por posibles intrusiones (Abutalebi & Green, 2007; Costa, Miozzo, & Caramazza, 1999; Kroll, Bobb, & Wodniecka, 2006), así como poder cambiar de un lenguaje al otro (Green & Abutalebi, 2013). Esta propuesta se ha reforzado con estudios recientes que han examinado el mecanismo neural utilizado por los bilingües para gestionar el control de múltiples lenguas (Abutalebi y cols., 2013; Luk y cols., 2012). Sin embargo, poca investigación se ha centrado en cómo este proceso se desarrolla en el cerebro durante la adquisición de palabras.

Los procesos mencionados anteriormente se encuentran estrechamente relacionados con el control ejecutivo, que se produce debido a la participación de una red de áreas cerebrales corticales y subcorticales. Esta red está formada por la parte dorsal del giro cingulado anterior/área motora pre-suplementaria, la corteza prefrontal izquierda, el caudado izquierdo y el IPL a nivel bilateral (Abutalebi & Green, 2007), junto con el control de entrada desde la corteza prefrontal derecha, el tálamo, el putamen y el cerebelo (Green y Abutalebi 2013; ver figura 7).

**Figura 7. Regiones cerebrales relacionadas con el control del lenguaje.** Imagen obtenida de Abutalebi y Green (2016).



#### Corteza cingulada anterior dorsal /área motora pre-suplementaria

Activación en la corteza cingulada anterior dorsal (dACC, dorsal anterior cingulate cortex)/área motora pre-suplementaria (pre-SMA, pre-supplementary motor area) ha sido consistentemente descrita durante tareas de cambio y selección de

lenguajes en bilingües (Abutalebi y cols., 2008, 2012; Branzi y cols., 2016; Guo y cols., 2011), así como en la resolución de conflictos entre idiomas (Van Heuven y cols., 2008; Rodriguez-Fornells y cols., 2005). Se ha demostrado que la dACC/pre-SMA tiene un papel importante en la selección de la respuesta objetivo tanto en contextos lingüísticos como en contextos no lingüísticos (Abutalebi y cols., 2012; Branzi y cols., 2016; Garbin y cols., 2010). Esta evidencia pone de manifiesto que dACC/pre-SMA se utilizan para supervisar las respuestas correctas, en las que se necesita un cierto grado de control como en las tareas de cambio de lenguaje.

### *Corteza prefrontal izquierda*

La corteza prefrontal abarca diferentes áreas, entre ellas el giro frontal superior, medio, e inferior, los campos frontales del ojo y la corteza orbitofrontal. Para los bilingües, el giro frontal medio e inferior forman parte de la red de control del lenguaje, específicamente implicados en los procesos automáticos y en el control de la interferencia de la información irrelevante (Abutalebi & Green, 2016). El IFG izquierdo está relacionado con el control del lenguaje bilingüe, tal y como evidencian estudios que investigan el cambio de lenguaje (Abutalebi y cols., 2008; Branzi y cols., 2016; Van Heuven y cols., 2008). La activación de esta región no solamente ha sido encontrada para las tareas de cambio del lenguaje, sino también durante tareas sencillas de producción del lenguaje como las de generación de palabras, denominación de imágenes y de fluencia verbal (ver Abutalebi y Green 2007). De hecho, contrariamente a la dACC/pre-SMA, la corteza prefrontal izquierda no está implicada en el control de conflictos, sino más bien en el proceso de control de la respuesta, como la selección e inhibición de las respuestas (Green & Abutalebi, 2013).

*Corteza prefrontal derecha*

En los últimos años, ha aumentado la evidencia de que la corteza prefrontal izquierda está más relacionada con la selección de respuestas y la parte derecha está más asociada con la inhibición de la respuesta (Aron, Robbins, & Poldrack, 2014). El IFG derecho se ha relacionado con el control inhibitorio (Aron, Behrens, Smith, Frank, & Poldrack, 2007; Aron et al., 2014). Activación en esta región ha sido correlacionada con la precisión en la denominación, como una medida del dominio de la lengua, produciéndose solamente con la lengua dominante (Videsott et al., 2010). Cuando se tiene que denominar en la lengua nativa (L1) después de haberlo hecho en la segunda lengua (L2) se observa un incremento de activación en esta región, mientras que si denominan primero en L1 y después en L2 se encuentra un patrón opuesto (Branzi y cols., 2016). Una explicación podría ser que el incremento de activación en esta región cuando se produce la denominación en L1 después de haber denominado en L2 puede ser debida a la necesidad de anular la predominante L1 durante la denominación previa en L2 (Abutalebi & Green, 2016).

*Lóbulo parietal inferior*

Los lóbulos parietales inferiores (IPL) son los encargados del mantenimiento de las representaciones del lenguaje en la memoria de trabajo (Abutalebi & Green, 2007). Abutalebi y Green (2007) en su modelo neurocognitivo de alternancia entre lenguas propuso que el IPL era el encargado del control del lenguaje. Plantearon que el IPL izquierdo estaría implicado en la inhibición de la lengua que no necesitamos, mientras que el lado derecho sería responsable en la influencia de la selección hacia la lengua que se está utilizando.

*Estructuras subcorticales: caudado, putamen y tálamo*

Las estructuras subcorticales (ganglios basales) están asociadas con el control motor, emocional y el control cognitivo, como la planificación de secuencias cognitivas (Graybiel, 2000). A través de su vinculación con las regiones anteriores y posteriores del IFG izquierdo (Ford y cols., 2013), el tálamo tiene un papel importante en la producción del lenguaje en los bilingües ya que ayuda en la selección de las representaciones léxicas y semánticas relevantes.

La cabeza del núcleo caudado izquierdo y el putamen izquierdo han estado implicados en el control del lenguaje en los bilingües. Alteraciones del control del lenguaje han sido observadas después de lesiones en el núcleo caudado (ver Green y Abutalebi 2008). Los estudios de neuroimagen también han relacionado la activación del núcleo caudado con tareas experimentales que requieren control de lenguajes como la selección del lenguaje (Abutalebi y cols., 2008; Branzi y cols., 2016; Crinion y cols., 2006), alternancia de las lenguas en la producción (Abutalebi y cols., 2013; Zou y cols., 2012) y en la comprensión (Abutalebi y cols., 2007). Abutalebi y cols., (2013) realizaron un estudio en el que encontraron que cuando los participantes tenían poco dominio en sus lenguas, necesitaban mayor activación del núcleo caudado en tareas de alternancia de las lenguas.

Además del núcleo caudado, el putamen se encuentra asociado con la producción del lenguaje (Abutalebi & Green, 2016). Se ha propuesto que actividad en esta zona puede reflejar procesos articulatorios. Abutalebi y cols. (2013) y Burgaleta y cols. (2016) observan incrementos volumétricos en esta estructura, junto con el tálamo en bilingües simultáneos.

### Cerebelo

Actualmente los investigadores reconocen la contribución del cerebelo en un amplio rango de funciones lingüísticas y cognitivas (ver Tyson, Lantrip, y Roth 2014, para una revisión). En los bilingües la falta de activación del cerebelo perjudica su producción, lo que nos indica su contribución en el procesamiento morfosintáctico (Marien y cols., 2001). El volumen de materia gris en una región del cerebelo derecho predice significativamente la facilidad con la que los bilingües resisten la interferencia de su L1 mientras hablan en su L2 (Filippi y cols., 2011).

En resumen, existe una red que los bilingües utilizan para el control del lenguaje que implica la corteza prefrontal izquierda, el ACC/pre-SMA, el caudado y el IPL. Dado que, como hemos visto, parte de esta evidencia proviene de estudios transversales, sería interesante investigar cómo se desarrolla esta red de control en diferentes momentos temporales durante la adquisición de un vocabulario nuevo.

## **4.2. Estudios de adquisición de vocabulario**

Las personas bilingües son capaces de entender y producir palabras en varias lenguas, pero para lograr una comunicación exitosa, necesitan controlar las palabras de cada lengua. Es decir, tienen que ser capaces de evitar todo tipo de intrusiones del lenguaje que no se utiliza. Curiosamente, las personas bilingües con alto dominio parecen hacerlo sin esfuerzo, dominando el control de las dos lenguas de una manera muy eficiente (Gollan, Sandoval, & Salmon, 2011).

Está claro que a diferencia de la adquisición de la lengua nativa (L1), la adquisición de una segunda lengua (L2) necesita más esfuerzo y no siempre resulta



exitosa. Existen dos marcos teóricos que intentan caracterizar el aprendizaje y procesamiento de la L2. En primer lugar, algunos investigadores han afirmado que L2 y L1 dependen de sustratos neurales distintos (Bley-Vroman, 2009; Hagen, 2008). Según este enfoque, el aprendizaje lingüístico de L1 en los niños se produce de manera innata y eficiente, pero estos mecanismos no están disponibles después de un período de tiempo determinado. Por lo tanto, L2 debe ser aprendida utilizando diferentes mecanismos, y también diferentes sustratos neurales. Esta teoría no ha recibido mucha evidencia a favor.

Por otro lado, otros investigadores han argumentado que L2 y L1 dependen de la superposición de estructuras y mecanismos (Abutalebi & Green, 2016; Indefrey, 2006; Perani & Abutalebi, 2005). Estas teorías afirman que L2 es adquirida por el mismo sistema neural por el que se realiza el aprendizaje de L1. Se ha sugerido que cualquier diferencia entre L1 y L2 es más probable que sea debido a factores como el nivel de dominio o transferencia entre las lenguas (Friederici, Steinhauer, y Pfeifer 2002; Kotz 2009; Rodríguez-Fornells y cols., 2009). Sin embargo, se esperan diferencias entre la activación de L1 y L2, especialmente cuando hay niveles bajos de dominio. Indefrey (2006) planteó la hipótesis que las diferencias en la activación entre L1 y L2 se deben a una menor eficiencia en el procesamiento de L2, en la organización neural en L2, o la necesidad de mayor control ejecutivo debido a un sistema de L2 “débil”.

Así, ante la existencia de una L1 bien establecida, si L2 principalmente utiliza estas regiones, cabe esperar que también se produzcan modificaciones en el procesamiento de L1 a nivel cerebral. Esta hipótesis ha sido apoyada por estudios conductuales donde se observa un enlentecimiento en la denominación de las palabras en L1 o el efecto del fenómeno “punta de la lengua” en su propia L1 (Gollan y Brown 2006; Gollan y cols., 2008, 2014; Han 2012; Palomar-García y cols., 2015).

Recientemente, varios estudios parecen confirmar esta hipótesis mediante el estudio de las diferencias en la representación de L1 entre bilingües y monolingües (Palomar-García y cols., 2015; Parker-Jones y cols., 2012).

#### **4.2.1. Estudios transversales**

El enfoque transversal ha sido utilizado en estudios previos donde se investigaban las diferencias en la activación cerebral entre el procesamiento de palabras y pseudopalabras (Klein y cols., 2006; Saur y cols., 2008, 2010; Yoo y cols., 2012). Además, también ha sido empleado en diferentes estudios de neuroimagen diseñados para investigar cómo las pseudopalabras se convierten en palabras a través del aprendizaje, es decir, cómo las pseudopalabras adquieren un significado y producen una nueva representación léxica. Algunos de estos estudios son el de Mestres-Missé y cols. (2008) que tiene como objetivo investigar cómo se adquiere el significado de nuevas palabras a través del aprendizaje contextual. Para ello realizaron una tarea en la que los participantes tenían que deducir el significado de una nueva palabra a través de 3 frases coherentes, 3 frases incoherentes (donde no se podía extraer el significado de la nueva palabra) y también se presentaban 3 frases que finalizaban con una palabra real. Encontraron que la adquisición del significado de la palabra solamente se observaba en las frases coherentes y producía activaciones en distintas regiones cerebrales, incluyendo el IFG izquierdo (pars triangularis, BA 45), el giro temporal medio (BA 21), el giro parahipocampal y algunas estructuras subcorticales. Observamos cómo estas regiones están relacionadas con la vía de procesamiento ventral de Hickok y Poeppel (2004, 2007) y con otras regiones de la red semántica propuesta por Binder y Desai (2009). Otros estudios que también han investigado los mecanismos neurales que subyacen el aprendizaje y consolidación de nuevas palabras han sido Davis y cols.

(2009). Utilizaron tres grupos de palabras y pseudopalabras, dos de los cuáles fueron entrenados antes de la sesión de resonancia y el tercero hace referencia a las pseudopalabras y palabras no entrenadas. Una sesión de entrenamiento la realizaban el día anterior a la sesión de resonancia donde aprendían 30 pseudopalabras (aprendizaje consolidado), y otra sesión el mismo día de la resonancia, aproximadamente 4 horas antes de la sesión, donde aprendían 30 pseudopalabras diferentes (aprendizaje no consolidado). Encontraron una respuesta más fuerte en el STG, el IFG, la corteza premotora y cerebelo para la condición de pseudopalabras comparado con las palabras. Sin embargo, la activación se reducía significativamente cuando las pseudopalabras habían sido aprendidas el día anterior. Por último Rauschecker, Pringle, y Watkins (2008) también investigaron los cambios en la actividad neural asociados con el aprendizaje articulatorio de pseudopalabras. Para ello utilizaron un diseño de eventos mediante resonancia en el que los participantes eran expuestos repetidamente a las pseudopalabras de manera auditiva y tenían que repetir mentalmente cada palabra. Encontraron activación en una red de regiones que disminuía con la repetición de las pseudopalabras durante la tarea de resonancia, en áreas principalmente del hemisferio izquierdo incluyendo la corteza premotora, el SMA, el IFG, el STG y el cerebelo. Este cambio probablemente refleja una representación más eficiente de los patrones de articulación de estas nuevas palabras mediante dos sistemas conectados, uno implicado en la percepción de los estímulos (STG) y el otro para procesar la salida del habla (IFG), que forman parte de la red dorsal que contribuye al aprendizaje vocal.

#### **4.2.2. Estudios longitudinales**

En el caso concreto del aprendizaje de palabras, encontramos diversos estudios longitudinales que investigan la plasticidad cerebral asociada a la adquisición de palabras mediante técnicas de neuroimagen. El objetivo principal de estos estudios ha sido investigar las modificaciones en la actividad regional asociada a la representación de las nuevas palabras en diferentes etapas temporales.

Por un lado, varios estudios han investigado las modificaciones en la actividad regional producidas por el aprendizaje de las nuevas palabras usando períodos de recuerdo de más de 2 horas, incluso hasta 4 semanas después del aprendizaje (Hultén y cols., 2009; Lee y cols., 2003; Raboyeau y cols., 2004, 2010), pero no han investigado cómo se mantiene este aprendizaje. Concretamente, Raboyeau y cols. (2010) realizaron un estudio longitudinal para investigar los cambios en la activación cerebral asociados al aprendizaje de un segundo idioma con dos tipos de palabras (cognadas y no cognadas) y dos fases de aprendizaje (fase de aprendizaje temprano y fase de consolidación). Los participantes realizaban dos sesiones de resonancia: la primera después de 5 días de aprendizaje, cuando los participantes todavía no habían aprendido todas las palabras; y la segunda sesión de resonancia dos semanas después cuando los participantes habían aprendido todas las palabras. El aprendizaje se evaluaba después de cada fase utilizando una tarea de denominación de imágenes dentro de la resonancia, es importante destacar que no se realizó ninguna sesión de resonancia antes del aprendizaje. Ellos encontraron activaciones relacionadas con el procesamiento semántico y el control ejecutivo, como la parte triangular y orbital del IFG izquierdo, la corteza prefrontal dorsolateral y la ACC cuando comparaban la fase de aprendizaje temprano con la fase de consolidación. El contraste inverso, cuando los participantes habían aprendido todo el vocabulario, mostraba activaciones en la parte opercular del IFG/corteza premotora y el cerebelo.

Otro estudio que también utiliza una metodología longitudinal es el de Lee y cols. (2003) donde realizaron dos sesiones de resonancia para examinar los cambios en la actividad cerebral asociados al aprendizaje de palabras coreanas en jóvenes japoneses. Encontraron que los patrones de activación cerebral cambian a medida que la memoria de las 20 palabras se fija a través de la práctica diaria, y que leer ambos tipos de palabras (tanto las coreanas como las japonesas) produce activación del giro angular izquierdo.

Por otro lado, Hultén y cols. (2010) han investigado, mediante la técnica de MEG, cómo estos cambios en la actividad cerebral asociados al aprendizaje se mantienen a largo plazo. Ellos encontraron que el incremento de activación en el STG y el IFG una semana después del aprendizaje predecía significativamente el recuerdo de esas palabras 10 meses después de su aprendizaje.

Además, varios estudios también han utilizado la metodología longitudinal para investigar la FC entre regiones cerebrales que han sido implicadas en el aprendizaje de palabras de un nuevo idioma (Saidi y cols., 2013; Veroude y cols., 2010). Concretamente, Saidi y cols. (2013) realizaron un estudio para describir los patrones de conectividad cerebral en un grupo de participantes que hablaban persa y aprendían un vocabulario en francés. El estudio constaba de dos sesiones de resonancia, la primera la realizaban cuando todavía no se habían aprendido todo el vocabulario (fase de aprendizaje temprano) y la segunda cuando se habían aprendido todas las palabras (fase de consolidación). Todos los participantes realizaban una tarea de denominación de imágenes en ambos idiomas persa (L1) y francés (L2). Los análisis de conectividad se centraron en la red del lenguaje (Price, 2010) y en la red de control (Abutalebi & Green, 2007), encontrando que la FC se mantenía sin cambios en las fases de aprendizaje para L1, mientras que entre y dentro de las redes el nivel de integración disminuía conforme aumentaba el dominio en L2. Los resultados de este estudio evidencian que el

incremento en el dominio de la segunda lengua produce un mayor grado de automaticidad y menor esfuerzo cognitivo. Por otro lado, el estudio realizado por Veroude y cols. (2010) investigaba los cambios en FC en estado de reposo antes y después de la presentación de un vídeo sobre un informe meteorológico en chino a participantes holandeses. Todos los participantes que realizaron el estudio fueron divididos en dos grupos, basándose en las puntuaciones de una tarea de reconocimiento de palabras que se realizaba después de la sesión de resonancia. Los participantes que eran capaces de reconocer las palabras chinas se clasifican en el grupo de aprendizaje y los que no fueron clasificados en el grupo de no aprendizaje. En este estudio se realizaron tres tareas funcionales en estado de reposo: la primera de ellas se realizaba antes de que presentaran el vídeo, la segunda después de la presentación del vídeo, y la tercera después de una segunda presentación del vídeo. Los análisis de FC se centraron en 6 regiones de interés que han sido relacionadas con el procesamiento fonológico: la parte opercular del IFG, SMA, la ínsula, el giro supramarginal, la parte posterior del giro temporal superior y medio. Los resultados revelan mayor conectividad en el primer estado de reposo (es decir, antes de la presentación del vídeo) entre el área motora suplementaria y el giro precentral izquierdo, así como entre la ínsula y el rolándico opercular en los participantes que aprendían las palabras, en comparación con los participantes que no las aprendían. Además, después de ver el vídeo por segunda vez, se producía un incremento de conectividad entre el giro supramarginal izquierdo y derecho solamente en los participantes que las aprendían.

### **4.2.3. Conclusiones**

Los estudios longitudinales sobre el aprendizaje de palabras, un componente relevante para el aprendizaje de L2, normalmente se han centrado en el estudio de los cambios que se producen solamente en la representación de las nuevas palabras y los cambios que se producen inmediatamente después del aprendizaje. Sin embargo, pocos estudios se han centrado en investigar cómo se mantiene ese aprendizaje a largo plazo, y las modificaciones que se pueden producir en L1 como consecuencia del aprendizaje de las nuevas palabras.

En general, los estudios de neuroimagen muestran diferencias en las áreas principales de la vía dorsal del procesamiento del lenguaje (giro temporal superior y el giro frontal inferior) cuando las palabras son desconocidas o han sido aprendidas pero no consolidadas, y cuando han sido aprendidas se producen activaciones en la vía ventral y red semántica. Además, dependiendo del nivel de dominio con las nuevas palabras se observan diferentes activaciones en la red de control cognitivo.

Los estudios de FC se han centrado en extraer las regiones de interés de otros estudios, por lo tanto sería interesante examinar los cambios en FC entre regiones que se seleccionen de las activaciones de tareas de resonancia que realicen los mismos participantes, y además poder investigar los cambios en FC no únicamente inmediatamente después del aprendizaje, sino también ver qué sucede a largo plazo.

Por lo tanto, todos estos estudios ponen de manifiesto la necesidad de utilizar enfoques longitudinales para poder investigar el desarrollo de las vías de procesamiento del lenguaje y de control lingüístico, así como la FC entre las áreas implicadas en los mismos. La técnica de fMRI ofrece una aproximación experimental para el estudio de la adquisición de un vocabulario nuevo de manera longitudinal a nivel cerebral.





## **CAPÍTULO 2: Marco Experimental**



## **1. Planteamiento de la investigación**

Música y lenguaje son complejos sistemas de comunicación en los que las interacciones audio-motoras son muy importantes (ver Zatorre 2013). Avances recientes en neurociencia cognitiva han proporcionado varios modelos relacionados con las interacciones entre los sistemas auditivo y motor que forman la base del desempeño y aprendizaje tanto en el lenguaje (Hickok y Poeppel 2007) como en la música (Herholz y Zatorre 2012; Zatorre, Chen, y Penhune 2007). La neurociencia cognitiva también se ha centrado en la música y el lenguaje para comprender cómo la función y estructura del cerebro pueden modificarse mediante el aprendizaje.

Dentro de las vías de procesamiento auditivo, se ha visto como la vía dorsal es la relacionada con las interacciones audio-motoras, tanto en la música como en el lenguaje (Hickok and Poeppel, 2007; Zatorre, Chen y Penhune 2007). Esta vía incluye regiones del STG así como regiones frontales, implicando la parte dorsal del IFG y la corteza premotora. A nivel de tractos de sustancia blanca, el fascículo arqueado es clave para estas conexiones. Estas interacciones se producen muchas veces de forma automática cuando escuchamos música y seguimos el ritmo mediante movimientos, ya sea con los dedos o los pies, incluso en personas que no tocan ningún instrumento musical. Por otro lado, tocar un instrumento musical a nivel profesional requiere la integración de información entre regiones del cerebro que apoyan funciones auditivas y motoras, así como entre regiones motoras que controlan las dos manos debido a la práctica bimanual compleja y coordinada de los dedos (Jäncke 2012; Zatorre, Chen, y Penhune 2007). En el caso del lenguaje se ha propuesto que las interacciones audio-motoras son muy importantes para el aprendizaje de palabras nuevas, ya que implican la asociación entre como suena la palabra y los movimientos articulatorios necesarios para realizar ese

sonido (Hickok y Poeppel 2004, 2007; López-Barroso y cols., 2013; Rodríguez-Fornells y cols., 2009). Después de haber adquirido esa representación audio-motora de la palabra nueva, es posible asociar a dicha representación su significado. Aunque estudios previos han investigado las activaciones específicas tanto funcional como estructuralmente (Herholz y Zatorre 2012; Saur y cols., 2008, 2010; Zatorre, Chen, y Penhune., 2007), pocos estudios han investigado si esta huella específica de tocar un instrumento musical o aprender un vocabulario nuevo se manifiestan de manera estable en el cerebro.

A partir de la literatura previa en referencia a las interacciones audio-motoras son varias las cuestiones que faltan por resolver y la técnica de fMRI podría ayudar a esclarecerlas. La primera pregunta que nos planteamos fue investigar qué influencia podía tener el entrenamiento musical en la FC entre las regiones audio-motoras en ambos hemisferios cerebrales, así como entre las regiones motoras que controlan las dos manos. El estudio de la conectividad cerebral es uno de los aspectos más relevantes en la comprensión del funcionamiento del cerebro. Actualmente se distingue entre los conceptos de especialización e integración funcional (Friston, 2002). La mayoría de estudios previos sobre entrenamiento musical se han centrado en investigar las diferencias funcionales en estructuras cerebrales de forma aislada (especialización funcional). Sin embargo, es evidente que la función cerebral, y probablemente de forma relevante en los procesos de aprendizaje, se manifiesta no de la actuación de las áreas cerebrales de forma independiente, sino de la interacción entre las distintas regiones cerebrales (integración funcional). Ambos tipos de investigaciones son necesarios si se quiere tener una perspectiva completa del fenómeno de estudio. En esta tesis se utilizan ambos enfoques. Concretamente, en el primer y el tercer estudio se utiliza el enfoque de

integración funcional, mientras que en el segundo se utiliza la perspectiva de especialización.

La segunda pregunta que nos planteamos fue investigar el efecto de la adquisición y manejo de un vocabulario nuevo en el cerebro humano. En la actualidad, existen diversos estudios de neuroimagen que evidencian el efecto de la adquisición de un vocabulario nuevo en el cerebro humano (Davis y cols., 2009; Lee y cols., 2003; Mestres-Missé y cols., 2008; Raboyeau y cols., 2010). Sin embargo, la mayoría de estos estudios utilizan aproximaciones transversales, y la duda surge sobre si con este tipo de diseños es posible estudiar la modificación funcional del cerebro debido a unos aprendizajes concretos o si las diferencias entre grupos se pueden deber a factores previos al aprendizaje. Por lo tanto, en el segundo estudio presentado en esta tesis se utilizará un diseño longitudinal, que como en estudios longitudinales previos como el de Hulten y cols. (2010) y Raboyeau y cols. (2010) nos permitirá investigar los cambios a corto y largo plazo, es decir, ver como se procesan esas palabras inmediatamente después del aprendizaje y cuando ha pasado un tiempo desde su aprendizaje. Además investigaciones previas se han centrado solamente en investigar los efectos del aprendizaje en las nuevas palabras, sin investigar el impacto que este aprendizaje puede tener en la lengua nativa. Así, comparado con estudios previos, nuestro segundo estudio no solamente se centrará en investigar los efectos que se producen por el aprendizaje en las palabras nuevas, sino que también investigará los cambios en el procesamiento de las palabras en la lengua nativa que tengan asociadas una palabra nueva.

La última pregunta que nos planteamos fue investigar qué influencia podía tener aprender el significado y las representaciones articulatorias de las palabras nuevas en la activación neural de las regiones de la vía dorsal (giro temporal superior y giro frontal inferior), y la huella que este aprendizaje podía dejar en las interacciones audio-motoras.

Tal y como Hickok y Poeppel (2007) proponen, la naturaleza de las interacciones audio-motoras (vía dorsal) pueden cambiar una vez que conocemos esas palabras. El aprendizaje de un vocabulario nuevo mediante el aumento de la familiaridad y la adquisición de significados semánticos está asociado con una mayor participación de las regiones auditivas y motoras (Davis y Gaskell 2009; Hickok y Poeppel 2007; Rodríguez-Fornells y cols., 2009), así como mayor conectividad funcional y estructural audio-motora a través del AF (López-Barroso y cols., 2013). Por lo tanto, cabe esperar que el aprendizaje no solo modifique estas regiones por separado, sino que también cause cambios estables en la FC entre el giro temporal superior y el giro frontal inferior. Por lo tanto, en el tercer estudio la pregunta que nos planteamos fue investigar los cambios en la actividad neural y en la FC entre las regiones auditivas y motoras implicadas en el procesamiento de las palabras nuevas aprendidas, tanto a corto como a largo plazo.

Finalmente, en la realización de los estudios de esta tesis se ha utilizado la fMRI en estado de reposo para estudiar la FC entre las regiones. En los últimos años se ha observado cómo la actividad espontánea observada en estado de reposo permite predecir diferencias individuales en la realización de distintas tareas de percepción, inteligencia y memoria (Baldassarre y cols., 2012; Bueichekú y cols., 2015; Cole y cols., 2012; Harmelech & Malach, 2013; Ventura-Campos y cols., 2013), y es susceptible de ser alterada por la experiencia/aprendizaje (Taylor y cols., 2013). Por lo tanto, la FC en estado de reposo parece reflejar el impacto de la plasticidad cerebral en el cerebro después del aprendizaje y, en consecuencia podría utilizarse como complemento a las tareas de fMRI para resaltar los cambios funcionales relacionados con la práctica. En resumen, en esta tesis se ha utilizado la fMRI para estudiar la modificación de las interacciones audio-motoras debido al aprendizaje, ya sea por la formación musical o el

aprendizaje de un vocabulario nuevo. Para ello se recogieron datos de tareas funcionales y en estado de reposo, que se analizaron utilizando diferentes métodos para lograr una serie de objetivos diferentes.

## **2. Objetivos e hipótesis de la investigación**

El objetivo general de esta tesis es estudiar los cambios cerebrales asociados a la estimulación audio-motora mediante medidas de actividad cerebral y conectividad funcional entre las áreas cerebrales relevantes para estas tareas. Para ello, se realizarán sendos estudios sobre el aprendizaje de cómo tocar un instrumento musical y el aprendizaje de un vocabulario nuevo. Este objetivo se recoge de forma específica en tres estudios.

Los objetivos concretos de cada estudio son:

### Estudio 1

1. Investigar a nivel anatómico los correlatos de las interacciones auditivas y motoras en un grupo de participantes con formación musical comparado con un grupo de participantes sin formación musical.
2. Analizar las interacciones funcionales entre las regiones auditivas y motoras en estado de reposo.
3. Estudiar posibles diferencias en la conectividad funcional en estado de reposo en la red sensoriomotora y la red auditiva, en relación al entrenamiento musical.

Estudio 2

1. Explorar los cambios funcionales relacionados con el aprendizaje de un vocabulario mediante el estudio de las bases neurales del procesamiento de las palabras nuevas tanto a corto como a largo plazo.
2. Definir los cambios funcionales asociados al aprendizaje de un vocabulario nuevo sobre la lengua nativa mediante el estudio del procesamiento de palabras que tienen asociada una palabra nueva.

Estudio 3

1. Investigar los cambios a corto y a largo plazo en la actividad cerebral de las regiones auditivas y motoras durante el procesamiento de las palabras nuevas comparado con las palabras de la lengua nativa.
2. Estudiar la implicación específica de la vía dorsal en el aprendizaje de un vocabulario, utilizando tanto medidas concretas de tareas como conectividad en estado de reposo.
3. Estudiar el efecto de las diferencias individuales en adquisición de vocabulario sobre el procesamiento neural.

En base a estos objetivos, formulamos las siguientes hipótesis, las cuales se presentan divididas según los estudios que componen esta tesis.

Estudio 1:

1. La formación musical producirá diferencias a nivel anatómico en zonas audio-motoras. Es decir, los participantes con formación musical deberían



tener mayor volumen de sustancia gris en regiones auditivas y motoras respecto a los participantes sin formación musical.

2. Se espera que el estudio de la conectividad funcional en estado de reposo entre las regiones auditivas y motoras se modifique debido a la formación musical. Concretamente, esperamos encontrar en los participantes con formación musical un incremento de la conectividad funcional en estado de reposo entre la corteza auditiva y la corteza premotora respecto a los participantes sin formación musical.
3. El entrenamiento musical puede producir diferencias en las redes cerebrales en estado de reposo relacionadas con el procesamiento audio-motor. Concretamente, esperamos encontrar en los participantes con formación musical cambios en la red auditiva y sensoriomotora.
4. Todos estos efectos a nivel estructural y a nivel de conectividad funcional serán más intensos en los músicos que empezaron a tocar a una edad temprana y llevan muchos años tocando un instrumento musical.

## Estudio 2

1. Se espera un cambio en la organización funcional del cerebro después de aprender un vocabulario nuevo. Concretamente, un cambio en la representación de las palabras nuevas aprendidas desde regiones fonológicas antes del aprendizaje, hacia regiones relacionadas con el procesamiento semántico después del aprendizaje.
2. Los cambios no sólo se observarán en la representación de las palabras nuevas aprendidas, sino también en el procesamiento de las palabras de la

lengua nativa con las que están asociadas, principalmente en áreas de procesamiento relacionadas con el control del lenguaje.

### Estudio 3

1. El aprendizaje de un vocabulario nuevo puede producir cambios en la actividad neural de las regiones de la vía dorsal.
2. El cambio en la organización funcional del cerebro después del aprendizaje del vocabulario nuevo también podría afectar la conectividad espontánea entre dichas regiones. Esperamos encontrar un incremento de conectividad funcional en estado de reposo entre regiones de la vía dorsal como consecuencia del aprendizaje de un vocabulario nuevo.
3. Todos estos efectos a nivel de actividad cerebral y de conectividad funcional en los participantes que han aprendido el vocabulario nuevo estarán relacionados con la capacidad de los participantes para aprender un vocabulario.

Estas hipótesis han sido comprobadas mediante la realización de tres estudios. Los resultados de los mismos ya están publicados o enviados para revisión a revistas internacionales, por lo que están escritos en inglés. A continuación se incluyen los estudios especificados tal y como han sido presentados para su publicación.

## **Estudio 1**

Modulation of Functional Connectivity in Auditory-Motor  
Networks in Musicians Compared with Nonmusicians

**María-Ángeles Palomar-García, Robert J. Zatorre, Noelia  
Ventura-Campos, Elisenda Bueichekú y César Ávila**

Cerebral cortex. 2016 May; 1-11.

## **ABSTRACT**

Correlation of spontaneous fluctuations at rest between anatomically distinct brain areas are proposed to reflect the profile of individual a priori cognitive biases, coded as synaptic efficacies in cortical networks. Here, we investigate functional connectivity at rest (rs-FC) in musicians and nonmusicians to test for differences in auditory, motor and audiomotor connectivity. As expected, musicians had stronger rs-FC between the right auditory cortex (AC) and the right ventral premotor cortex than nonmusicians, and this stronger rs-FC was greater in musicians with more years of practice. We also found reduced rs-FC between the motor areas that control both hands in musicians compared with nonmusicians, which was more evident in the musicians whose instrument required bimanual coordination and as a function of hours of practice. Finally, we replicated previous morphometric data to show an increased volume in the right AC in musicians, which was greater in those with earlier musical training, and that this anatomic feature was in turn related to greater rs-FC between auditory and motor systems. These results show that functional coupling within the motor system and between motor and auditory areas is modulated as a function of musical training, suggesting a link between anatomic and functional brain features.

## **KEYWORDS**

Auditory cortex, brain plasticity, music, resting state, voxel-based morphometry.

## INTRODUCTION

Musical learning is an excellent model to study how auditory-motor networks are related to musical training both structurally and functionally (Herholz & Zatorre 2012; Zatorre, Chen, & Penhune 2007). Previous studies have reported evidence that acquiring musical performance skills is associated with functional and structural changes in the brain (Bermudez, Lerch, Evans, & Zatorre, 2009; Elmer et al., 2013; Elmer, Meyer, & Jäncke, 2012; Putkinen, Tervaniemi, Saarikivi, de Vent, & Huotilainen, 2014). Differences in gray matter (GM) volume, surface area, and cortical thickness in different parts of auditory cortices (Heschl's gyrus and planum temporale) have been reported in whole-brain analyses in cross-sectional (Bermudez et al., 2009; Elmer et al., 2013; Gaser & Schlaug, 2003; Schneider et al., 2002) and longitudinal studies (Hyde et al., 2009). Foster and Zatorre (2010) also found that anatomic features of the right auditory cortex (AC) were correlated with improved performance in a musical task, thereby linking structure to behavioral advantage. Besides auditory areas, increases in GM volume have also been identified in several motor and premotor areas in relation to musical training (Bermudez et al., 2009; Gaser & Schlaug, 2003; Sluming et al., 2002). More specifically, Bailey et al. (2014) found differences in GM organization between early-trained and late-trained musicians in the right ventral premotor cortex (vPMC). In the same study, the GM volume from the right vPMC correlated with synchronization accuracy during a rhythm reproduction task. Right vPMC is of interest because it has been related to sensorimotor integration in both neurophysiological and functional imaging studies (Chen, Penhune, & Zatorre, 2009; Hoshi & Tanji, 2007; Zatorre et al., 2007). Specifically, several authors have proposed that the ventral premotor area plays a critical role in music for which one has an associated motor program (Herholz et al., 2015; Lahav et al., 2007; Zatorre et al., 2007).

In parallel with these GM structural differences, previous diffusion tensor imaging (DTI) studies have also assessed training-related differences in white-matter (WM) structures, including the corpus callosum (CC) and the arcuate fasciculus (AF). Interhemispheric information transfer, mediated by the CC, has been shown to play an important role in bimanual coordination (Swinnen, 2002), which is relevant for musicians because of the bimanual coordination demands that their instruments imply. Research has shown that variation in WM integrity in the CC is related to bimanual coordination (Johansen-Berg, Della-Maggiore, Behrens, Smith, & Paus, 2007). In keeping with this idea, studies have shown that the surface area of the anterior CC is greater in musicians (Schlaug et al., 1995), and more specifically that fractional anisotropy (FA) in the CC regions that interconnect motor cortices is higher in musicians who began training early (Steele, Bailey, Zatorre, & Penhune, 2013). A recent study by Vollmann et al. (2014), which used paired-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex, compared differences between early-trained musicians and nonmusicians in terms of the amount of interhemispheric inhibition (IHI). They found stronger left-to-right IHI in musicians when compared with nonmusicians, which suggests that IHI is affected by the bimanual demands of musical instruments because the effect was stronger in string players, who move their arms, hands and fingers more independently than other musicians.

A second relevant fascicle in musical training is the AF, a prominent WM tract that connects the middle and superior temporal gyrus with premotor regions that has been proposed to participate in audiomotor processing in language and music (Halwani et al., 2011; Saur et al., 2008). Halwani et al. (2011) reported differences in the macrostructure (tract volume) and microstructure (as indexed by FA) of the AF in singers, instrumentalists, and nonmusicians. Both groups of musicians had a larger

volume and obtained higher FA values in the AF compared with nonmusicians (bilateral effect for singers and lateralized on the right for instrumentalists).

Coordination between auditory and motor systems is necessary for music performance (Bangert & Altenmüller, 2003; D'Ausilio et al., 2006; Jäncke, 2012; Lahav et al., 2007; Pantev et al., 2001; Zatorre et al., 2007). When learning to play an instrument, the association of motor action with specific sound while receiving auditory feedback is used to guarantee that each note is correctly produced. Previous studies with musicians and people without musical training who learn to play a melody have reported that listening to certain rhythmic patterns activates motor brain regions, and that playing a silent piano keyboard activates auditory regions (Bangert et al., 2006; Baumann et al., 2007; Chen et al., 2008, 2009; Herholz et al., 2015; Lahav et al., 2007). It is noteworthy that Chen et al. (2008, 2009) found activation in the vPMC, but only when sounds were relevant for the motor system, whereas activation of the dorsal premotor cortex was found for all the conditions, but was sensitive to metrical structure. This indicates a relative dissociation between the dorsal and ventral components of the PMC. Finally, increased auditory-motor coupling during task performance in musicians has also been reported (Chen et al., 2008; Grahn & Rowe, 2009).

In short, musical training has been associated with stable changes in the brain: increased audiomotor connectivity and increased IHI. Consequently, it might be expected that training should not only affect those systems separately, but also that it should cause stable, coordinated changes to the brain, which affect the functional connectivity between auditory and motor areas, and also between the motor areas that control the 2 hands.

In the present study, we investigated this question using both anatomic measures and resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). Rs-fMRI is based

on spontaneous low frequency fluctuations ( $<0.1$  Hz) in the blood oxygen level-dependent signal (Biswal, Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995) and represents patterns of brain activity in the absence of an external task. These fluctuations are organized in a limited number of brain networks, which are often referred to as resting-state networks (RSNs; (Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith, 2005; Damoiseaux et al., 2006; Shehzad et al., 2009). This approach provides a new tool to examine the coactivation between functional time-series of anatomically separated brain regions independently of any task-related activity. The relevance of these networks lies in the concept that functional communication between brain regions is important to perform cognitive processes that integrate information across different brain regions; therefore, correlations within and between brain areas at rest should be of behavioral significance (Guerra-Carrillo, Mackey, & Bunge, 2014; Harmelech & Malach, 2013). In recent years, the investigation of RSNs has gained increasing attention. It is now widely believed that neural activity during rest reflects functionally meaningful activity rather than noise per se (Damoiseaux et al., 2006; Deco & Corbetta, 2011; Sadaghiani & Kleinschmidt, 2013; Scheeringa, Petersson, Kleinschmidt, Jensen, & Bastiaansen, 2012). Evidence shows that the activity in the resting state may reflect the repeated history of coactivation within or between brain regions, which may, in turn, be a predictor of efficiency while performing cognitive tasks depending on these areas. For example, perceptual discrimination ability has been related to connectivity within visual networks (Baldassarre et al., 2012), and fluid intelligence and working memory have been related to frontoparietal connectivity (Cole et al., 2012). Changes in rs-fMRI connectivity have also been reported in cross-sectional studies by comparing effects of expertise, such as experienced meditators (Taylor et al., 2013) and expert athletes (Di et al., 2012). Individual differences in rs-fMRI connectivity have also been linked to behavioral



abilities, such as learning new sounds of speech (Ventura-Campos, Sanjuán, González, Palomar-García, Rodríguez-Pujadas, Sebastián-Gallés, et al., 2013). Thus, functional connectivity at rest (rs-FC) can reflect the impact of learning on the brain.

Some recent studies have been designed to investigate possible stable functional differences in audiomotor connectivity at rest as a result of musical training. Using different seeds in sensory and motor areas of the left hemisphere, Luo et al. (2012) employed rs-fMRI to investigate differences between pianists and controls. Their results in AC showed only that musicians had more connectivity between the left AC and the cerebellum. However, regions of interest (ROIs) were not selected as specifically relevant to music processing. In a more recent study, Fauvel et al. (2014) used a voxel-based morphometry (VBM) analysis and compared musicians and nonmusicians to select relevant ROIs (all in the left hemisphere), which were used to run a seed-based analysis to examine rs-fMRI differences. The results showed that a seed located in the left AC correlated strongly in musicians to several areas, including the left premotor area. Finally, a recent EEG study conducted with string players found increased connectivity at rest between the left and the right AC, and also between the left AC and the right sensorimotor cortex (Klein et al., 2016). These increased FC values also correlated with musical processing and practice in the musician group.

The present study uses different methodologies to investigate for possible FC differences at rest in right and left audiomotor hemispheres as well as within the motor system. Concretely, we used rs-fMRI, along with anatomic MRI (1) to investigate the anatomic correlates of the predicted auditory and motor interactions in musicians compared with nonmusicians; (2) to analyze the functional interactions between auditory and motor regions, and (3) to study the influence of musical training on intrinsic connectivity in the sensory-motor network (SMN) and auditory network. We focused

on Heschl's gyrus as a relevant auditory region and on the right vPMC as the relevant motor area because it has been proposed to mediate the direct transformation of sound into movements (Chen et al., 2009). We hypothesized that musicians, as opposed to nonmusicians, will exhibit: (1) greater GM volume in auditory and motor regions; (2) increased FC between the AC and the premotor cortex in resting state; (3) changes in the RSNs implicated in the trained domain, namely auditory network and SMN; and (4) that all these effects will be stronger in musicians with longer and earlier musical training.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Participants**

Thirty-four healthy participants were recruited for this study. Seventeen participants formed the musician group (7 women, mean age 22.9 years old, standard deviation (SD);  $\pm 2.7$ ) and 17 were included in the nonmusician group (10 women, mean age  $21.9 \pm 1.8$  years old). Musicians were those who currently play or musical students who enrolled in a musical degree program (age of commencement of training  $8.3 \pm 1.6$  years, range = 6-10; mean formal training  $10 \pm 2.5$  years, range = 7-14; mean current practicing time per week was  $12.8 \pm 9.9$  h, range = 4-25). A detailed self-reported history of musical training was also obtained from each subject. It included estimates of practice hours per week for each phase of the participant's musical activities. This information was used to calculate cumulative lifetime practice hours. The most common primary instruments were piano and wind instruments (such as clarinet, saxophone, transverse flute, and trumpet). The nonmusicians had never played a musical instrument and they had received no musical training beyond normal school education. There were no

statistically significant between-group differences in gender or age ( $P > 0.10$ ). All the participants were right-handed, as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). None of them had suffered any neurological or psychiatric disorders and had no history of head injury with loss of consciousness. Written informed consent was obtained from all the participants, following a protocol approved by the Universitat Jaume I, and they received monetary compensation.

### **Image Acquisition**

Images were acquired on a 1.5-T Siemens Avanto (Erlangen, Germany). A 3D structural MRI was acquired for each subject using a T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient-echo sequence [time repetition/time echo (TR/TE) = 2200/3.8 ms, matrix = 256 x 256 x 160, voxel size = 1 x 1 x 1 mm]. For the rs-fMRI, 270 volumes were recorded over 9 min using a gradient-echo T2\*-weighted echo-planar imaging sequence (TR/TE = 2000/48 ms, matrix = 64 x 64, flip angle = 90°, slice thickness = 4 mm, slice gap = 0.8 mm). Twenty-four interleaved axial slices were acquired, aligned to the plane that intersected the anterior and posterior commissures (AC-PC) and covered the whole brain.

### **Voxel-based morphometry analyses**

VBM was used, as implemented in the VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) for the SPM8 package (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK).

The preprocessing steps were based on the New Segment Toolbox using the Tissue Probability Maps of SPM8. T1-weighted images were classified into GM, WM, and cerebrospinal fluid (CSF). They were recorded in a standard template provided by

the International Consortium of Brain Mapping (ICBM) using 12-parameter affine transformations. The GM and WM segments were inputted into DARTEL to create a customized DARTEL template of all the subjects. Voxel values were modulated by the nonlinear components that derived from normalization (voxel size 1 mm<sup>3</sup>); thus, the volume variations that resulted from normalization were corrected on the resulting GM volume maps. Modulation by linear components was not performed to account for the individual global brain size differences in the subsequent analyses (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/segmentation/modulation/>). Finally, spatial smoothing was conducted by applying an 8-mm Gaussian Kernel.

Group differences in GM volume were evaluated by a two-sample t-test analysis using an absolute threshold of 0.14 to obtain results only for GM. Following recent recommendations to avoid false positives in MRI analyses (Woo, Krishnan, & Wager, 2014), the statistical criterion was set at  $P < 0.05$ , family-wise error (FWE) cluster corrected for multiple comparisons (voxel-level uncorrected threshold of  $P < 0.001$ , minimum cluster size of 756 voxels).

Finally, we extracted the GM volume (ml) for the structural data at the local maxima between musicians and nonmusicians, which were inputted in the correlation analyses, along with age at which training began, cumulative lifetime practice hours, and years of training to evaluate whether there was a significant relationship between the differences in GM volume and musical training. The IBM SPSS program was employed for this purpose.

## **Resting-State Analyses**

We used the Data Processing Assistant for Resting-State Toolbox (DPARSFA, <http://rfmri.org/DPARSF>; Chao-Gan & Yu-Feng, 2010) to carry out resting-state MRI data processing. Preprocessing included the following steps: 1) slice-timing correction for interleaved acquisitions (the 23th slice was used as the reference point); 2) head motion correction where the images are registered to the mean of the images after registering to the first image in the series; 3) T1 coregister to functional; 4) new segmentation to Dartel; 5) removal of spurious variance through linear regression: 6 parameters from the head motion correction, the global mean signal, the WM signal, and the CSF signal; 6) spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (3mm<sup>3</sup>); 7) spatial smoothing with a 4-mm full-width at half-maximum Gaussian Kernel.

Additional steps were carried out in the preprocessing for the seed-based rs-FC analysis: 8) removal of the linear trend in the time series; 9) band-pass temporal filtering (0.01-0.08 Hz) to reduce the effect of low frequency drift and high frequency noise (Biswal et al., 1995; Lowe, Mock, & Sorenson, 1998).

The resting-state analyses were performed with 2 methods: 1) seed-based resting-state functional connectivity (seed-based rs-FC) and 2) an independent component analysis (ICA).

The ICA analysis was carried out without Step 5 and additional steps.

### ***Seed-based rs-FC analysis***

We tested the relationship between the auditory and motor areas using the right AC region of interest obtained in the VBM results, and its left-hemisphere homolog, together with the right vPMC (x=50, y=8, z=24) area, with coordinates based on Bailey

et al. (2014) and the homologous vPMC area in the left hemisphere. The seed regions were created by employing spherical ROI centering on the local maxima peak with a radius of 8 mm.

The mean time course of all the voxels in each seed region was used to calculate pairwise linear correlations (Pearson's correlation). Individuals'  $r$  values were normalized to  $z$  values using Fisher's  $z$  transformation. To analyze the changes in the rs-FC between groups, we performed a two-sample  $t$ -test on the  $z$ -value with the IBM SPSS Statistics Software. So as to analyze the effect of the 4 rs-FC measures between groups, a multivariate analyses of variance (MANOVA) was conducted. The model assumption was met, including independence of observations and homogeneity of variance and of the covariance matrices as measured by the Levene test and the Box's  $M$  test, respectively.

We also performed Pearson's correlation analysis with the  $z$ -values obtained for the rs-FC between the seeds regions with: 1) age at which training began; 2) cumulative lifetime practice hours; 3) years of training, and 4) GM volume (ml) of right AC by the IBM SPSS program.

### ***Independent Component Analysis (ICA)***

Group resting-state studies (Beckmann, DeLuca, et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Shehzad et al., 2009) have reported that the spontaneous activity measured by rs-fMRI is organized into a limited number of brain networks, which are often referred to as RSNs. We selected the 2 most relevant ones, according to our hypotheses, for the analysis: The auditory network and the SMN.

An ICA was run using a group ICA from the fMRI toolbox (GIFT) software (<http://icatb.sourceforge.net/groupica.htm>). Previous studies have shown that a high

model order ICA produces a refined independent component (IC) associated with known anatomic and functional segmentation (Abou-Elseoud et al., 2010; Allen et al., 2011; Kiviniemi et al., 2009; Smith et al., 2009; Ystad, Eichele, Lundervold, & Lundervold, 2010); consequently, 40 ICs were selected to obtain the most networks. We applied the Infomax ICA algorithm (Bell & Sejnowski, 1995) to carry out the group-level spatial ICA. To determine the reliability or stability of the ICA algorithm, 50 ICA iterations were performed using ICASSO, and the best estimate for each IC was utilized. The individual IC maps and time courses were computed by back reconstruction, using both aggregate components and the results from the data reduction step (Calhoun, Adali, Pearlson, & Pekar, 2001, 2002; Erhardt et al., 2011). The RSNs were classified by visually examining the spatial pattern (by rejecting the ICs related with physiological artifacts) and the frequency spectra ( $< 0.10$  Hz; Lowe et al., 1998). We compared the same auditory network and SMN for the 2 groups obtained from the ICA with a two-sample t-test analysis as implemented in SPM [ $P < 0.05$  FWE, corrected for multiple comparisons at the cluster level with an auxiliary (uncorrected) voxel threshold of  $P < 0.001$ , minimum cluster of size of 30 voxels].

Finally, we performed a correlation analysis between the differences noted in the intrinsic rs-FC in the SMN (only those for which the two-sample t-test was significant) with: 1) age at which the training began; 2) cumulative lifetime practice hours; and 3) years of training.

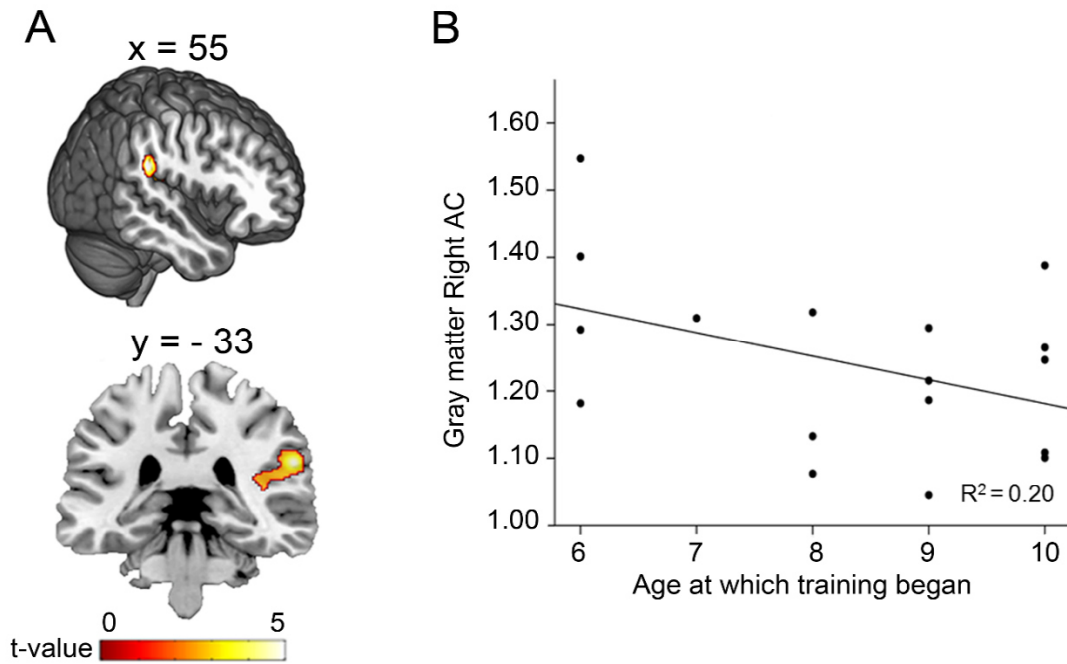
## RESULTS

### Voxel-Based Morphometry

The whole-brain VBM analysis showed a greater GM volume in musicians compared with nonmusicians in one cluster in the right AC (centered on  $x=55$ ,  $y=-33$ ,  $z=21$ ;  $T=5.76$ ;  $K=756$ ). The extension of this cluster goes from the posterior superior temporal gyrus (that encompasses the lateral Heschl's gyrus) to part of the supramarginal gyrus (**Fig. 1A**). No other between-group differences were found at the predetermined threshold. Using a lower threshold, musicians also showed greater volume in the left auditory cortex than nonmusicians (centered on  $x=-36$ ,  $y=37$ ,  $z=15$ ;  $T=3.37$ ;  $K=153$ ;  $P=0.001$ ).

In the correlation analysis, we observed that the right AC volume negatively correlated with age at which training began, as predicted [ $r_{(17)} = -0.4$ ;  $P < 0.05$ ], one-tailed (**Fig. 1B**). We also observed that the left AC volume negatively correlated with age at which training began [ $r_{(17)} = -0.5$ ;  $P < 0.05$ ], one-tailed. We found no significant results in the other correlations.





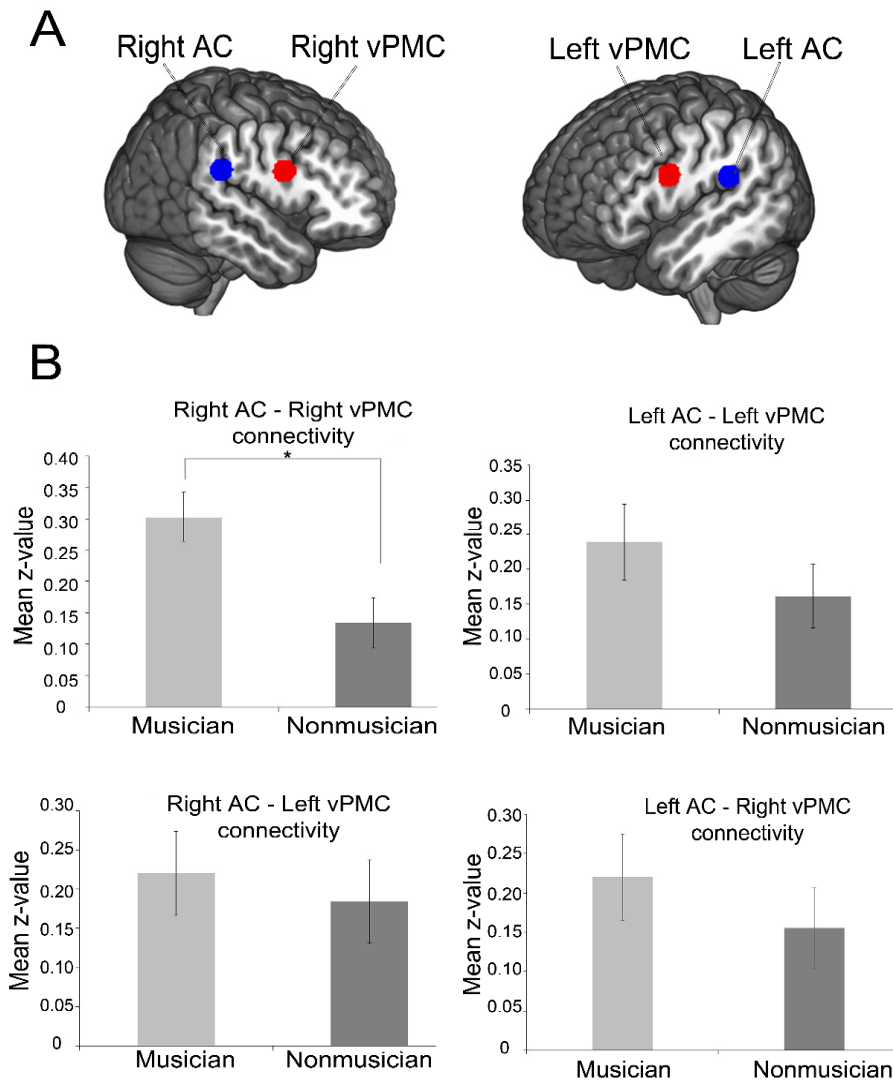
**Figure 1. A)** Brain regions with GM differences between musicians and nonmusicians (FWE cluster-corrected at  $P < 0.05$ , voxel-wise threshold of  $P < 0.001$  with a cluster size criterion of 756 voxels). The right side of the image is the right side of the brain. **B)** The scatter plot shows the correlation between the regional GM volume at the local maxima of the right auditory cortex ( $x = 55$ ,  $y = -33$ ,  $Z = 21$ ) and age at which training began.

### Seed- Based rs-FC

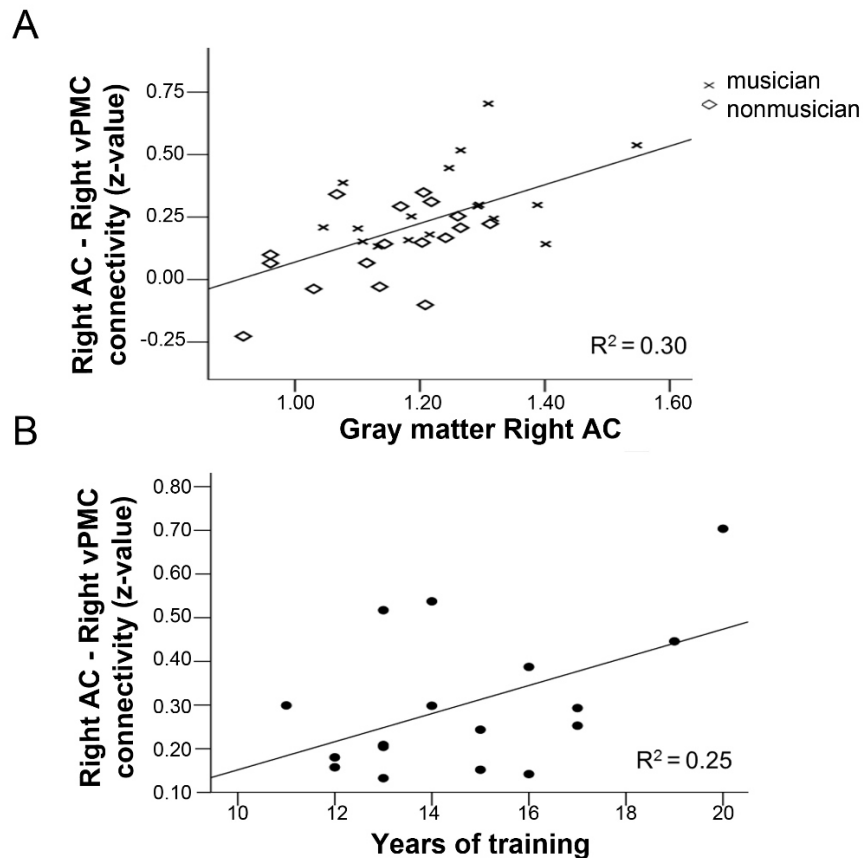
We selected 4 ROIs (right AC, right vPMC, left AC, and left vPMC) and we used them as seeds to perform rs-FC analyses (**Fig. 2A**). We calculated 2 intrahemispheric and 2 interhemispheric rs-FC measures by combining the 2 AC with the 2 vPMC seed regions (**Fig. 2B**). Results of MANOVA analysis showed a significant main effect for group ( $F_{4,32} = 3.47$ ;  $P = 0.02$ ). Follow-up post hoc univariate tests revealed that musicians compared with nonmusicians showed higher values in the FC between the right AC and the right vPMC ( $F_{1,32} = 9.16$ ;  $P < 0.005$ ), but not in the other rs-FC measures ( $P > 0.10$ ; **Fig. 2B**).

We also identified a relationship between the GM volume in the right AC and the rs-FC between the right AC and the right vPMC for all the samples together. We found a significant positive correlation between both variables [ $r_{(34)} = 0.60$ ;  $P = 0.001$ ; **Fig. 3A**], which indicates that those individuals with greater GM volume in the right AC also showed higher levels of rs-FC between that structure and the right vPMC. When considering each group separately, this correlation was significant for nonmusicians [ $r_{(17)} = 0.50$ ;  $P = 0.03$ ] and came close to significance for musicians [ $r_{(17)} = 0.40$ ;  $P = 0.09$ ].

Finally, Pearson's correlation analyses, done with the 3 musical experience variables, showed a significant relationship between years of training and the rs-FC between the right AC and the right vPMC [ $r_{(17)} = 0.50$ ;  $P < 0.05$ ], one-tailed (**Fig. 3B**). We found no significant results in the other correlations.



**Figure 2.** - **A)** Illustration of the location of the 4 seed ROIs in the right hemisphere (right AC and the right vPMC) and the left hemisphere (left AC and the left vPMC). **B)** The graph shows the comparison of functional connectivity at rest (mean z-value) between the 2 intrahemispheric and the 2 interhemispheric rs-FC measures. The only significant difference was between the right AC and the right vPMC in musicians compared with nonmusician groups. \* $P = 0.001$ .



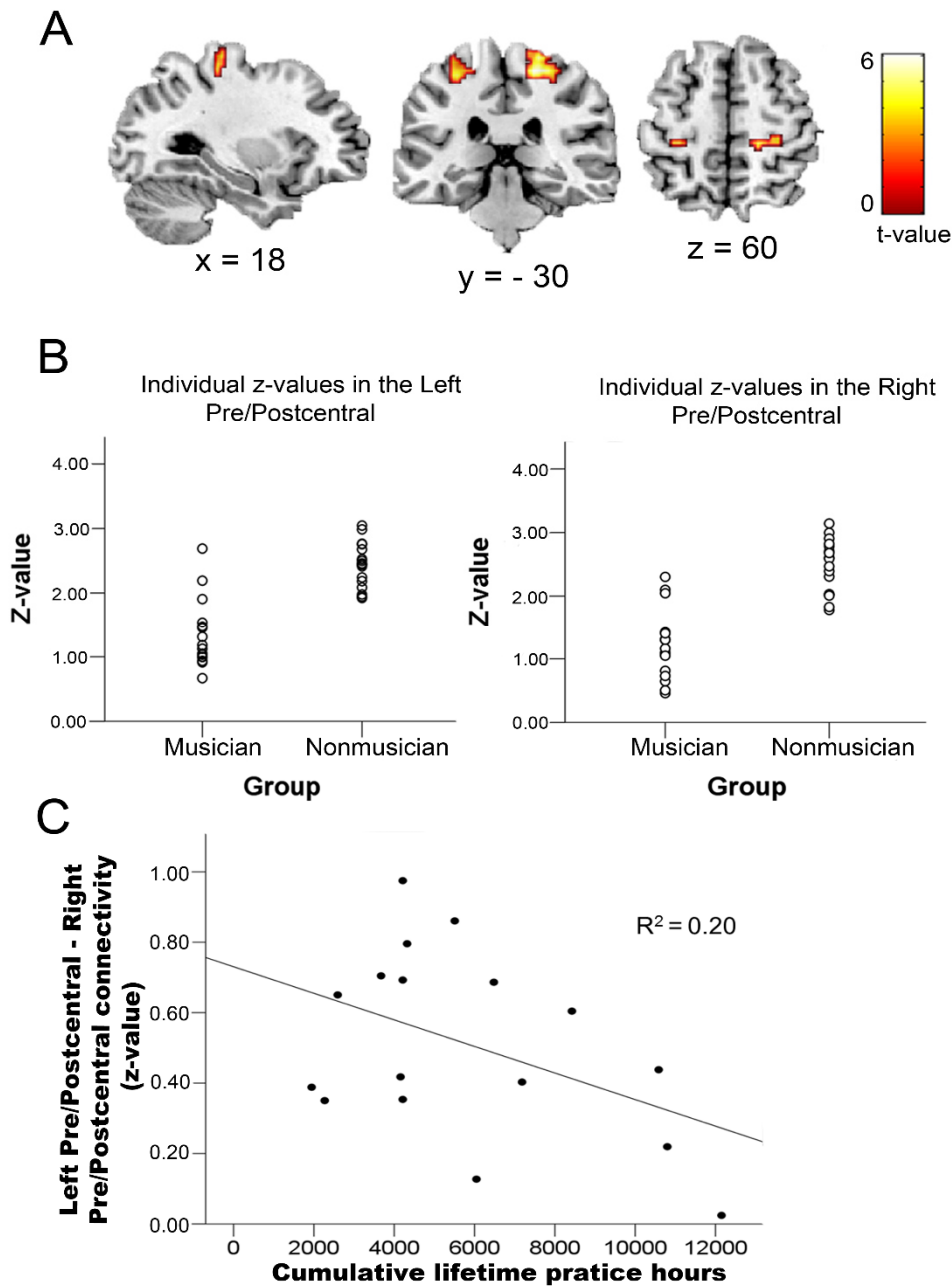
**Figure 3.** - **A**) The scatter plot shows the correlation between the regional GM volume at the local maxima of the right AC with the rs-FC between the right AC and the right vPMC (z-value), with a positive correlation in both groups. **B**) The scatter plot shows how the rs-FC between the right AC and the right vPMC (z-value) correlated significantly with years of training.

### Resting-State Networks

We identified 2 RSNs, based on those reported in previous studies (Beckmann, DeLuca, et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Shehzad et al., 2009). The auditory network was formed by bilateral middle and superior temporal gyri, the posterior insular cortex, the superior temporal sulcus, and Heschl's gyrus, whereas the SMN was formed by the bilateral supplementary motor area (SMA) and bilateral precentral/postcentral

gyri (see **Supplementary Fig. 1**). The results showed no significant differences between groups in the auditory network. However, when comparing the SMN, we found significant differences between the nonmusician and musician groups in 2 different areas of the precentral/postcentral gyri (BA 3/4; right precentral/postcentral  $x = 18$ ,  $y = -30$ ,  $z = 60$ ;  $T = 6.76$ ;  $K = 68$  and left precentral/postcentral  $x = -30$ ,  $y = -30$ ,  $z = 57$ ;  $T = 5.59$ ;  $K = 30$ ; **Fig. 4A**) in the direction of lower magnitude in the musicians. As these areas correspond mainly to hand control (Grafton et al., 1992; Indovina & Sanes, 2001; Yousry et al., 1997), we calculated the correlation between both areas by employing spherical ROIs centering on the local maxima peak with a radius of 8 mm. Results confirmed a lower magnitude, that is, a lower rs-FC for musicians (mean =  $0.51 \pm 0.26$ ) than nonmusicians (mean =  $0.74 \pm 0.22$ ; see the individual values in **Fig. 4B**). It is important to stress at this point that the 3 musicians with highest values for the rs-FC measures played the trumpet, an instrument played only with one hand.

Finally, the Pearson's correlations with musical experience revealed that the rs-FC between the brain areas that controlled both hands correlated negatively with cumulative lifetime practice hours [ $r_{(17)} = -0.4$ ,  $P < 0.05$ ], one-tailed (**Fig. 4C**), such that those who had practiced most had the lowest levels of connectivity between the hand motor areas.



**Figure 4.** - **A)** Differences in the SMN when comparing the nonmusician with the musician group ( $P < 0.05$ , cluster-corrected with an auxiliary uncorrected threshold of  $P < 0.001$ , cluster size = 30 voxels). The right side of the image is the right side of the brain. **B)** Individual z-values in the right pre/postcentral and in the left pre/postcentral for musicians and nonmusicians. **C)** The scatter plot shows that the connectivity between the right pre/postcentral and the left pre/postcentral (z-value) correlated negatively with the cumulative lifetime practice hours.

## **DISCUSSION**

In the present study, we investigated the impact of musical training on rs-FC within and between auditory and motor regions using rs-fMRI and anatomic MRI. We provide data to demonstrate that musical training affects not only auditory and motor systems separately, but also their interactions, particularly in the right hemisphere, even in the absence of any specific task. In addition to replicating the effect of musical training on GM concentration in AC, we also found that musical training was associated with increased rs-FC between the right AC and the ventral premotor region, and importantly, that this rs-FC enhancement correlated with the AC anatomy thus linking brain structure and brain function. Conversely, we observed for the first time reduced rs-FC between the motor cortical regions that control both hands of musicians. All these effects were stronger in musicians with earlier or longer training.

### **GM – Musicians and Nonmusicians**

In a whole-brain analysis (Fig. 1A), we found a significantly greater GM volume in the right AC in the musician group. With a more liberal threshold, we also found differences in the left AC. Morphological differences in the auditory regions are consistent with previous studies which measured different features of anatomic organization, such as cortical volume, thickness, and surface area (Bermudez et al., 2009; Elmer et al., 2013; Foster & Zatorre, 2010; Gaser & Schlaug, 2003; Schneider et al., 2002), although the lateralization and precise location of effects varied. Our results also revealed that the right AC volume was greater for those musicians who reported an earlier training age. Previous studies have observed that age of commencement is related to various anatomic changes [for review see Penhune (2011)], but not typically in the AC. However, previous cross-sectional studies have related structural differences in the

right AC with behavioral ability. Schneider et al. (2002) related the volume of Heschl's gyrus to an earlier neural response to sinusoidal tones and to better music aptitude; Foster and Zatorre (2010) also found that cortical thickness in auditory regions predicted performance in a melody transposition task. Longitudinal studies in children have also demonstrated changes in the right AC, which resulted from regular training, and correlated with improvements in musically relevant motor and auditory skills (Hyde et al., 2009). Our results are thus in agreement with the suggestion that musical training may influence brain structures (AC) that control relevant primary functions for perceiving musical sounds and playing a musical instrument, especially when training commences early. However, such analyses do not allow one to determine the relationship between changes in local anatomical features and their consequences for network-level functions, which is why we then examined auditory-motor interactions.

### **Relationship between auditory and motor regions.**

One of our principal findings is that musical training was associated with an increase in the audiomotor interactions in the right hemisphere when there was no specific task involved, thus extending conclusions from previous task-based studies (Chen et al. 2008, Grahn and Rowe 2009). We found a stronger rs-FC between the right AC and the right vPMC in musicians compared with nonmusicians. As we found between-group differences in a resting-state, we conclude that the functional interactions between auditory and premotor regions reflect intrinsic and stable changes, which relate to musical training. Recent interpretations of rs-FC have suggested that spontaneous activity patterns in the rs-fMRI reflect a priori biases and an individual's propensities as a result of experience (Harmelech & Malach, 2013). This means such activity will reflect individual differences in training in various activities, including



music performance. This possibility was reinforced by the fact that the rs-FC between the right audiomotor regions was stronger in musicians with more years of training. Future studies will need to study whether the degree of audiomotor interactions could also be associated with specific behavioral indicators of musicians' performance or of general cognitive functioning, such as attention or working memory.

Auditory information can be utilized to guide the learning of motor behaviors in both music (Finney & Palmer, 2003; Zatorre et al., 2007) and speech (Hickok & Poeppel, 2007). The auditory system is critical for music, and previous studies have reported that it is altered by musical training (Herholz & Zatorre, 2012; Pantev & Herholz, 2011; Zatorre et al., 2007). Instrumental training could influence reorganization in the AC via sensory-motor interactions. Several previous studies have separated the effects of auditory exposure alone from active instrumental training with an auditory-sensorimotor and an auditory-only protocol (Lappe, Herholz, Trainor, & Pantev, 2008, 2011). These studies showed that sensorimotor system involvement leads to more robust plastic changes in the AC than when sounds are attended to only with no motor production. Conversely, premotor cortex activity with auditory stimulation is enhanced specifically for tonal patterns that a listener already knows how to play (Herholz et al., 2015; Lahav et al., 2007). Direct auditory-motor transformations are also highly relevant during music performance and have been shown to involve the vPMC (Chen et al., 2008, 2009). The right vPMC has been specifically proposed to mediate the direct transformation of sounds into movements, and this area is recruited only when sounds are relevant for the motor system, and neither by the sound-alone condition nor by the motor alone condition (Chen et al., 2008, 2009). Thus, the pattern observed here of increased FC between right auditory and ventral premotor regions during rs-fMRI complements previous data showing FC correlates of the left AC (Fauvel et al., 2014;

Klein, Liem, Hänggi, Elmer, & Jäncke, 2016; Luo et al., 2012) and likely reflects the extensive training of the musicians recruited in our study, as shown also by the positive correlation between years of training and strength of rs-FC.

The relevant issue in this study is that changes obtained in rs-FC may be mediated via the experience-dependent structural changes that occur in WM pathways that interconnect particular functional networks, which in turn may reflect changes in myelination or axonal architecture (Markham & Greenough, 2004; Zatorre, Fields, & Johansen-Berg, 2012). Although we did not obtain anatomic connectivity measures in this study, our results are consistent with a proposed role for the AF in the connectivity between auditory and premotor regions. Halwani et al. (2011) detected higher FA values in the arcuate when learning to connect actions with sounds. These results suggest that musical training produces structural changes in that portion of the AF that connects the auditory and premotor regions. It is noteworthy that these authors found that instrumentalists showed specific changes in the right AF, whereas singers showed bilateral changes. Thus, the findings of Halwani et al. (2011) complement our results as it has shown that instrumental musical training is associated with structural and functional changes in the connectivity between the right auditory and motor regions. As in Halwani et al.'s study, we detected no significantly increased functional connectivity between left-hemisphere auditory and premotor areas in the musician group, although the trend was in a similar direction. This was not entirely unexpected as these areas in the left hemisphere have been related to mapping heard speech sounds, such as phonemes, onto articulatory representations (Meister, Wilson, Deblieck, Wu, & Iacoboni, 2007; Pulvermüller et al., 2006; Wilson, Saygin, Sereno, & Iacoboni, 2004). As such, one would not necessarily expect musical training to directly influence this system, although there is evidence that under certain conditions musical training may

enhance speech processing (Besson & Schön, 2001; Parbery-Clark, Skoe, & Kraus, 2009; Samson, Ehrlé, & Baulac, 2001).

How is this differential connectivity between musicians and nonmusicians established? One possibility is that playing an instrument requires the association between the sound of a note and the effector used to produce that note. Interactions between auditory-motor systems can be elicited when direct learned mapping exists between sound and movement (Lahav et al., 2007). A second contribution stems from the ability to tap to the beat, a behavior that can be observed even in people with no musical training (Drake & Penel, 2000; Large & Palmer, 2002; Snyder & Krumhansl, 2001). The listener must extract the appropriate temporal information from a complex auditory stimulus and make predictions that permit the planning and performance of sequential movements in a precisely timed way. Kung et al. (2013) used fMRI to study beat finding and tapping, and found a network including the basal ganglia (BG), superior temporal gyrus, premotor cortex (PMC) and ventrolateral premotor cortex (VLPMC). Of greatest relevance to the present findings, they reported that the right VLPFC enhanced its functional coupling with both the BG and right STG for rhythms with weak metrical structure, compared with highly metrical rhythms. The modulation in functional connectivity during processing of complex rhythms, which presumably would occur frequently in highly trained musicians, may thus lead to stable changes to the brain, which are then manifested in rs-FC between regions, especially auditory and premotor/frontal areas.

In relation to these mechanisms, our study offers some clues about the relationship between structural and functional changes. For all the subjects, we observed that those with more GM volume in the right AC had increased rs-FC between the right AC and the right vPMC. This result agrees with the results discussed above. In this case, the AC

volume related to stronger audiomotor connectivity which, in turn, may lead to better musical ability. Future studies will need to determine the neural mechanism that allows these coordinated structural-functional changes to develop.

### **Auditory and Sensory-Motor Networks – Musicians versus Nonmusicians**

The pattern of RSNs obtained in our resting-state analysis confirmed the main networks found in previous studies (Beckmann, DeLuca, et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; Shehzad et al., 2009), and confers validity to the analysis. In the present study, the ICA revealed training-related differences in the SMN but not in the auditory network. The SMN included correlation between the precentral and postcentral gyri, the lateral premotor cortex, and the SMA. In contrast to the enhancement in FC observed between auditory and motor areas, our study found diminished connectivity in the SMN in musicians versus nonmusicians, specifically between homologous areas in both precentral/postcentral gyri, close to the knob-like structure that is typically related to the hand motor area. Previous fMRI studies have related the activity of this region to voluntary finger movements (Grafton et al., 1992; Indovina & Sanes, 2001; Yousry et al., 1997). Neuroimaging and electrophysiological studies in humans have shown that this motor hand area reveals adaptive modifications in response to learning, as well as acquisition of novel motor skills (Sanes & Donoghue, 2000; Sosnik, Flash, Sterkin, Hauptmann, & Karni, 2014; Ungerleider, Doyon, & Karni, 2002), including music (Bangert & Schlaug, 2006).

The bimanual coordination relevant for playing an instrument does not seem to lead to differences in the proportion of right handers between musicians and nonmusicians (Christman, 1993; Jäncke, Schlaug, & Steinmetz, 1997). However Jäncke's study reported that right-handed musicians who require bimanual coordination

to play an instrument exhibit a lower degree of hand skill asymmetry. These differences have been interpreted as a sign of better bihemispheric control of fine motor activity in instrumentalists. Transcranial magnetic stimulation has revealed that left-to-right IHI of the motor cortex is stronger in musicians, reflecting greater independence of motor control over the 2 hands (Vollmann et al., 2014). The results of the present study are compatible with this concept of greater independence because we found lower functional connectivity between the 2 hand areas, and also because the spontaneous activity of each hand cortical area correlated less with the activity of the rest of motor network in musicians.

As in audiomotor interactions, previous studies have revealed an anatomic substrate for these effects. DTI studies have observed that an enhanced FA in the CC may be the neural basis for these intermanual differences (Halwani et al., 2011). In a recent study, Vollmann et al. (2014) reported a correlation between IHI and the FA in the medial part of the CC, suggesting that the functional effect is mediated via anatomic adaptations. This location in the CC is similar to the one identified by Steele et al. (2013) as showing greater FA as a function of start of music training. Thus, the result of the present study might reflect the plastic changes brought about by bimanual demands of the instruments on which musicians train, and of consecutively practicing complex, coordinated bimanual finger movements.

In consonance with this interpretation, our results also show that reduced rs-FC between both hands is greater in musicians who play instruments that entail bimanual coordination (the FC values were highest for the 3 trumpet players, whose instrument only requires one hand) and, more importantly, in musicians with more self-reported hours of practice throughout their life time. So the more practice, the more independence between the spontaneous activity of each hand. This result is in line with previous results

which have shown that FA in the CC is associated with hours of practice (Vollmann et al., 2014) and that earlier commencement of training is associated with more efficient interhemispheric connections, measured by response times (Hughes & Franz, 2007). Thus, for the overall data, we infer that IHI is a direct consequence of practice. Future studies should attempt to link rs-FC between both hands directly with bimanual task performance.

## **LIMITATIONS**

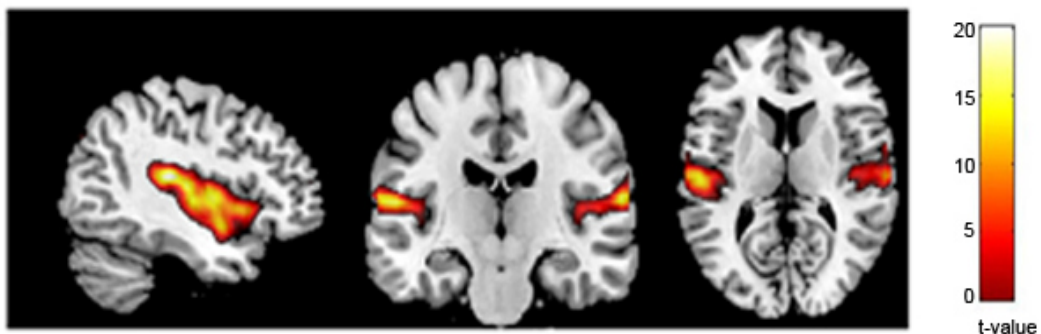
The present research may comprise some limitations. A first issue is that the data are not completely acquired “at rest” because steady scanner noise is present. Thus, we cannot completely rule out the possibility that the audiomotor and motor differences found in our study may be biased by the different processing of this scanner noise in musicians and nonmusicians. This possibility is less likely because we found no differences in the auditory network between both groups. A recent study has also shown no differences in cortical RSNs when comparing standard continuous acquisition with sparse acquisition (Yakunina, Kim, Tae, Kim, & Nam, 2015). The second issue is that behavioral correlations, such as those presented in **Figures 1B** and **3B**, were based on a limited number of participants. Future studies should replicate these results in bigger samples.

## CONCLUSION

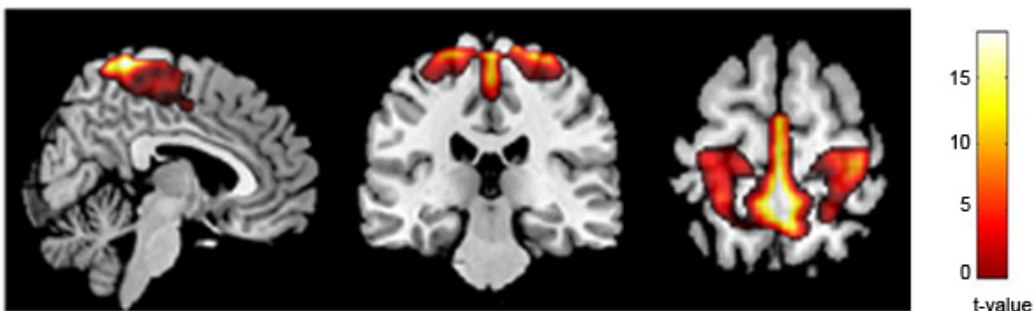
We provide evidence that musical training is associated with changes in AC morphology, in enhancement of the functional coupling between auditory and motor regions, and in a reduction of the rs-FC in the motor regions that control both hands. Our results are consistent with the idea that the rs-FC reflects the impact of training on the brain since these effects were stronger in musicians who reported earlier and longer training.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

### Auditory Network



### Sensory-Motor Network







## **Estudio 2**

Not for free! Increased long-term recruitment of language control areas when processing the native language after new vocabulary acquisition

**María-Ángeles Palomar-García\*, Ana Sanjuán\*, Elisenda Bueichekú, Noelia Ventura-Campos, Albert Costa y César Ávila**

\*Both authors have contributed equally to this study.

En revisión

## **ABSTRACT**

Vocabulary acquisition is a fundamental process in language development for both native and foreign languages. Most of the neural studies investigating the process through which adult individuals learn new words have used a transversal approach. Here, we longitudinally investigated how learning new vocabulary produced brain activation changes and affected participants' native language. Learning consisted of recalling 84 new pseudowords associated with 84 native words. fMRI sessions were conducted before learning, after 10 days of learning, and two weeks after the learning ended. As expected, learned pseudowords activated the semantic network after training. Importantly, both learned pseudowords and the related native words separately activated a common language control network two weeks later, including the dorsal anterior cingulate, the left inferior frontal gyrus, and the left inferior parietal lobe. Our results suggest that learning new words in a different language may be associated to a stronger use of language control areas while processing related meanings in the native language.

**KEYWORDS:** Bilingualism; Cognitive control; Functional Magnetic Resonance Imaging; Longitudinal study; Word learning.

## INTRODUCTION

Vocabulary acquisition is a fundamental process in language development for both native and foreign languages, and it is an ability that remains open across the lifespan. Most of the neural studies investigating the process through which adult individuals learn new words have used a transversal approach, where brain activity is explored once vocabulary knowledge has been acquired; or a longitudinal approach, that has mainly concentrated on changes produced immediately after learning. However, in this study, we approach this issue longitudinally by assessing the brain activity related to novel word learning in three different time windows. The main goal of the current study was to longitudinally investigate the acquisition of new vocabulary and examine: 1) the brain areas involved in the way new words achieve the status of familiar and meaningful units stored in the brains of language users; and 2) whether and where learning new vocabulary affects the processing of the speaker's native words. To do so, we ask participants to learn a series of made up words that correspond to already existing words in their native language, simulating the process of vocabulary acquisition in a second language. We will evaluate the effect of learning new vocabulary in three time windows using an auditory repetition task to investigate how the contribution of different brain areas evolves over time.

When learning new words, individuals have two major challenges. First, they have to memorize the sound patterns corresponding to the novel representation and link them to the corresponding articulatory representations. Second, they have to link these sound patterns to an existing semantic representation or meaning [Davis and Gaskell, 2009; Rodríguez-Fornells et al., 2009]. Both processes inexorably require to increase familiarity with the new word after a repeated use. At the neural level, these two main

processes seem to involve partially segregated circuits in the brain and form the basis of the dual-route model of speech processing [Hickok and Poeppel, 2000, 2004, 2007]. Learning new words requires knowing how articulate novel words, and this is achieved through exposures to the novel combinations of phonemes. For this reason, the repetitive exposure to the new words is crucial for the development of language and our capacity to produce fluent speech [Rauschecker et al., 2008]. The dual stream model proposes that the dorsal stream is implicated in auditory-motor integration by mapping acoustic speech sounds to articulatory representations, and it involves the posterior part of the left superior temporal regions (STG), along with the frontal regions [Hickok & Poeppel, 2007]. On the other hand, learning new words usually implies to learn its meaning, also through repetitive exposure. The dual stream model proposes that the ventral stream is implicated in processing speech signals for comprehension, involving middle and inferior temporal areas [Davis and Gaskell, 2009; Hickok and Poeppel, 2007; Rodríguez-Fornells et al., 2009]. More specifically, previous fMRI studies have found that repetition of pseudowords compared to real words is supported by the dorsal stream, which involves the left anterior and posterior superior temporal regions (BA 22), along with frontal regions such as the left pars opercularis of the inferior frontal gyrus and premotor areas (BA 44/6) [Saur et al., 2008, 2010]. However, listening to meaningful sentences compared to meaningless pseudo sentences is mediated by the ventral stream activating the left anterior/posterior middle and inferior temporal regions, fusiform gyrus, and pars orbitalis and pars triangularis (BA 47/45) of the inferior frontal gyrus [Saur et al., 2008, 2010]. In the same vein, in the meta-analysis conducted by Davis and Gaskell (2009), phonological processing during unknown pseudoword processing was related to activation in STG and opercular frontal areas, whereas processing of existing words activated more anterior, posterior and inferior regions of the lateral temporal lobe

and inferior parietal regions, along with the pars triangularis and orbitalis of the frontal lobe, areas related to lexical processing. Therefore, when learning new vocabulary, the processing of the newly acquired vocabulary should be characterized by incremental recruitment of areas associated with the semantic stream that were not initially present due to lack of semantic content.

The question also arises of whether learning new words for already established semantic representations alters the processing of the already established lexical representations. For example, learning words from another language may have an impact on the processing of the speaker's native language. Previous behavioral studies showed that bilinguals, compared to monolinguals, seemed to have a reduced speech rate (measured by picture naming latencies and articulatory durations), a greater incidence of word-finding difficulties (measured by the incidence of tip-of-the-tongue states), and slower reading times (measured by lexical decision tasks) [Gollan et al., 2008, 2014; Gollan and Brown, 2006; Han, 2012; Palomar-García et al., 2015]. These costs may stem from a different form of processing linguistic information in bilinguals. The use of two languages may require the implementation of executive control mechanisms to avoid interference from words belonging to different languages (especially between translated words) and to allow language switching when needed. Abutalebi and Green (2008) highlighted the crucial role of the network consisting of the left inferior frontal gyrus (IFG), the anterior cingulate cortex (ACC), the left striatum, and the left inferior parietal lobule (IPL) in bilinguals' language control (involving switching and inhibitory functions). This proposal has been reinforced with recent studies that have examined the neural mechanism used by bilinguals to manage the control of multiple languages [Abutalebi, Della Rosa, et al., 2013; Luk et al., 2012].

However, less research has focused on how this process develops in the brain during word acquisition.

Several studies have focused on the differences between the processing of words and nonwords or pseudowords [Klein et al., 2006; Saur et al., 2008, 2010; Yoo et al., 2012]. Furthermore, various neuroimaging studies have been designed to investigate how pseudowords are converted into new words throughout learning, that is, how nonwords acquire meaning and lead to new lexical representations [Davis et al., 2009; Grönholm et al., 2005; Hultén et al., 2014; Mestres-Misse et al., 2008]. Differences in the activation of frontotemporal areas and cerebellum have been identified in the representations of novel words [Davis et al., 2009; Grönholm et al., 2005; Hultén et al., 2010; Rauschecker et al., 2008]. These activations were significantly reduced when participants learned the novel words. One cross-sectional fMRI study by Mestres-Missé et al., (2008) consisted of a simple word-learning task that required participants to infer the meaning of a novel word in a set of coherent sentences. They found that meaning acquisition recruited several brain regions, including the left pars triangularis of the IFG (BA45), the middle temporal gyrus (BA21), the parahippocampal gyrus, and several subcortical structures. In summary, learning new words could be interpreted based on the incremental learning idea that the semantic attributes of the new words are gradually built into the semantic space.

Along with the cross-sectional studies, some longitudinal fMRI studies can be found in the literature. On the one hand, Raboyeau et al., (2010) provided a longitudinal perspective of brain activation changes associated with second-language lexical learning as a function of both word type (cognate and non-cognate) and learning phase. Participants were scanned after 5 days when learning was not fully established and after 2 weeks when learning was accomplished. Second language learning was evaluated

after each phase, using an overt picture-naming task during fMRI scanning (i.e. no data were collected before learning). The early > late learning phase contrast revealed the recruitment of brain structures related to semantic processing and executive control, including the left pars triangularis and pars orbitalis of the IFG, the dorsolateral prefrontal cortex, and the ACC. The reverse contrast, when the learning phase was completed, yielded activation in the premotor cortex and cerebellum. On the other hand, Hultén et al., (2010) investigated the brain mechanisms underlying the long-term maintenance of new words. They found that an enhance of naming related neural activation in the left temporal cortex and inferior frontal gyrus one week after training, compared with the level at the end of training, significantly predicted the access to the novel words as late as 10 months post training.

The main goal of the present study was to longitudinally investigate the brain regions involved in vocabulary learning by examining both short term and long term effects. We used a simple verbal repetition task to measure the blood-oxygenation level-dependent (BOLD) signal at three time points: before learning occurs, after learning, and after a two-week non-training period. Four types of items were used for testing. The first type consisted of made-up words or pseudowords that were associated with existing Spanish words during training; we refer to these pseudowords as “trained pseudowords”. The second type included the corresponding associated Spanish words, which we refer to as “trained words”. The third type was a set of pseudowords that were not associated with any Spanish word (“untrained pseudowords”). The fourth type consisted of a set of Spanish words that were never associated with any pseudoword (“untrained words”). These two last types of words serve as control conditions with which to compare the trained words and pseudowords in two different manners: semantic meaning and familiarity. Our study allowed us to investigate: 1) the effect of

learning not only on the pseudowords, but also on the already existing words in the speaker's native language; and 2) the neural basis of new vocabulary processing in the long term (i.e. two weeks after learning).

Our hypotheses for this study were: 1) the effect of learning on trained pseudowords would be characterized by increased activation in brain areas involved in semantic retrieval (i.e. IPL, middle temporal gyrus, fusiform and parahippocampal gyri, dorsomedial prefrontal cortex, IFG, ventromedial prefrontal cortex, and posterior cingulate gyrus). This was assessed by comparing brain activity when processing trained pseudowords vs. untrained pseudowords; 2) the effect of learning on the already existing Spanish words would be an increased involvement of brain areas related to language control (i.e. ACC, left IFG, caudate and left IPL). This will be assessed by comparing the brain activity elicited by trained words vs. untrained words.

## **MATERIAL AND METHODS**

### ***Participants***

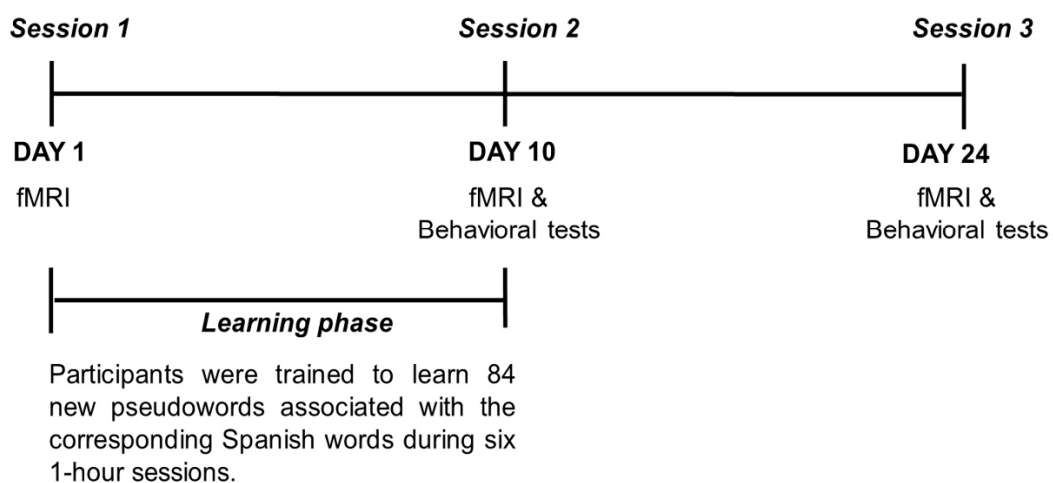
Twenty-two native Spanish speakers were recruited for this study. Four participants were excluded from the analyses due to excessive head movements (more than 2 mm of translation or 2 degrees of rotation) during one of the three fMRI acquisitions. The final sample consisted of eighteen Spanish speakers (9 females, mean age= 19.9 ± 1.13 years, age range= 18-22 years old), who were right-handed, as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory [Oldfield, 1971], and had normal auditory acuity. None of them had suffered any neurological or psychiatric disorders, and they had no history of head injury with loss of consciousness. Written informed consent was



obtained from all participants, and they received monetary compensation. This research was approved by the Ethics Committee of the Universitat Jaume I.

### *Experiment overview*

To obtain a longitudinal perspective, the experiment consisted of three identical fMRI scan sessions. Session 1 (S1) on day 1 was before learning; Session 2 (S2) was held on day 10 and after learning; and Session 3 (S3) took place on day 24 after a two-week period of no training. After S2 and S3, all participants performed a cued-recall retention test (see **Figure 1** for the experimental overview).



**Figure 1. Overview of the experiment.**

### ***Stimuli***

One-hundred and twenty-six Spanish words were selected from the Snodgrass and Vanderwart (1980) picture database. Pseudowords were created by recombining the syllables of the Spanish words and the pronunciation was adjusted to conform to Spanish phonology. To make sure that the pseudowords were not similar to existing words in Spanish, Catalan or English, we created a questionnaire to assess similarity and administered it to 10 native Spanish speakers. Any pseudoword that was similar to an existing word was replaced and evaluated again. In the final sample, there were no differences in syllable length between words and pseudowords.

After the creation of the pseudowords, they were divided into two sets of 42 pseudowords and combined with the same words to obtain two sets of 84 word-pseudoword pairs (see **supplementary Table I**). One set of pseudowords was used for training and the other for the control conditions of the untrained pseudowords in the fMRI task. The pseudoword sets were counter-balanced across subjects (i.e. nine participants were trained with one set and nine with the other set). The two sets were matched on word length in terms of number of phonemes and syllables. The Spanish words of the two sets, which were the same associated with different pseudoword in each group, were used for the learning condition and other pool of 42 words were used as the untrained words. The Spanish words were matched in terms of word frequency, age of acquisition, and semantic category (half were manufactured objects and the other half were natural). All 336 stimuli were recorded digitally by a female-speaker.

### ***Learning phase***

Participants were trained to learn 84 new pseudowords associated with the corresponding Spanish words during six 1-hour sessions held between the first and

second fMRI sessions. Compared to previous studies [Bradley et al., 2013; Raboyeau et al., 2010], during the learning phase, our participants over-practiced the new material because we were interested in comparing vocabulary retrieval in high recall accuracy conditions.

Vocabulary learning was programmed with the Inquisit software (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA, USA) and delivered using a self-paced method that presented pseudoword-word pairs. The training program included auditory and visual presentation of 84 pairs, including 12 different blocks of 7 pseudoword-word pairs that were repeated twice consecutively. At the end of each training block, there was a cued-recall test with feedback. In other words, a Spanish word was presented and the participant had to recall the associated pseudoword. After the participant's response, the correct response was presented. At the end of each training session, participants performed a cued recall test to evaluate their progress.

### ***Verbal-repetition fMRI task***

The verbal repetition task consisted of the presentation of auditory words and pseudowords. Participants were instructed to repeat them, taking special care to avoid head movements. The stimuli were presented according to a block design paradigm with 4 conditions: 1) pseudowords associated with Spanish words during training; 2) pseudowords not associated with Spanish words, or untrained; 3) Spanish words associated with pseudowords during training; and 4) Spanish words not associated during training, or untrained. Note that the pseudowords used in the control condition differ not only in the lack of a semantic content, but also in familiarity. This was intentionally made to simulate conditions of vocabulary learning that means to learn

new articulatory representations and meanings after a repeated use, process that do not happen with unknown words.

For each of the conditions, there were 7 blocks with 6 stimuli per block that is a total of 42 stimuli per condition. From our two sets of 84 word-pseudoword pairs, we used one set of 42 pseudowords for the control conditions (i.e. untrained pseudowords), and the other set for the training condition (i.e. trained pseudowords). The Spanish words associated with the pseudowords during training were used for the trained conditions, and the other pool of 42 words was used for the untrained conditions. To avoid lexical conflict across conditions, the two components of a pseudoword-word pair were never presented together in the same task. For example, within the training conditions, the 42 pseudowords presented in condition 1 (i.e. trained pseudowords) never belonged to the same pair as the 42 words presented in condition 3 (i.e. trained words). The presentation of all conditions was counterbalanced. Participants had to repeat the stimuli overtly and exactly as they heard them. They were also instructed to keep their eyes closed during the entire task.

The task was programmed using the Presentation software (Neurobehavioral System, Inc., Albany, CA). Auditory stimuli were presented through fMRI compatible headphones (VisuaStim, Resonance Technology, Inc., Northridge, CA, USA). Each auditory stimuli lasted for approximately 600 ms; with an inter trial interval (ITI) of 3 seconds. The total duration of each block was therefore 18-seconds. A microphone compatible with fMRI, with a noise cancellation system, was also used to record participants' verbal responses (FOMRI<sup>TM</sup> I Fiber Optic Microphone).

Before scanning, participants were carefully trained outside the scanner to ensure that they fully understood the task and to avoid head movements as much as possible.

The pseudowords and words that appeared during the practice task were not used later during the fMRI task. Pseudowords were described as spoken words comparable to understandable words, but with no meaning, that the subjects had not heard before.

### *fMRI parameters*

The same fMRI protocol was used for all three scanning sessions. Images were acquired on a 1.5-T Siemens Avanto (Erlangen, Germany). Participants were placed in a supine position in the fMRI scanner and fixation cushions were used to reduce motion artifacts. FOV positioning and slice orientation were set during the first session and were then automatically aligned in the following runs using the Siemens AutoAlign feature. For the fMRI task, 359 volumes were acquired using a gradient –echo T2\*-weighted echo-planar imaging sequence (TR /TE = 2500/50 ms, matrix = 64 x 64, flip angle = 90°, slice thickness = 3.6 mm, slice gap = 0.4 mm). Twenty-nine interleaved axial slices, aligned to the plane that intersected the anterior and posterior commissures (AC-PC) and covered the whole brain, were acquired.

### *Behavioral analysis: learning*

Behavioral data were processed with the IBM SPSS Statistics software. An ANOVA was conducted with 8 cued-recall scores (i.e. measures obtained after the six learning sessions and after S2 and S3) as the within-subjects factor. Finally, descriptive statistical analyses (mean accuracy) were performed after S2, and S3 (see **Table 1**).

### ***Behavioral analysis: verbal-repetition task***

The overt responses voiced by participants in the fMRI verbal-repetition task scans were recorded and analyzed offline. Accuracy and response onset latency (calculated with the Praat software, <http://www.fon.hum.uva.nl/praat/>) were measured and included in a database. We performed repeated measures 2 x 2 x 3 ANOVA including Type of Words (pseudowords vs. words), Training (trained vs. untrained); and Sessions (session 1, session2 vs session3) as within subject factors.

### ***fMRI analysis***

#### ***Preprocessing***

Image processing and statistical analyses were carried out using SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). The preprocessing of the functional data involved realignment to correct for possible head movements during acquisition, where the images of each time point were introduced as sessions. Sessions were first realigned with each other by aligning the first scan from each session with the first scan of the first session, and then registered to the mean image. Excessive head motions were found in 4 participants (more than 2 mm of translation, or 2 degrees of rotation) and they were excluded from further analysis. After realignment, the fMRI time series were normalized into a standard space (Montreal Neurological Institute, MNI coordinates) using SPM8's EPI template (voxel size 3 mm<sup>3</sup>). Finally, spatial smoothing was conducted by applying an isotropic Gaussian Kernel of 8-mm full-width at a half maximum (FWHM).

### First level of analysis

Statistical analyses were performed in the context of the General Linear Model (Friston et al., 1995) for each participant and for each time point. In the first level analysis, the conditions of interest corresponding to the trained pseudowords and words and the untrained pseudowords and words were modeled. The BOLD signal was estimated by convolving the stimuli onset with the canonical hemodynamic response function. Six motion realignment parameters were included to explain signal variations due to head motion, that is, as covariates of no interest. A high-pass filter (128s) was applied to the functional data to eliminate low-frequency components. Then, contrast images were obtained to directly compare our conditions of interest. For the cross-sectional analysis, the first session (S1) conditions of interest were compared in order to: 1) assess differences between pseudowords and words before learning and 2) partial out differences before training within pseudowords (i.e. trained vs. untrained) or words (i.e. trained vs. untrained). For the longitudinal analysis (in order to compare the different sessions), the following conditions were compared for each session 1) trained pseudowords > untrained pseudowords; and 2) trained words > untrained words. The contrast images resulting from the first level analyses were then used in the second level analyses.

### Second level of analysis

In the cross-sectional analysis, one sample t-tests were performed to test differences between the conditions of interest in the first session. The longitudinal analysis was performed separately for the words and pseudowords with paired t-test between sessions to evaluate: 1) the immediate effects of training, comparing S2 to S1; 2) the long-term effects of training comparing S3 to S1; and 3) the effects of differences

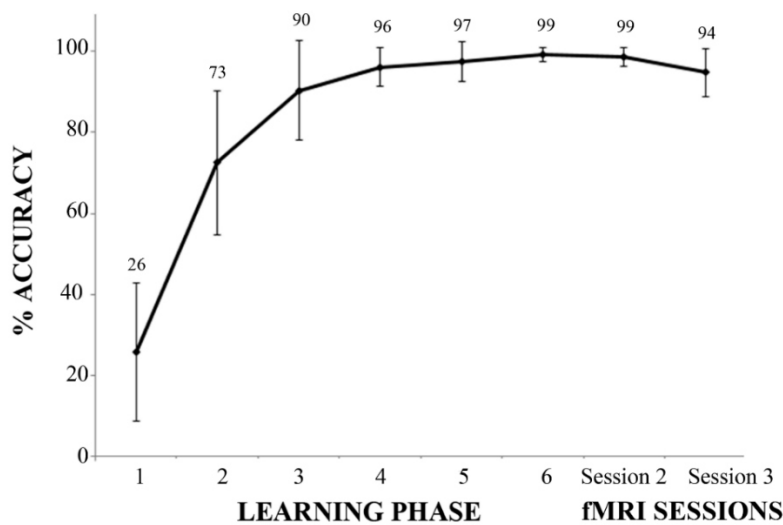
between immediate and long-term sessions comparing S3 to S2. To avoid false positives in fMRI analyses (Woo et al., 2014), the statistical criterion was set at  $P < 0.05$ , family-wise error (FWE) cluster-corrected for multiple comparisons (voxel-level uncorrected threshold of  $P < 0.001$ ; cluster size appears in each result). To test our hypotheses, we compared the following conditions: 1) *effects of training on new pseudowords*: trained pseudowords were compared to untrained pseudowords across sessions; and 2) *effects of training on Spanish words*: trained words were compared to untrained words across sessions.

## RESULTS

### *Behavioral data: learning*

The training protocol was successful, as revealed by the cued-recall test scores over time (see **Figure 2**). There was a significant increase in the scores in the learning phase [ $F(6,108) = 168.38$ ,  $P < 0.001$ ], especially from day 1 to day 4, reaching an asymptotic level. Training had short- and long-term effects on vocabulary knowledge. Immediately after the learning phase, in session 2, mean accuracy was very high, 98.5% ( $SD = 2.3$ ), and it only dropped slightly two weeks later, in session 3, 94.2% ( $SD = 6.2$ ).





**Figure 2. Behavioral results of cued-recall test.**

***Behavioral data: fMRI verbal-repetition task***

To analyze accuracy results, results of the repeated measures 2 x 2 x 3 ANOVA analysis yielded a significant three-way interaction between the Words, Training and Sessions ( $F_{2,34} = 112.24$ ,  $p < 0.001$ ). This interaction reflected that specifically for pseudowords, those trained increased their accuracy after training (sessions 2 and 3). It is important to note that the accuracy of words (i.e. trained and untrained) is nearly 100% in the three fMRI sessions (see **Table I**).

Regarding verbal-repetition latencies, the ANOVA yielded a significant main effect for Type of Words ( $F_{1,16} = 100.32$ ,  $P < 0.001$ ) reflecting faster repetition times for words than pseudowords. There was also a significant main effect for Training ( $F_{1,16} = 7.150$ ,  $p < 0.05$ ), which indicates that trained stimuli were repeated faster than untrained (see **Table I**). No other main effects or interactions reached significance in this analysis ( $p > 0.10$ ).

**Table I. Descriptive analysis of fMRI verbal-repetition task behavioral performance.**

	Untrained pseudowords			Trained pseudowords			Untrained words			Trained words		
	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>
<b>Accuracy</b>	91.5%	92.8%	92.8%	91.9%	99.5%	99.3%	99.8%	99.8%	99.8%	99.9%	99.9%	99.9%
<b>Omissions</b>	4.7%	5%	4.5%	5%	0.5%	0.7%	0.2%	0.2%	0.2%	0.1%	0.1%	0.1%
<b>Incorrect responses</b>	3.8%	2.2%	2.7%	3.1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Reaction times (ms)</b>	1037±92	1035±78	1042±129	1037±126	1002±147	1002±93	925±81	933±85	936±63	916±79	908±116	917±86

± Standard deviations

## *fMRI results*

### Cross-sectional analysis

Before learning (S1), there were no significant differences within words (trained vs. untrained) or pseudowords (trained vs. untrained). Therefore, any differences within the two types of words in the following sessions (S2 and S3) should be associated with training effects.

On the other hand, there were differences in brain activation between pseudowords and words in session 1, as expected. Higher activation was found for the two types of pseudowords (trained and untrained), compared to the two types of words (trained and untrained), in the left anterior and posterior parts of the superior temporal gyrus, the left pars opercularis of the left IFG, and the left frontal operculum/anterior insula (FWE cluster-corrected at  $P < 0.05$ , voxel-wise threshold of  $P < 0.001$  with a cluster size of 626 voxels, see **supplementary Figure 1** and **supplementary Table II**). The reverse contrast (words > pseudowords) showed higher activation for words in the precuneus/posterior cingulate cortex (PCC), the bilateral fusiform/parahippocampal gyrus, the bilateral posterior middle temporal gyrus/posterior inferior temporal gyrus, the bilateral pars orbitalis of the IFG, and the bilateral IPL/angular gyrus (FWE cluster-corrected at  $P < 0.05$ , voxel-wise threshold of  $P < 0.001$  with a cluster size of 83 voxels, see **supplementary Figure 1** and **supplementary Table II**).

### Longitudinal analysis

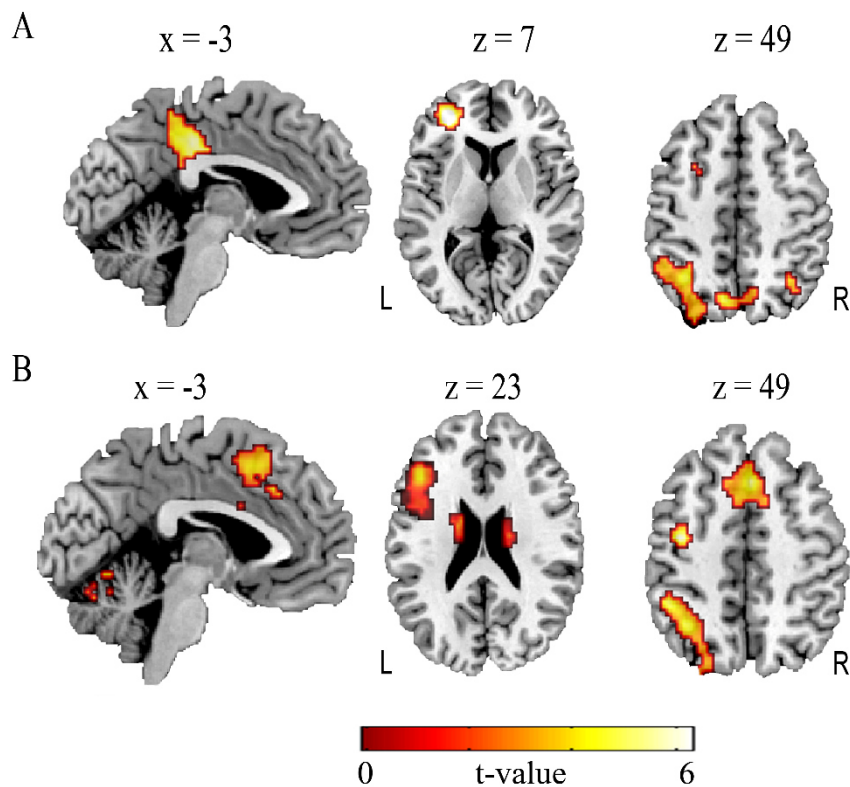
#### **Effects of training on pseudowords: trained compared to untrained**

When studying the immediate effects of training on the pseudowords (S2 > S1), activation was higher for trained than for untrained pseudowords in S2 relative to S1 in the the left pars triangularis of the IFG, the left premotor cortex, the posterior cingulate

gyrus, and the left IPL/angular gyrus (FWE cluster-corrected at  $P < 0.05$ , voxel-wise threshold of  $P < 0.001$  with a cluster size of 61 voxels, see **Figure 3** and **Table II**).

In the long-term ( $S3 > S1$ ), activation was higher for trained than for untrained pseudowords in  $S3$  relative to  $S1$  in different brain areas including the dorsal parts (pars opercularis and triangularis) of the left inferior frontal gyrus, the SMA extending to anterior cingulate gyrus, the left IPL/angular gyrus, the bilateral caudate and the cerebellum (FWE cluster-corrected at  $P < 0.05$ , voxel-wise threshold of  $P < 0.001$  with a cluster size of 67 voxels, see **Figure 3** and **Table II**).

Finally, there were no significant differences between immediate and long-term sessions ( $S3 > S2$ ).



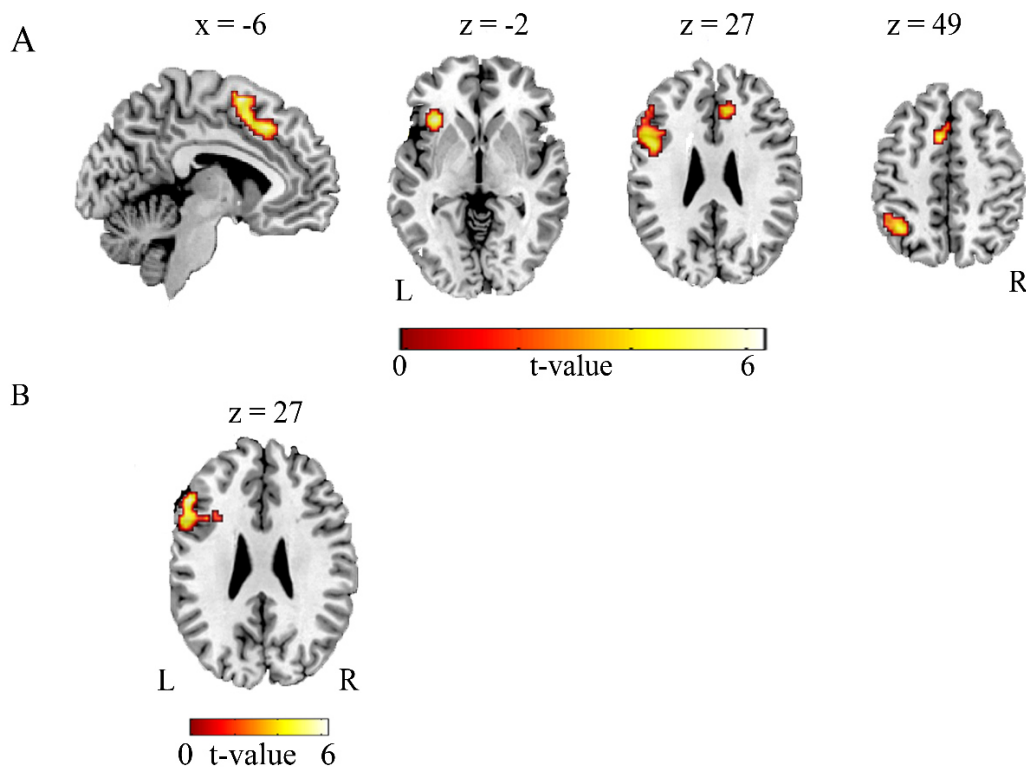
**Figure 3. Brain activation maps illustrating the effect of training on pseudowords (trained > untrained).** A) Immediate effects of training ( $S2 > S1$ ). B) Long-term effects of training ( $S3 > S1$ ).

**Table II. Effect of training on pseudowords at different time points.** Results were reported with a statistical threshold at  $P < 0.05$ , FWE cluster-corrected (voxel-level uncorrected threshold of  $P < 0.001$ ). L = Left. R = Right. IFG = inferior frontal gyrus. SMA = supplementary motor area. ACC = Anterior cingulate cortex.

<i>Brain region</i>	<i>Cluster</i>	<i>BA</i>	<i>Z-value</i>	<i>MNI coordinates</i>			
<b><i>Trained Pseudowords vs. Untrained Pseudowords</i></b>							
<b><i>S2 &gt; S1</i></b>							
L	Middle and inferior frontal gyrus (pars triangularis)	106	10/45/47	5.74	-30	44	7
L	Inferior parietal lobule, angular gyrus	587	7/39/40	4.53	-27	-69	44
L	Superior parietal lobule, precuneus		7	3.66	-15	-76	58
L	Premotor cortex	106	6	4.32	-30	2	61
L/ R	Posterior cingulate cortex	181	20/31	4.05	-3	-28	28
R	Precuneus, superior occipital gyrus	127	7/19	3.95	18	-58	31
<b><i>S3 &gt; S1</i></b>							
L	IFG (pars opercularis, triangularis)	410	44/45	5.28	-45	29	28
L	Inferior parietal lobule, angular gyrus	352	7/39/40	4.61	-30	-58	40
L	Superior parietal lobule, precuneus		7	3.71	-24	-76	46
L	Caudate (body)	58		4.42	-18	-1	19
R	SMA/ACC	200	8/32	4.39	3	20	52
L	SMA/ACC		8/32	3.62	-6	14	43
R	Caudate (body)	115		4.30	18	-13	22
R	Cerebellum 6	64		4.23	9	-76	-23
R	IFG (pars triangularis)	91	45/46	3.95	39	32	30
L	Cerebellum	59		3.76	0	-46	-29

### Effects of training on words: trained compared to untrained

When studying the immediate effects ( $S2 > S1$ ) of training on words, there were no significant differences. In the long-term ( $S3 > S1$ ), there was higher activation for trained than for untrained words in the bilateral SMA extending to the anterior cingulate gyrus, the left anterior insula, the left dorsal area (pars opercularis and triangularis) of the IFG, and the left IPL (FWE cluster-corrected at  $P < 0.05$ , voxel-wise threshold of  $P < 0.001$  with a cluster size of 94 voxels, see **Figure 4** and **Table III**). The effects of immediate versus long-term sessions (i.e.  $S3 > S2$ ) showed higher activation in the left dorsal parts (pars opercularis and triangularis) of the IFG (FWE cluster-corrected at  $P < 0.05$ , voxel-wise threshold of  $P < 0.001$  with a cluster size of 203 voxels, see **Figure 4** and **Table III**).



**Figure 4. Brain activation maps illustrating the effect of training on words (trained > untrained). A) Long-term effects of training ( $S3 > S1$ ). B) Differences between immediate and long-term sessions ( $S3 > S2$ ).**

**Table III. Effect of training on words at different time points.** Results were reported with a statistical threshold at  $P < 0.05$ , FWE cluster-corrected (voxel-level uncorrected threshold of  $P < 0.001$ ). L = Left. R = Right. IFG = inferior frontal gyrus. SMA = supplementary motor area. ACC = Anterior cingulate cortex.

<i>Brain region</i>	<i>Cluster</i>	<i>BA</i>	<i>Z-value</i>	<i>MNI coordinates</i>			
<b><i>Trained Words vs. Untrained Words</i></b>							
<b><i>S3 &gt; S1</i></b>							
L	SMA, ACC	145	6/24/32	4.85	-9	8	61
R	SMA, ACC			4.21	9	32	22
L	Premotor cortex, IFG (pars opercularis, triangularis)	298	6/9/44/45	4.69	-36	2	40
L	Inferior parietal lobule	87	7/40	4.39	-33	-55	43
L	Insula	87	13/47	3.85	-36	23	-2
<b><i>S3 &gt; S2</i></b>							
L	Premotor cortex, IFG (pars opercularis, triangularis)	64	44/45	3.90	-51	26	28

## **DISCUSSION**

In the present study, we provided a longitudinal perspective of brain activation changes associated with learning new vocabulary. The training protocol was successful, revealing that people were able to learn the meaning of the 84 pseudowords used in the study (accuracy close to 99% after the learning phase, and 94% after two weeks). As expected, fMRI results suggested that learning was accompanied by increased activation when processing the trained pseudowords in brain areas related to semantic processing (i.e. left IPL/angular gyrus, left pars triangularis of IFG, and posterior cingulate gyrus) immediately after learning. Importantly, the processing of the same material after two weeks of no training was dependent on the language control network, including the SMA/ACC, left IFG, caudate, and left IPL. Furthermore, we have shown that, in the long-term, the acquisition of these new words modifies the processing of the already established translation in the participant's native language. This is shown by increased activation in the same brain areas involved in language control after learning the new words. Thus, our study provides evidence that, as expected, vocabulary acquisition activates the semantic system during the processing of the new words. Importantly, we also show that at the long term, there is an increased recruitment of language control areas, both when processing the new and the already existing words.

Before focusing on the three main results of this longitudinal study, two relevant aspects should be mentioned that show the success of the training protocol and the ability of our fMRI task to show functional activations associated to pseudoword and word processing. First, performance on recall was almost perfect, not only after learning, but also two weeks later. This means that the auditory presentation of learned pseudowords (i.e. new vocabulary) evoked the associated meaning in all participants in the short and long term. Second, processing pseudowords and words before learning



recruited regions that resembled the dorsal and ventral streams in auditory language processing, respectively. Pseudoword repetition produced activations in the left superior temporal gyrus, the left pars opercularis of the IFG, and the left anterior insula, areas related to phonological processing in the models of word learning [see Davis and Gaskell, 2009; Rodríguez-Fornells et al., 2009]. On the other hand, Spanish word repetition involved areas previously associated with lexical semantic processing, such as the bilateral IPL/angular gyrus, the bilateral fusiform/parahippocampal gyrus, the pars orbitalis of the IFG, and the posterior cingulate gyrus, during the processing of new vocabulary. Therefore, these results replicated previous fMRI studies that also showed activation in the language dorsal and ventral stream [Saur et al., 2008, 2010].

The first main result of this longitudinal study confirmed previous findings in cross-sectional studies; that is, processing new vocabulary immediately after learning was associated with increased brain activation in areas related to semantic processing [Binder et al., 2009; Davis and Gaskell, 2009; Mestres-Missé et al., 2008]. Because our design was made to simulate vocabulary acquisition, obtained differences between trained and untrained pseudowords were not only due to meaning acquisition, but also to greater use of the new words during training. Repetitive exposure to pseudowords is necessary if you want to learn how articulate novel words, but this process does not happen with unknown or not learnt words. Therefore, both processes (semantic processing and familiarity) are not isolated in these results. This fact can be observed in behavioral results which showed that the trained pseudowords were repeated faster and more accurately than the untrained pseudowords. Turning now to the neuroimaging results, the repetition of trained pseudowords was associated with increased activation in brain areas such as the bilateral IPL/angular gyrus, the PCC, and the left pars triangularis of the IFG. The left IPL/angular gyrus has previously been associated with

vocabulary acquisition and knowledge retrieval [Binder et al., 2009; Lee et al., 2007]. A recent MEG study revealed that this area is crucial to either the effortful retrieval of phonology and/or meaning or semantic classification of the new acquired word [Hultén, Karvonen, Laine, & Salmelin, 2014]. The activation of the ventral part of the IFG has been observed in studies requiring more elaborate semantic processing [Binder et al., 2009; Mestres-Missé et al., 2008] and second language processing in bilinguals [Abutalebi and Green, 2008; Parker-Jones et al., 2012; Rodriguez-Fornells et al., 2002]. Finally, the activation of posterior parts of the brain, such as the PCC, is typically observed in tasks requiring semantic processing and episodic encoding systems [Binder et al., 2009; Hickok & Poeppel, 2004; Mar, 2011]. Thus, our results were consistent with previous transversal studies showing that the new vocabulary is processed using the semantic network. Importantly, the fact that the results were similar to studies which control for repetition contributing to interpret that the obtained results were more due semantic processing than to familiarity.

Our second main result is that processing of the new material at long term activated regions related with the language control network. This network is not specific to language, but it is involved in the processing of new vocabulary and may perform the functions of effortful retrieval, response competition, semantic classification, and language control. Psycholinguistic research shows that if we have a low level of proficiency in the second language, the dominant, first language non-target lexicon has to be inhibited more strongly [Costa & Santesteban, 2004; Green, 1986, 1998]. In line with psycholinguistic and neuroimaging studies [Raboyeau et al., 2010], the activation pattern observed in the long term may suggest a high degree of competition between strongly represented words and weakly represented pseudoword equivalents after two weeks (without training), when performing an overt verbal-repetition task. Specifically,

we found that the processing of the trained pseudowords after two weeks without training recruited the pars opercularis of the inferior frontal gyrus, the left IPL, the SMA extending to the dorsal anterior cingulate, the cerebellum and the bilateral caudate. Activation in the dorsal part of the IFG has been associated with effortful lexical retrieval and phonological processing demands [Binder, Medler, Desai, Conant, & Liebenthal, 2005; Desai, Conant, Waldron, & Binder, 2006; Sabsevitz, Medler, Seidenberg, & Binder, 2005] , as well as second language processing in bilinguals [Parker-Jones et al., 2012; Rodriguez-Fornells et al., 2002]. The IPL, concretely the angular gyrus has been related to vocabulary acquisition and knowledge retrieval [Binder et al., 2009; Lee et al., 2007] The SMA/ACC plays an important role in response competition during second language processing in bilinguals. Finally, the bilateral activation of the caudate has been previously related to monitoring and controlling the language in use [Abutalebi, Della Rosa, et al., 2013; Crinion et al., 2006; Garbin et al., 2010; Green & Abutalebi, 2013].

The third relevant result obtained in this study relates to native language processing after new vocabulary acquisition. The comparison between trained and untrained native words revealed that processing of native words recruited the same language control network and phonological processing demands as the trained pseudowords in the long term. These results are especially relevant because they provide evidence for the effect of learning new vocabulary on the processing of the native language. Our results may provide the first evidence about recruitment of this executive control mechanism changes longitudinally. Specifically, we found that the processing of the trained native words showed increased activation in the SMA/ACC, the left inferior frontal gyrus, and the left IPL. This pattern of activation overlaps the brain regions recruited when processing the learned pseudowords, and it closely resembles a

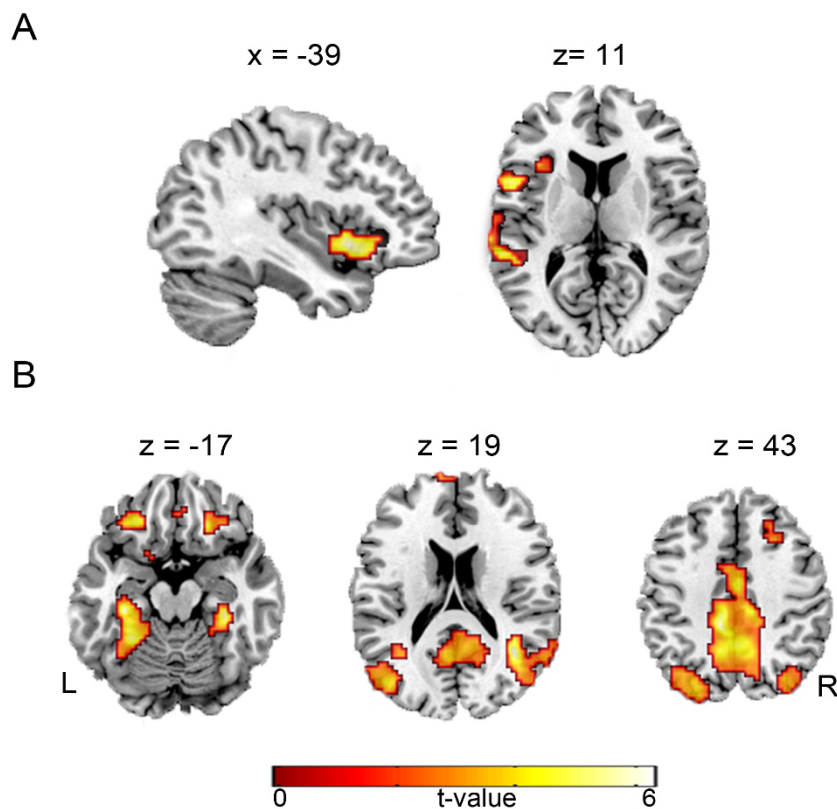
large executive control network that is also recruited during language control tasks [Abutalebi and Green, 2008; Abutalebi et al., 2013; Green and Abutalebi, 2013].

Our results suggest that executive control areas were required to monitor the trained words in the long term (two weeks after training), but not in the short term (immediately after training). This fact is very relevant because it may rule out the possibility that the stronger involvement of the language control network could be directly attributed to stronger familiarity due to the repetition of the materials after 10 days of working with them. Furthermore, we did not find significant differences between untrained words and trained words in both accuracy and reaction times in the three fMRI sessions. Therefore, our results suggest that processing the newly acquired words or their native language pairs may increase the need for control by activating a common network at the long term. Bilingual speakers seem to have a reduced speech rate and a greater incidence of word-finding difficulties, even when tested in their dominant language [Gollan et al., 2008, 2014; Gollan and Brown, 2006; Palomar-García et al., 2015].

In conclusion, our results provide novel evidence on the engagement of language control areas after learning a new vocabulary. This effect was observed when processing the trained pseudowords, but importantly also their associated native pairs at long-term (after a two-week period of no training).

## SUPPLEMENTARY FIGURES

**SUPPLEMENTARY FIGURE 1. - Brain activation maps illustrating differences between pseudowords and words before learning.** **A)** Comparison of pseudowords (i.e. trained and untrained) relative to words (i.e. trained and untrained). **B)** Comparison of words (i.e. trained and untrained) relative to pseudowords (i.e. trained and untrained). Color bar represents t-values. Results were FWE cluster-corrected at  $P < 0.05$ , voxel-wise threshold of  $P < 0.001$  with a cluster size of (A)  $k = 626$  voxels, (B)  $k = 83$  voxels. L = Left. R = Right. Coordinates are in the MNI space.



## SUPPLEMENTARY TABLES

**SUPPLEMENTARY TABLE I. – Lists of two word-pseudoword pair sets and their English translations.**

Word	Pseudoword	English	Word	Pseudoword	English
Taza	pinota	cup	falda	guco	skirt
peine	autón	comb	campana	tuerba	bell
globo	cetes	balloon	lazo	peboria	bow
pantalón	atenolo	pants	mono	asacho	monkey
camión	horoba	truck	oso	tarferro	bear
estrella	collajara	star	gato	cahue	cat
araña	cecor	spider	elefante	metruz	elephant
guante	nujaco	glove	iglesia	terigas	church
collar	bocolé	necklace	pingüino	canguicharra	penguin
corazón	mave	heart	regla	chada	ruler
fresa	cesia	strawberry	rueda	encatón	wheel
llave	lenella	key	canguro	tallaro	kangaroo
zanahoria	cadrije	carrot	oreja	catome	ear
oveja	leocel	sheep	autobús	pirronso	bus
cereza	plarra	cherry	lápiz	trombemo	pencil
cuchillo	veco	knife	tambor	paguña	drum
pipa	anoteza	pipe	mariposa	zodacello	butterfly
tigre	chaga	tiger	pera	cinlarón	pear
rana	bica	frog	guitarra	parril	guitar
bandera	anajo	flag	corona	emón	crown
caballo	galivas	horse	tenedor	cotade	fork
cisne	leca	swan	teléfono	casturro	telephone
jirafa	sarbrita	giraffe	cenicero	cacile	ashtray
seta	guanra	mushroom	piña	sompa	pineapple
zorro	flaucallo	fox	cebolla	mupaya	onion
gallina	coguas	chicken	moto	salzón	motorcycle
martillo	rabrallo	hammer	maleta	banoja	suitcase
lámpara	cerla	lamp	sombrero	tozanabor	hat
tomate	nacol	tomato	pato	rafan	duck
árbol	canre	tree	nariz	catrela	nose
bolso	allota	pocketbook	botón	sador	button

vela	cudo	candle	zapato	otaso	shoe
caracol	cogre	snail	acordeón	cipar	accordion
cerdo	canojo	pig	paraguas	litabol	umbrella
conejo	alra	rabbit	hoja	zano	leaf
limón	opiz	lemon	calabaza	padeón	pumpkin
anillo	veramón	ring	avión	utallate	airplane
plátano	sobapio	banana	cometa	cafo	kite
manzana	cabús	apple	corbata	agle	tie
ardilla	cotén	squirrel	gafas	gadiza	glasses
chaleco	baveslo	vest	foca	esmión	seal
vaca	serizca	cow	león	artallo	lion

Word	Pseudoword	English
paraguas	ipa	umbrella
cuchillo	ruenito	knife
pipa	tichuque	pipe
zapato	regüira	shoe
cebolla	pomirril	onion
fresa	cistora	strawberry
mariposa	tinota	butterfly
chaleco	cotadora	vest
sombrero	arlón	hat
pingüino	esdal	penguin
ardilla	canrota	squirrel
botón	cólorra	button
cometa	bolra	kite
falda	peranda	skirt
gallina	tero	chicken
manzana	lafasba	apple
collar	lambollarma	necklace
teléfono	aquetaco	telephone
estrella	gapallo	star
pato	mazane	duck
llave	glonata	key
guante	sermien	glove
zanahoria	piataña	carrot
bolso	tambaza	pocketbook
corbata	panle	tie
calabaza	falreón	pumpkin
guitarra	monro	guitar
araña	cetasollo	spider
globo	sielaga	balloon
canguro	asanipa	kangaroo
nariz	lánora	nose
foca	jite	seal
oveja	esmon	sheep
corona	peitona	crown
cereza	marne	cherry
oreja	caldía	ear
tenedor	vatoja	fork
vaca	gado	cow

Word	Pseudoword	English
elefante	cogo	elephant
caracol	guile	snail
rana	viocora	frog
mono	rago	monkey
seta	llasata	mushroom
cenicero	mosgata	ashtray
taza	frellica	cup
caballo	ciercogre	horse
león	caclevo	lion
piña	árñapo	pineapple
peine	tevión	comb
hoja	mahono	leaf
limón	cufa	lemon
maleta	hortón	suitcase
bandera	bantojale	flag
iglesia	bupavota	church
rueda	jacato	wheel
autobús	cuenriote	bus
pera	esja	pear
corazón	motipa	heart
cerdo	manfas	pig
plátano	nañe	banana
lápiz	mogu	pencil
acordeón	decrifá	accordion
árbol	pizolla	tree
lazo	zane	bow
zorro	vaneto	fox
tigre	terasja	tiger
regla	cachizón	ruler
pantalón	apien	pants
cisne	bulumpe	swan
anillo	forite	ring
lámpara	pinro	lamp
martillo	palín	hammer
jirafa	gobe	giraffe
conejo	atinca	rabbit
camión	cordo	truck
moto	bocela	motorcycle



avión	pinjata	airplane	oso	pismo	bear
tambor	onaza	drum	campana	sanfa	bell
tomate	cambre	tomato	gafas	codor	glasses
vela	clahozo	candle	gato	pachuda	cat

**SUPPLEMENTARY TABLE II. - Differences between pseudowords and words before learning.** Results were reported with a statistical threshold at  $P < 0.05$ , FWE cluster-corrected (voxel-level uncorrected threshold of  $P < 0.001$ ). L = Left. R = Right. IFG = inferior frontal gyrus. pMTG = posterior middle temporal gyrus. IPL = inferior parietal lobule.

<i>Brain region</i>	<i>Cluster</i>	<i>BA</i>	<i>Z-value</i>	<i>MNI coordinates</i>			
<b><i>Pseudowords (i.e. trained and untrained) &gt; Words (i.e. trained and untrained)</i></b>							
L	Superior temporal gyrus	626	22	5.07	-63	-16	1
L	Anterior insula		13	4.33	-39	14	-5
L	IFG (pars opercularis)		44	3.47	-60	14	19
<b><i>Words (i.e. trained and untrained) &gt; Pseudowords (i.e. trained and untrained)</i></b>							
L/R	Precuneus, posterior cingulate gyrus, pMTG, supplementary motor area, IPL/angular	2963	7/23/31/37 /21/6/ 39	5.50	-9	-67	61
L	Fusiform gyrus, cerebellum, parahippocampal gyrus	352	20/37	5.25	-30	-40	-23
R	Middle and inferior temporal gyrus, inferior parietal lobule/angular	569	37/39	5.02	39	-55	19
R/L	IFG (pars orbitalis), ventral striatum	376	47	4.84	18	32	-14
R	Parahippocampal gyrus, fusiform gyrus, cerebellum	157	20/37	4.72	33	-31	-14
R	Inferior parietal lobule/supramarginal gyrus	99	40	4.49	60	-37	34
R/L	Superior and middle frontal gyrus	190	10	4.32	12	50	7
R	Middle frontal gyrus	83	8	3.86	30	23	49

## **Estudio 3**

The dynamic imprint of word learning on the dorsal  
language pathway

**María-Ángeles Palomar-García, Ana Sanjuán, Elisenda  
Bueichekú, Noelia Ventura-Campos, y César Ávila**

En revisión

## **ABSTRACT**

According to Hickok and Poeppel (Hickok & Poeppel, 2007), the acquisition of new vocabulary rests on the dorsal language pathway connecting auditory and motor areas. The present study tested this hypothesis longitudinally by measuring BOLD signal changes during a verbal repetition task and modulation of resting state functional connectivity (rs-FC) in the dorsal stream, represented by the inferior frontal gyrus (IFG) and the superior temporal gyrus (STG). Thirty-five healthy participants, divided into trained and control groups, completed fMRI sessions on days 1, 10, and 24. Between days 1 and 10, the trained group received 6 one-hour training sessions that consisted of learning 84 new pseudowords associated with 84 native words. Learning was successful on days 10 and 24 for all participants. Task-related fMRI results showed a reduced activity in the IFG and STG while processing the learned vocabulary after training, returning to initial values two weeks later. These changes were accompanied by increased activity in the premotor cortex, the inferior parietal lobe, and the cerebellum. Moreover, rs-fMRI analysis showed stronger rs-FC between the IFG and STG in the trained group than in the control group after learning, especially on day 24. These neural changes were more evident in participants with a larger vocabulary. Discussion focuses on the prominent role of the dorsal stream in vocabulary acquisition. Even when their meaning was known, newly learned words were processed again as pseudowords two weeks after learning, with the increase in rs-FC between auditory and motor areas being a relevant long-term imprint of vocabulary learning.

**KEY WORDS:** Brain plasticity; Intrinsic activity; Word learning; Dorsal stream; Longitudinal study.

## **INTRODUCTION**

Vocabulary acquisition is especially relevant in native language development during infancy, but it is maintained at a lower rate throughout life. This process is also important for learners of a second language because they have to incorporate new words that are associated with words in their native language. Studies on the neural basis of vocabulary learning have been devoted to unveiling the keys to how these words are processed in the language network (Davis, Di Betta, Macdonald, & Gaskell, 2009; Mestres-Missé et al., 2008; Raboyeau et al., 2010). The aim of the present study was to longitudinally investigate the neural basis of vocabulary acquisition and the imprint this learning may leave on the language network during task performance and at rest.

The dual stream model of language processing hypothesizes the existence of two functionally distinct streams connecting posterior and anterior speech/language areas (Hickok & Poeppel, 2007). The dorsal stream connects auditory areas in the superior temporal gyrus with motor areas in the premotor cortex and inferior frontal gyrus, and it is responsible for translating acoustic-based representations of speech signals into articulatory representations. The ventral stream involves different areas of the left and right superior, middle, and inferior temporal gyrus, and its function is related to processing the conceptual meaning of speech. According to the dual-route model, the dorsal stream is crucial for new vocabulary acquisition because it involves the generation of a sensory representation of the new word that codes the sequence of segments or syllables, and this representations guides motor articulatory sequences (Hickok & Poeppel, 2007; Hickok, 2012). However, this proposal does not specify how these acquired words are processed after learning their meaning and increasing their familiarity.

Auditory and motor areas communicate directly through the arcuate fasciculus (AF), a prominent white-matter tract proposed as participating in audiomotor processing in language and music (Halwani et al., 2011; Saur et al., 2008, 2010). Saur et al. (2008, 2010) reported that repetition of pseudowords compared to real words, activated the left anterior and posterior parts of the superior temporal region, along with frontal regions such as the left pars opercularis of the inferior frontal gyrus and the premotor areas (BA 44/6). In the same way, in the meta-analysis conducted by Davis and Gaskell (Davis et al., 2009), phonological processing during unknown pseudoword processing was related to activation in the STG and opercular frontal areas, whereas processing of existing words activated more anterior, posterior and inferior regions of the lateral temporal lobe and inferior parietal regions, along with the pars orbitalis of the frontal lobe, areas related to lexical processing. Consistently with this framework, some studies have reported that activity in the inferior frontal and superior temporal cortex was related to new vocabulary acquisition (Grönholm et al., 2005; Hultén et al., 2009; Mestres-Missé et al., 2008; Raboyeau et al., 2004). Importantly, the enhancement of activity in these areas after training has been related to successful retrieval of this material 10 months later (Hultén et al., 2010).

Learning new vocabulary involves acquiring novel sensorimotor patterns that are likely to result in structural differences as well as functional brain changes. In keeping with this idea, a recent study by López-Barroso et al. (2013) combined tractography and fMRI to study whether the strength of anatomical and functional connectivity between auditory areas of the temporal lobe and Broca's regions was associated with new word learning ability (i.e. learning words of an artificial language through repetition). They found that microstructural properties and the strength of the functional connectivity between these regions in the left hemisphere correlated with word learning performance,

which suggests that the human ability to learn new words relies on efficient and fast communication between these regions.

Brain connectivity can also be studied by means of resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI), which allows us to measure the spontaneous activity of the brain at rest, characterized by the co-activation of anatomically separate but functionally related brain regions. Previous studies have shown that the intensity of correlations within and between brain areas at rest has behavioral significance (Finn et al., 2015; Guerra-Carrillo, Mackey, & Bunge, 2014; Harmelech & Malach, 2013), and that the resting-state activity may reflect the repeated history of co-activation within or between brain regions, which may in turn be a predictor of individual differences while performing perceptual, intelligence, and memory tasks (Baldassarre et al., 2012; Bueichekú et al., 2015; Cole et al., 2012; Lewis et al., 2009; Ventura-Campos, Sanjuán, González, Palomar-García, Rodríguez-Pujadas, Sebastián-Galles, et al., 2013). Changes in rs-fMRI connectivity have also been reported in cross-sectional studies comparing effects of expertise, such as in experienced meditators (Taylor et al., 2013) and musicians (Palomar-García, Zatorre, Ventura-Campos, Bueichekú, & Ávila, 2016). Thus, functional connectivity at rest (rs-FC) may reflect the impact of brain plasticity on the brain after learning and be used as a complement to task-related fMRI in highlighting practice-related functional changes in the brain.

The aim of the present study was to use task-related and resting-state fMRI to investigate the changes in BOLD signal magnitude and functional connectivity (respectively) associated with word learning. According to the dual route model, learning new vocabulary should be associated with increased participation of the dorsal stream including the left STG and left opercular IFG/premotor areas, as well as their audiomotor connectivity throughout the arcuate fasciculus. Consequently, training

would be expected to not only affect these regions separately, but also to produce stable changes in the functional connectivity between the auditory and motor regions. In the present study, we used a verbal repetition task and rs-fMRI at different time points to investigate the dynamic changes in neural activation due to learning the meaning and articulatory representation of new words. We hypothesized that: 1) auditory and premotor regions would be the main areas involved in pseudoword processing at baseline; 2) acquiring new words and their meanings would modify their processing in these areas; 3) this training would also impact on the functional connectivity between these areas during rest; and 4) these neural measures would be related to the measures of vocabulary size.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Participants**

Thirty-nine Spanish speakers participated in the study. Four participants were excluded from the analyses due to excessive head movements (more than 2 mm of translation or 2 degrees of rotation) during one of the three fMRI acquisitions. The final sample consisted of thirty-five Spanish speakers. Eighteen participants formed the trained group (9 women) and 17 were included in the control group (12 women). All participants were right-handed, as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). There were no statistically significant between-group differences in age or on general intellectual functioning measures ( $p > 0.10$ ; see **Table S1**). None of them had suffered any neurological or psychiatric disorders, and they had no history of head injury with loss of consciousness. Written informed consent was obtained from all



participants, and they received monetary compensation for their participation. This research was approved by the Ethics Committee of the University Jaume I.

### **Experiment overview**

To obtain a longitudinal perspective, the experiment consisted of three identical MRI scan sessions. Session 1 (S1) on day 1 was held before learning; Session 2 (S2) was held on day 10 and after learning; and Session 3 (S3) took place on day 24 after a two-week period with no training. After S2 and S3, all the participants performed cued-recall retention tests (see **Fig. S1** for the experimental overview).

### **Stimuli**

One-hundred and sixty-eight Spanish words were selected from the Snodgrass and Vanderwart set (Snodgrass & Vanderwart, 1980). Pseudowords were created by recombining the syllables of the Spanish words and the pronunciation was adjusted to conform to Spanish phonology. To make sure that the pseudowords were not similar to existing words in Spanish, Catalan or English, we created a questionnaire to assess similarity and administered it to 10 native Spanish speakers. Any pseudoword that was similar to an existing word was replaced and evaluated again. In the final sample, there were no differences in syllable length between words and pseudowords.

After the pseudowords had been created, they were divided into two sets of 42 stimuli and combined with words to obtain two sets of 84 word-pseudoword pairs (see **Table S2**). One set of pseudowords was used for training and the other for a control conditions (i.e. untrained pseudowords) in the fMRI task. The pseudoword sets were counter-balanced across trained participants (i.e. nine participants were trained with one set and nine with the other set). The two sets were matched on word length in terms of

number of phonemes and syllables. The Spanish words in the two sets, which were the same ones associated with the different pseudowords in each group, were used for the learning condition, and another pool of 42 words was used as a control condition for the fMRI task (i.e. untrained words). The Spanish words were matched in terms of word frequency, age of acquisition, and semantic category (half were manufactured objects and the other half were natural). All 336 stimuli were recorded digitally by a female-speaker.

### **Learning phase**

Participants were taught 84 new pseudowords associated with the corresponding Spanish words during six 1-hour sessions held between the first and second fMRI sessions.

Vocabulary learning was implemented in a computer using a self-paced method presenting pseudoword-word pairs, which was programmed with the Inquisit software (Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA, USA). The training program included the auditory and visual presentation of 84 pairs, including 12 different blocks of 7 pseudoword-word pairs that were repeated twice consecutively. At the end of each training block, there was a cued-recall test with feedback. In other words, a Spanish word was presented and the participant had to recall the associated pseudoword. After the participant's response, the correct response was presented. At the end of each training session and the second and third fMRI sessions, participants performed a cued-recall test to evaluate their progression (see **Fig. S2**).

## **Experimental task and procedure**

The same fMRI protocol was used for the three fMRI sessions. They consisted of a resting state in which participants were instructed to simply rest with their eyes closed and not sleep or think about anything in particular. This period was followed by the overt verbal-repetition task with their eyes closed. During the task, participants listened to words and pseudowords, and they were instructed to repeat them aloud.

The stimuli were presented according to a block design paradigm with 4 conditions: 1) trained pseudowords: pseudowords associated with Spanish words during training; 2) untrained pseudowords: pseudowords not associated with Spanish words; 3) trained words: Spanish words associated with pseudowords during training; and 4) untrained words: Spanish words not associated during training. Note that the pseudowords used in the control condition differed not only in their lack of a semantic content, but also in familiarity. This was done intentionally in order to simulate vocabulary-learning conditions, which means learning new articulatory representations and meanings after a repeated use, a process that does not occur with unknown words.

For each of the conditions, there were 7 blocks with 6 stimuli per block, or a total of 42 stimuli per condition. From our two sets of 84 word-pseudoword pairs, we used one set of 42 pseudowords for the control conditions (i.e. untrained pseudowords), and the other set for the training condition (i.e. trained pseudowords). The Spanish words associated with the pseudowords during training were used for the trained conditions, and the other pool of 42 words was used for the untrained conditions. To avoid lexical conflict across conditions, the two components of a pseudoword-word pair were never presented together in the same task. For example, within the training conditions, the 42 pseudowords presented in condition 1 (i.e. trained pseudowords) never belonged to the same pair as the 42 words presented in condition 3 (i.e. trained words). The presentation

of all conditions was counterbalanced. Participants had to repeat the stimuli aloud and exactly as they heard them.

The task was programmed using the Presentation software (Neurobehavioral System, Inc., Albany, CA). Auditory stimuli were presented through fMRI compatible headphones (VisuaStim, Resonance Technology, Inc., Northridge, CA, USA). Each auditory stimulus lasted for approximately 600 ms, with an inter-trial interval (ITI) of 3 seconds. The total duration of each block was, therefore, 18 seconds.

Before scanning, participants were carefully trained outside the scanner to ensure that they fully understood the task and to avoid head movements as much as possible. The pseudowords and words that appeared during the practice task were not used later during the fMRI task. Pseudowords were described as spoken words comparable to comprehensible words, but with no meaning, that the subjects had not heard before.

### **fMRI parameters**

Images were acquired on a 1.5-T Siemens Avanto (Erlangen, Germany). Participants were placed in a supine position in the MRI scanner, and fixation cushions were used to reduce motion artifacts. FOV positioning and slice orientation were set during the first session, and they were then automatically aligned in the following runs using the Siemens AutoAlign feature. For the rs-fMRI, 270 volumes were recorded over 9 min using a gradient-echo T2\*-weighted echo-planar imaging sequence (TR/TE= 2000/48 ms, matrix = 64 x 64, flip angle = 90°, slice thickness = 4 mm, slice gap = 0.8 mm, 24 interleaved axial slices). A gradient –echo T2\*-weighted echo-planar imaging sequence was used to obtain 359 volumes for the fMRI task (TR /TE = 2500/50 ms, matrix = 64 x 64, flip angle = 90°, slice thickness = 3.6 mm, slice gap = 0.4 mm, 29

interleaved axial slices). All the scanner acquisitions were aligned to the plane that intersected the anterior and posterior commissures (AC-PC), and they covered the whole brain.

### **Behavioral analysis: learning**

Behavioral data were processed with the IBM SPSS Statistics software. An ANOVA was conducted with 8 cued-recall scores (i.e. measures obtained after the six learning sessions and after S2 and S3) as the within-subjects factor.

### **fMRI analysis**

#### ***Repetition task analysis***

##### ***Preprocessing***

Image processing and statistical analyses were carried out using SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). The preprocessing of the functional data involved realignment to correct for possible head movements during acquisition, where the images from each time point were introduced as sessions. Sessions were first realigned with each other by aligning the first scan from each session with the first scan of the first session, and then they were registered to the mean image. Excessive head motions were found in 4 participants (more than 2 mm of translation or 2 degrees of rotation), and they were excluded from further analysis. After realignment, the fMRI time series was normalized into a standard space (Montreal Neurological Institute, MNI coordinates) using SPM8's EPI template (voxel size 3 mm<sup>3</sup>). Finally, spatial smoothing was conducted by applying an isotropic 8-mm Gaussian Kernel full-width at a half maximum (FWHM).

### First level analysis

Statistical analyses were performed in the context of the General Linear Model (Friston et al., 1995) for each participant and for each time point. In the first level analysis, the conditions of interest corresponding to the pseudowords and words were modeled. The BOLD signal was estimated by convolving the stimulus onset with the canonical hemodynamic response function. Six motion realignment parameters were included to explain signal variations due to head motion, that is, as covariates of non-interest. A high-pass filter (128s) was applied to the functional data to eliminate low-frequency components. Then, contrast images were obtained to directly compare our conditions of interest: 1) pseudowords (i.e. trained and untrained) > words (i.e. trained and untrained); 2) untrained pseudowords > untrained words; and 3) trained pseudowords > untrained words. The contrast images resulting from the first level analyses were then used in the second level analyses.

### Localizer

A one-sample t-test was run to assess differences between pseudowords and words before learning with the contrast pseudowords (i.e. trained and untrained) > words (i.e. trained and untrained) with both groups. To avoid false positives in the fMRI analyses (Woo et al., 2014), the statistical criterion was set at  $p < 0.05$ , Family-Wise Error (FWE) cluster-corrected for multiple comparisons (voxel-level uncorrected threshold of  $P < 0.001$ ; cluster size appears in each result). We used this analysis as a localizer of STG and IFG activity during pseudoword processing. Using the WFU Pickatlas software (Maldjian, Laurienti, Kraft, & Burdette, 2003), the local maxima in each region of interest was used to draw a sphere with an 8 mm radius. We used these STG and IFG regions of interest (ROIs) as seeds for further task and rs-fMRI analyses.

### Task-related analysis: ROI and Whole brain analysis

The mean BOLD signal for the two ROIs was extracted in two different contrasts in the three sessions: a) untrained pseudowords > untrained words; and b) trained pseudowords > untrained words. These data were analyzed using two separate (i.e. one for each ROI) repeated- measures 2 x 3 ANOVAs, with the training condition (untrained pseudowords and trained pseudowords) and sessions (S1, S2 and S3) as within-subjects factors. The IBM SPSS program was employed for this purpose. The values obtained from this analysis allowed us to longitudinally assess the BOLD signal changes in the auditory-motor regions in the three fMRI sessions. This analysis was performed only with the trained group because the control group does not have a trained condition.

Additionally, we performed Pearson's correlation analysis of the two ROIs mean BOLD signal and the behavioral measures (Vocabulary and Block design subtests of the WAIS-III) in the three fMRI sessions. The multiple-comparisons between-sessions analysis threshold was set to  $p < 0.05$ , applying a Holmes-Bonferroni correction to counteract the problem of multiple comparisons.

At an informative level, an additional whole-brain one-sample t-test was conducted with the trained group in each session with the trained pseudowords>untrained words contrast, in order to determinate other complementary changes in the brain in sessions 2 and 3.

### ***Resting-State analysis***

#### Preprocessing

We used the Data Processing Assistant for Resting-State Toolbox (DPARSF, <http://rfmri.org/DPARSF>) (Chao-Gan & Yu-Feng, 2010) to carry out resting-state MRI

data processing. Preprocessing included the following steps: 1) slice-timing correction for interleaved acquisitions (the 23rd slice was used as the reference point); 2) head motion correction; 3) T1 co-register to functional image; 4) new segmentation to Dartel; 5) removal of spurious variance through linear regression: six parameters from the head motion correction, the global mean signal, the white matter signal and the cerebrospinal fluid signal; 6) removal of the linear trend in the time series; 7) spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI) (3mm<sup>3</sup>); 8) spatial smoothing with 4 mm FWHM Gaussian Kernel; and 9) band-pass temporal filtering (0.01-0.08 Hz) to reduce the effect of low frequency drift and high frequency noise (Biswal et al., 1995; Lowe et al., 1998).

#### Seed-Based rs-FC Analysis

We tested the relationship between the two ROIs obtained in the localizer. To test whether possible rs-FC differences would be specific to the left hemisphere, we also calculated the rs-FC value for the homologous area in the right hemisphere. The mean time course of all voxels in each seed region was used to calculate pairwise linear correlations (Pearson's correlation). Individuals' *r* values were normalized to *z* values using Fisher's *z* transformation. In order to analyze the changes in rs-FC in S1, S2 and S3 between groups, we performed mixed-design ANOVAs, with session (S1, S2 and S3) and laterality (left vs. right) as within-subjects factor, and group (Experimental vs. Control) as between-subjects factor, on the *z* value, using the IBM SPSS statistics software.

We also performed Pearson's correlation analysis with the *z*-values obtained for the rs-FC between the seeds regions with Vocabulary and Block design subtests from the WAIS-III in the three fMRI sessions. The multiple-comparisons between sessions



analysis threshold was set to  $p < 0.05$ , applying a Holmes-Bonferroni correction to control the problem of multiple comparisons.

## RESULTS

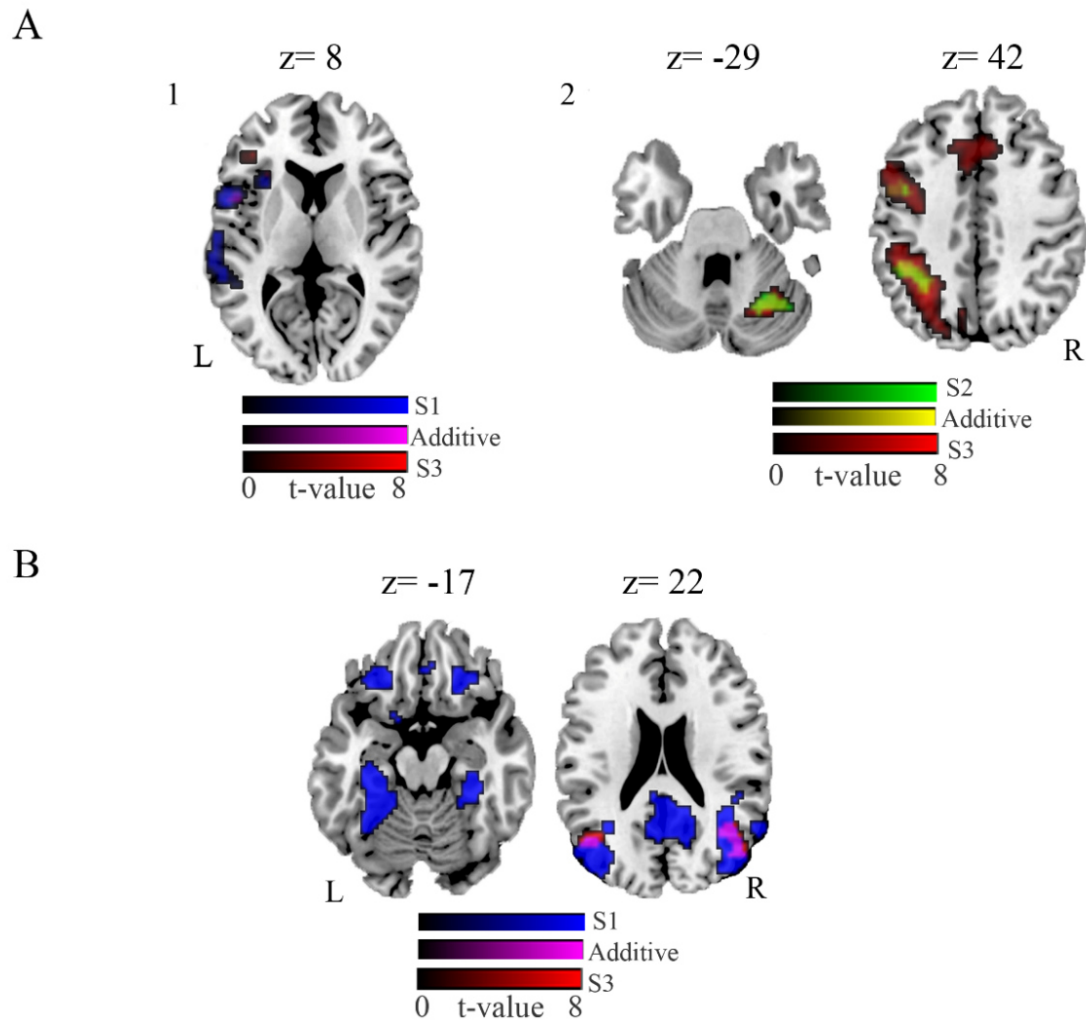
### *Behavioral data: learning*

The training protocol was successful, as revealed by the analysis of the cued-recall test scores over time (see **Fig. S2**). There was a significant increase in the scores in the learning phase [ $F(6,108) = 168.38$ ,  $p < .001$ ], especially from day 1 to day 4, reaching an asymptotic level. Immediately after the learning phase, in session 2, mean accuracy was very high, 98.5% (SD=2.3), and it only dropped slightly two weeks later, in session 3, 94.2% (SD=6.2). Therefore, training had short- and long-term effects on vocabulary knowledge.

### *Functional localizer*

A one-sample t-test comparing pseudowords to words at session 1 in both groups was used as a localizer of brain areas involved in pseudoword processing. This analysis yielded a large cluster of activation from the left anterior and posterior parts of the superior temporal gyrus to the left pars opercularis/anterior insula of the left inferior frontal gyrus ( $p < 0.05$  Family Wise Error (FWE) cluster-corrected, voxel-wise threshold of  $p < 0.001$  with a cluster size of 446 voxels, see **Fig. 1A and Table S3**). From the local maxima of the cluster, we extracted two main regions of interest (ROIs) that localized the activity during pseudoword processing: 1) Auditory ROI in the left superior temporal gyrus (STG) centered on  $x = -63$ ,  $y = -16$ ,  $z = 1$ ; and 2) motor ROI in the left

pars opercularis centered on  $x = -60, y = 14, z = 19$ . These ROIs were subsequently used for the task-related and resting-state fMRI analyses.



**Figure 1. Brain activation maps illustrating:** **A)** the effect of training on pseudowords compared to untrained words. (1) Session 1/Localizer (blue), session 3 (red), and the common regions (violet); (2) Session 2 (green), session 3 (red), and the common regions (yellow). **B)** The untrained words compared to trained pseudowords activations. Session 1 (blue), session 3 (red), and the common regions (violet). Color bar represents t-values. Results were  $p < 0.05$  FWE cluster-corrected. L=Left. R= Right. Coordinates are in the MNI space.

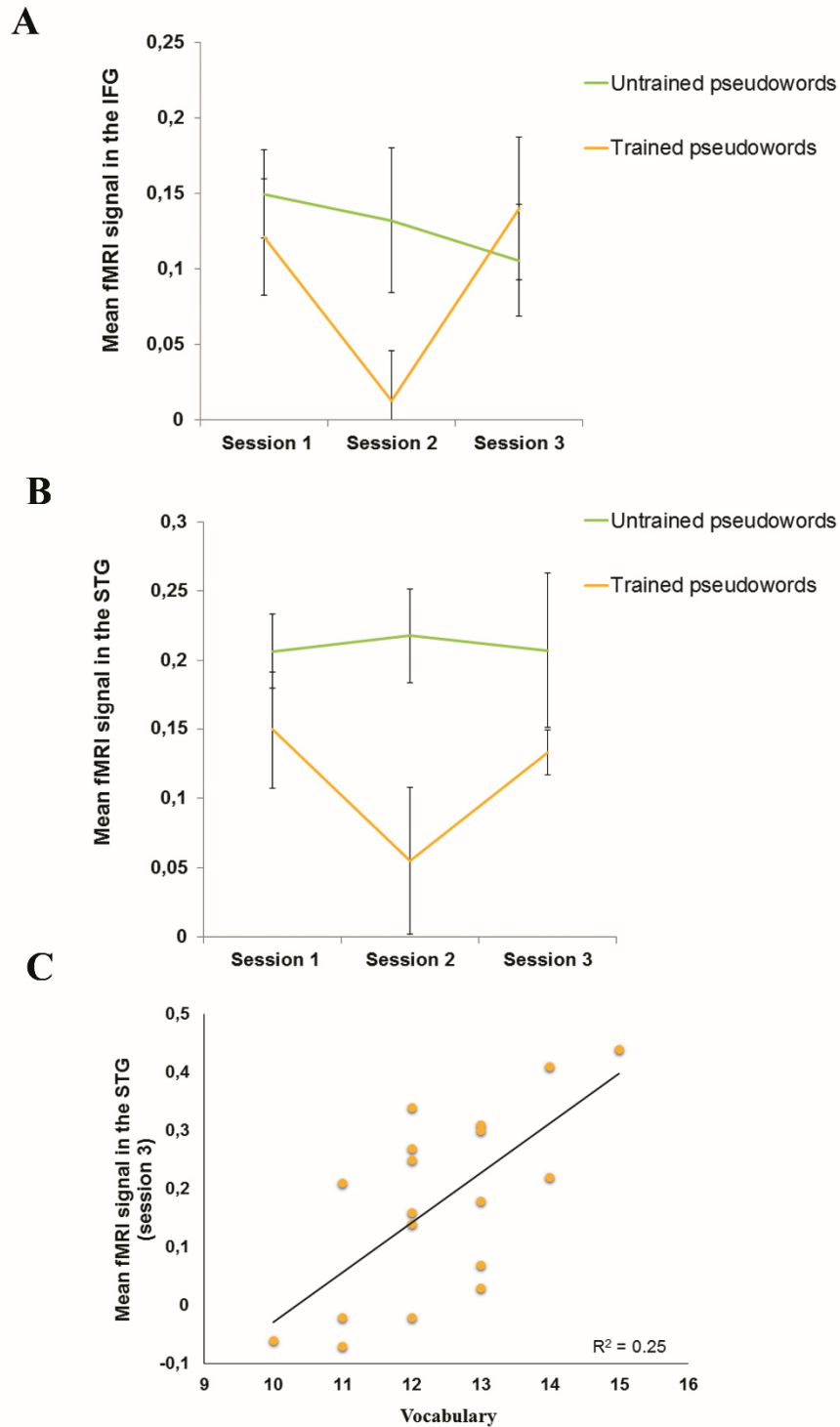
## ***Task-related results***

### ***1. ROI analyses***

We investigated the activity of the STG and IFG ROIs obtained in two different contrasts for each session: trained pseudowords > untrained words and untrained pseudowords > untrained words. The ANOVA included two within-subjects factors: Session (1, 2 or 3) and Training (untrained vs. trained pseudowords). The analysis of the IFG ROI revealed a marginally significant Training x Session interaction ( $F_{2,34} = 2.77$ ,  $p = 0.07$ ; **Fig. 2A**). Follow-up post hoc tests revealed that the existence of a significant quadratic relationship showing a reduction in the IFG activity during Session 2, compared to Sessions 1 and 3, for the trained pseudowords ( $F_{1,17} = 4.96$ ;  $P < 0.05$ , see **Fig. 2A**).

The analysis of the STG ROI showed a significant main effect of the training condition ( $F_{1,17} = 7.95$ ;  $p = 0.01$ ; **Fig. 2B**), indicating that average signal values for the untrained pseudowords were higher than for the trained pseudowords (see **Fig. 2B**). Although showing a similar trend, the Training x Session interaction did not reach significance.

Finally, Pearson's correlation analyses showed a significant linear relationship between the mean BOLD signal in the STG (trained pseudowords vs. untrained words) with the Vocabulary score in the session 3 ( $r_{(18)} = 0.64$ ;  $P < 0.01$ , see **Fig. 2C**). Correlations were not significant for the Block Design subtest.



**Figure 2. Task-related results.** Mean BOLD signal and standard error mean bars in the IFG (**A**) and STG (**B**) for two conditions: 1) untrained pseudowords vs. untrained words (green lines); 2) trained pseudowords vs. untrained words (yellow lines) in the three fMRI sessions. (**C**) The scatter plot shows that in session 3 the mean BOLD signal for the left STG correlated significantly with the vocabulary score.

## 2. *Whole-brain analyses*

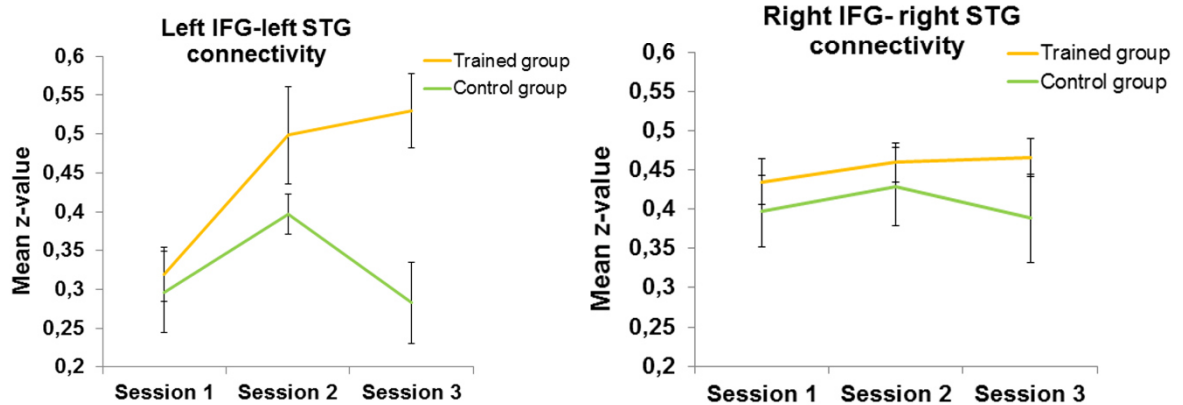
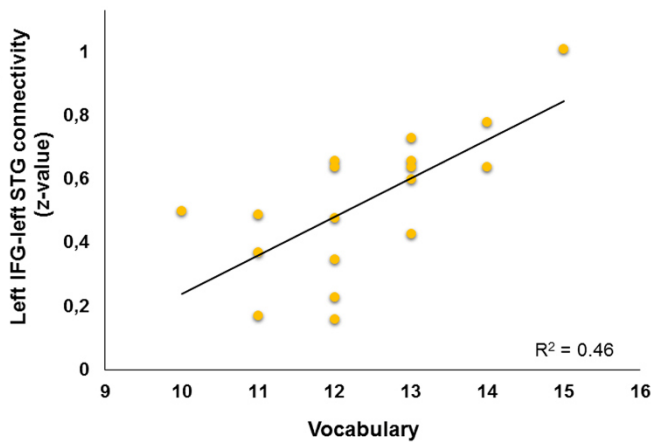
We conducted whole-brain analysis with the trained group using the trained pseudowords > untrained words contrast. Results in session 1 were similar to those presented in the localizer section. In session 2, and after the new pseudowords were trained, we found significant activations in the left IPL/Angular gyrus, the left premotor cortex and the right cerebellum ( $p < 0.05$  FWE cluster-corrected, voxel-wise threshold of  $p < 0.001$ , with a cluster size of 57 voxels, see **Fig. 1A** and **Table S3**). Session 3 showed activation in the left IPL, the left premotor cortex, the left pars opercularis of the left IFG, the bilateral SMA/ACC, and the right cerebellum ( $p < 0.05$  FWE cluster-corrected, voxel-wise threshold of  $p < 0.001$ , with a cluster size of 181 voxels, see **Fig. 1A** and **Table S3**). In session 3, using a lower threshold ( $p < 0.005$ ), we also found activation in the left STG corresponding to the localizer section.

The opposite contrast, untrained words > trained pseudowords also produced relevant results. In session 1, activations were focused on the precuneus/posterior cingulate cortex (PCC), the bilateral fusiform/parahippocampal gyrus, the bilateral posterior middle temporal gyrus/posterior inferior temporal gyrus, the bilateral pars orbitalis of the IFG, and the bilateral IPL/angular gyrus ( $p < 0.05$  FWE cluster-corrected, voxel-wise threshold of  $p < 0.001$ , with a cluster size of 83 voxels, see **Fig. 1B** and **Table S3**). Importantly, this contrast did not yield significant activations in session 2. Finally, the bilateral angular gyrus/posterior middle temporal gyrus again showed greater activation on words than on pseudowords in session 3 ( $p < 0.05$  FWE cluster-corrected, voxel-wise threshold of  $p < 0.001$ , with a cluster size of 59 voxels, see **Fig. 1B** and **Table S3**).

### *rs-FC results*

Four ROIs were used for the rs-FC analysis (left IFG, left STG and their right-hemispheric homologues, see **Fig. 3A**). This analysis yielded a significant three-way interaction among Laterality, Session, and Group ( $F_{(2, 64)} = 3.06$ ,  $P = 0.05$ ; see **Fig. 3B**). This interaction indicated that trained participants increased their functional connectivity more than the control group between the seeds in the left hemisphere after training. Follow-up post hoc tests revealed that this effect was significant when comparing session 3 to session 1 ( $F_{1,33} = 4.67$ ;  $p < 0.05$ ), but not in other comparisons between sessions ( $p > 0.10$ ).

Finally, there was a positive correlation in session 3 between the left STG-IFG rs-FC in session 3 and the Vocabulary score ( $r_{(18)} = 0.68$ ;  $P = 0.002$ , see **Fig. 3C**). We found no significant correlations with the Block design subtest.

**A****B****C**

**Figure 3. Rs-FC results.** (A) Illustration of the location of the 4 seed ROIs in the left hemisphere (left IFG and left STG) and the right hemisphere (right IFG and the right STG). (B) The graph shows the comparison of functional connectivity at rest (mean z-value) and standard error mean bars. FC between the left IFG and left STG was higher in the trained group than in the control group when comparing the session 3 to session 1,  $P < 0.05$ . (C) The scatter plot shows that in session 3 the connectivity between the left IFG and the left STG (z-value) correlated significantly with the vocabulary score.

## DISCUSSION

In the present study, we investigated the impact of learning a new vocabulary on the pattern of activation during the task and communication at rest in the STG (auditory) and IFG (motor) regions. These regions were selected due to their involvement in the pseudoword processing required to transform pseudowords into words. The longitudinal perspective adopted to investigate brain changes associated with learning a new vocabulary revealed two relevant results. First, while processing the new vocabulary, there was a reduction in brain activity after training in the IFG and STG that returned to baseline two weeks later. Second, there were stable changes in rs-FC between the STG and IFG after training that were still observable two weeks after. Therefore, the temporal pattern of changes reflects an acute change in local pseudoword processing, in contrast to more stable changes in rs-FC measures, even in the absence of the task. These long-lasting effects on the intrinsic activity of the brain could act as an imprint of vocabulary learning in the brain. Next, these results are discussed in detail.

First, we focus on the task related fMRI results obtained from the comparison of the untrained pseudowords and words. The baseline results coincided with previous studies showing that the left IFG and STG were involved in pseudoword processing, whereas the angular gyrus, the medial and inferior temporal lobe, and the pars orbitalis of the inferior frontal gyrus were more active for words than pseudowords (Davis et al., 2009; Rodríguez-Fornells, Cunillera, Mestres-Missé, & de Diego-Balaguer, 2009; Saur et al., 2008, 2010). In addition, activation in the STG and IFG was replicated in sessions 2 and 3 when comparing untrained pseudowords to untrained native words (see Fig. 2, green lines), thus showing the consistency of the effect. Therefore, these areas were likely to be strongly involved in pseudoword processing during the one-week training carried out between sessions 1 and 2. Both the activity in these areas and the direct



auditory-motor interactions between these areas have been proposed to be highly relevant in the acquisition of new vocabulary (López-Barroso et al., 2013, 2015). Theoretical views reported that auditory-motor interactions involve generating a new sensory representation of the new word and keeping this auditory representation in an active state [i.e. phonological short-term memory (Buchsbaum, Olsen, Koch, & Berman, 2005; Hickok & Poeppel, 2004; Jacquemot & Scott, 2006)]. At the same time, this sensory representation can then be used to guide the production of motor articulatory sequences (Hickok & Poeppel, 2004, 2007; Saur et al., 2008).

Hickok and Poeppel (2007) also proposed that, as the word becomes familiar, the nature of the sensory-motor interaction might change. After training, when participants have processed these stimuli hundreds of times, our results showed that activity in the IFG decreased to a word-like level, indicating that the need for these areas was reduced when these pseudowords became similar to words. In addition, these results were associated with other changes in the brain showing the involvement of the dorsal pathway: the contrast between trained pseudowords > untrained words activated the inferior parietal lobe, the premotor cortex, and the cerebellum. The inferior parietal lobe is a key area in successful second language learning, as demonstrated in different anatomic and functional studies (Barbeau et al., 2016; Golestani & Pallier, 2007; Grogan et al., 2012; Mechelli, Crinion, et al., 2004; Ventura-Campos et al., 2013). The premotor cortex and the cerebellum are relevant in articulating learned pseudowords (Price 2012). These results are important because these areas do not participate in initial stages during of pseudoword processing, but they do appear when this learning is established.

Even after the intensive training, the lack of activity in the STG and IFG was short-lived: after two-weeks without any exposure to these stimuli, the effect disappeared, and the acquired words were again treated like pseudowords (i.e. the activity returned to

initial values) and processed through the dorsal route. These changes occurred even though the participants remembered the semantic meaning of the word with 94% accuracy. When compared to native words, the processing of trained pseudowords also required the participation of the premotor cortex, the cerebellum, and the inferior parietal lobe, with broader activations. However, a new area involved in language control also participated: the SMA/ACC. This area is activated when language control is needed, especially when participants must use the second language (Abutalebi & Green, 2016; Abutalebi, Della Rosa, et al., 2013; Garbin et al., 2010). Overall, results suggest that these pseudowords may be returning to brain activity levels in the dorsal stream similar to those of untrained pseudowords, but the language control network is recruited to implement the processing of meaning and phonology. Complementarily, as in session 1, the words > pseudowords contrast in session 3 activated the angular gyrus, confirming the idea that acquired new words are again processed as pseudowords.

Whereas the increased in task-related BOLD activation was ephemeral, increased rs-FC measures seemed to maintain a hallmark of learning two weeks later. Our results were consistent with Hickok and Poeppel's idea (2007) that the dorsal stream is crucial for new vocabulary processing. Moreover, the rs-FC values between the left STG and the left IFG (pars opercularis) at baseline were positive and strong, indicating that the relationship between the two areas was chronically established. As expected, we found a greater increase in rs-FC between the left STG and the left IFG (pars opercularis) in the trained group after training (significant in session 3), compared to controls. These changes in rs-FC may reflect intrinsic and stable modifications related to vocabulary learning. This result agrees with previous studies showing that training in specific functions increased FC between local and distant brain areas involved in learning a new task (Baldassarre et al., 2012; Lewis et al., 2009; Ventura-Campos et al., 2013).

Therefore spontaneous activity patterns in the rs-fMRI may reflect a priori biases and the individual's propensities as a result of experience (Harmelech & Malach, 2013). They also coincide with previous studies showing the relevance of the arcuate fasciculus, the white matter pathway that connects the IFG and STG, in pseudoword processing and learning. Saur et al. (2008, 2010) demonstrated that the dorsal language pathway connecting two areas that resemble the IFG and STG seeds employed in the present study was associated with repetition of pseudowords, compared to repetition of real words. In addition, Lopez-Barroso et al. (2013, 2015) showed that individual differences in vocabulary acquisition correlated with the strength of the anatomical and functional connectivity of the direct connections between Broca's area and auditory brain areas in the left hemisphere (i.e. arcuate fasciculus). The correlation obtained was restricted to the left long segment of the arcuate fasciculus connecting auditory regions in the STG to Broca's area. The present study has tested these associations longitudinally, showing that acquiring new vocabulary increased rs-FC, not only after learning, but also two weeks later.

Finally, it is also important to mention that the changes in BOLD magnitude and rs-FC found in this study were associated with individual differences in vocabulary size. Specifically, in session 3, participants in the trained group with higher scores on the Vocabulary subtest of the WAIS showed: 1) stronger rs-FC between IFG and STG; and 2) higher response in STG while processing the learned material. Previous studies have shown that individual differences in vocabulary acquisition were positively associated with phonological memory in children (Newbury et al., 2015; Santos & Bepi-Lopes, 2012) and adults (Papagno & Vallar, 1995). These results were also consistent with a study in 20-month-old children showing that pseudoword familiarization indexed by evoked potentials (N200-400 repetition effect) was observed only in children with larger

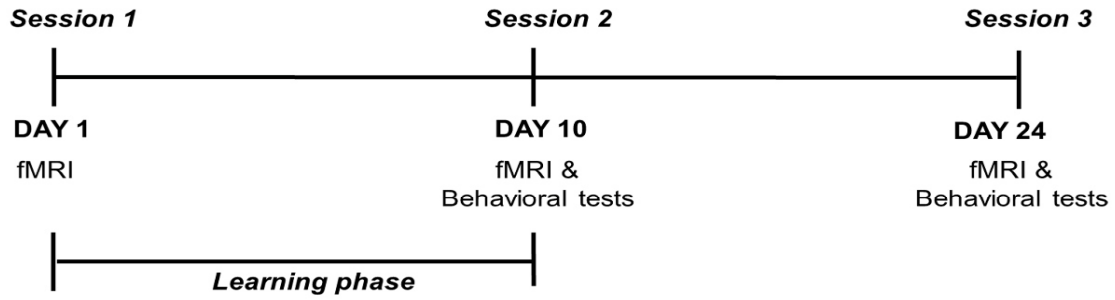
productive vocabularies (Torkildsen et al., 2009). These studies demonstrated that vocabulary acquisition was more associated with phonological than semantic language processing, as observed in entities such as specific language disorders where both cognitive processes (i.e. phonological memory and vocabulary) are simultaneously underdeveloped (Gray, 2006; Jackson, Leita, & Claessen, 2016; Moav-Scheff, Yifat, & Banai, 2015).

Our study has served to localize the neural basis of pseudoword processing in the left STG and IFG, as well as their connectivity. Consistent with our results, DTI studies revealed that Vocabulary scores and phonological processing were related to a stronger degree of lateralization of the arcuate fasciculus in the left hemisphere (Lebel & Beaulieu, 2009). Thus, individual differences in vocabulary size contribute to determining vocabulary acquisition mediated by the left STG and IFG.

In conclusion, we have provided evidence that learning a new vocabulary is associated with fluctuations in BOLD activity and increased coupling between auditory and motor regions. Task-related results allow us to show the dynamics of the left STG and IFG regions while processing the learned material in the short-term, whereas the rs-FC between the two areas seemed to act as a long-term neural signature of this learning. Furthermore, these processes were stronger in individuals with higher Vocabulary scores. Overall, this pattern of results might help to understand second-language vocabulary learning in the classroom setting. Our results showed that learned vocabulary tends to be processed in the brain as pseudowords, even when we know the meaning of the acquired words, after a short period (i.e. two weeks) without using them. This result highlights the need to continuously use the acquired vocabulary in order to treat them as words, especially in beginners.

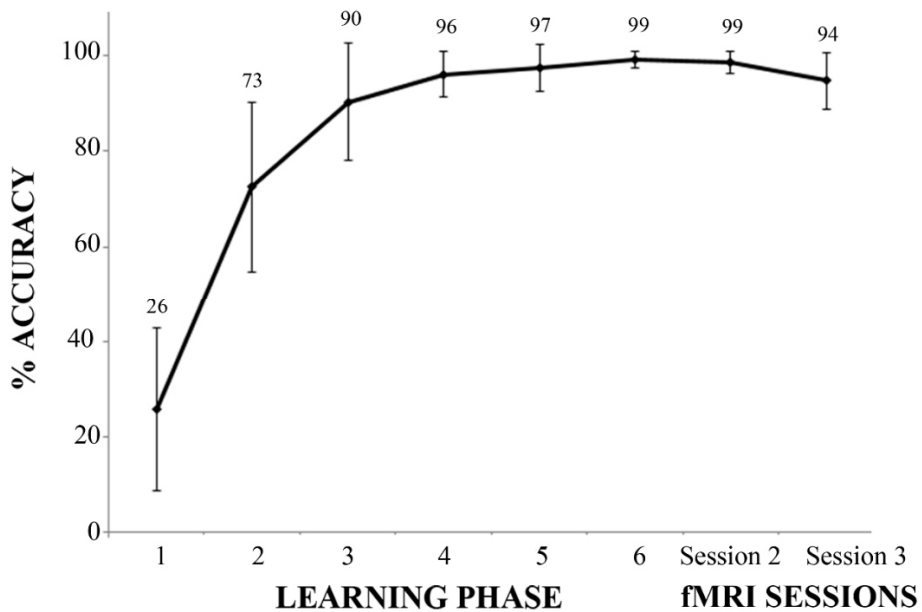
## SUPPLEMENTARY FIGURES

### SUPPLEMENTARY FIGURE 1. - Overview of the experiment



Participants were trained to learn 84 new pseudowords associated with the corresponding Spanish words during six 1-hour sessions.

### SUPPLEMENTARY FIGURE 2. - Behavioral results of cued-recall test



## SUPPLEMENTARY TABLES

**SUPPLEMENTARY TABLE 1. Descriptive analysis.**

	GROUP	
	Trained	Control
Age	19.9 ± 1.16	20 ± 0.87
Vocabulary	12.1 ± 1.4	11.5 ± 1.5
Block design	11.4 ± 3.03	11 ± 2.8

**SUPPLEMENTARY TABLE 2. – Lists of two word-pseudoword pair sets and their English translations.**

Word	Pseudoword	English	Word	Pseudoword	English
Taza	pinota	cup	falda	guco	skirt
peine	autón	comb	campana	tuerba	bell
globo	cetes	balloon	lazo	peboria	bow
pantalón	atenolo	pants	mono	asacho	monkey
camión	horoba	truck	oso	tarferro	bear
estrella	collajara	star	gato	cahue	cat
araña	cecor	spider	elefante	metruz	elephant
guante	nujaco	glove	iglesia	terigas	church
collar	bocolé	necklace	pingüino	canguicharra	penguin
corazón	mave	heart	regla	chada	ruler
fresa	cesia	strawberry	rueda	encatón	wheel
llave	lenella	key	canguro	tallaro	kangaroo
zanahoria	cadrije	carrot	oreja	catome	ear
oveja	leocel	sheep	autobús	pirronso	bus
cereza	plarra	cherry	lápiz	trombemo	pencil
cuchillo	veco	knife	tambor	paguña	drum
pipa	anoteza	pipe	mariposa	zodacello	butterfly
tigre	chaga	tiger	pera	cinlarón	pear
rana	bica	frog	guitarra	parril	guitar
bandera	anajo	flag	corona	emón	crown
caballo	galivas	horse	tenedor	cotade	fork
cisne	leca	swan	teléfono	casturro	telephone
jirafa	sarbrita	giraffe	cenicero	cacile	ashtray
seta	guanra	mushroom	piña	sompa	pineapple
zorro	flaucallo	fox	cebolla	mupaya	onion
gallina	coguas	chicken	moto	salzón	motorcycle
martillo	rabrallo	hammer	maleta	banoja	suitcase
lámpara	cerla	lamp	sombrero	tozanabor	hat
tomate	nacol	tomato	pato	rafan	duck
árbol	canre	tree	nariz	catrela	nose
bolso	allota	pocketbook	botón	sador	button
vela	cudo	candle	zapato	otaso	shoe
caracol	cogre	snail	acordeón	cipar	accordion
cerdo	canojo	pig	paraguas	litabol	umbrella
conejo	alra	rabbit	hoja	zano	leaf

limón	opiz	lemon	calabaza	padeón	pumpkin
anillo	veramón	ring	avión	utallate	airplane
plátano	sobapio	banana	cometa	cafo	kite
manzana	cabús	apple	corbata	agle	tie
ardilla	cotén	squirrel	gafas	gadiza	glasses
chaleco	baveslo	vest	foca	esmión	seal
vaca	serizca	cow	león	artallo	lion



Word	Pseudoword	English
paraguas	ipa	umbrella
cuchillo	ruenito	knife
pipa	tichuque	pipe
zapato	regüira	shoe
cebolla	pomirril	onion
fresa	cistora	strawberry
mariposa	tinota	butterfly
chaleco	cotadora	vest
sombrero	arlón	hat
pingüino	esdal	penguin
ardilla	canrota	squirrel
botón	cólorra	button
cometa	bolra	kite
falda	peranda	skirt
gallina	tero	chicken
manzana	lafasba	apple
collar	lambollarma	necklace
teléfono	aquetaco	telephone
estrella	gapallo	star
pato	mazane	duck
llave	glonata	key
guante	sermien	glove
zanahoria	piataña	carrot
bolso	tambaza	pocketbook
corbata	panle	tie
calabaza	falreón	pumpkin
guitarra	monro	guitar
araña	cetasollo	spider
globo	sielaga	balloon
canguro	asanipa	kangaroo
nariz	lánora	nose
foca	jite	seal
oveja	esmon	sheep
corona	peitona	crown
cereza	marne	cherry
oreja	caldía	ear
tenedor	vatoja	fork
vaca	gado	cow

Word	Pseudoword	English
elefante	cogo	elephant
caracol	guile	snail
rana	viocora	frog
mono	rago	monkey
seta	llasata	mushroom
cenicero	mosgata	ashtray
taza	frellica	cup
caballo	ciercogre	horse
león	caclevo	lion
piña	árñapo	pineapple
peine	tevión	comb
hoja	mahono	leaf
limón	cufa	lemon
maleta	hortón	suitcase
bandera	bantojale	flag
iglesia	bupavota	church
rueda	jacato	wheel
autobús	cuenriote	bus
pera	esja	pear
corazón	motipa	heart
cerdo	manfas	pig
plátano	nañe	banana
lápiz	mogu	pencil
acordeón	decrifá	accordion
árbol	pizolla	tree
lazo	zane	bow
zorro	vaneto	fox
tigre	terasja	tiger
regla	cachizón	ruler
pantalón	apien	pants
cisne	bulumpe	swan
anillo	forite	ring
lámpara	pinro	lamp
martillo	palín	hammer
jirafa	gobe	giraffe
conejo	atinca	rabbit
camión	cordo	truck
moto	bocela	motorcycle

avión	pinjata	airplane	oso	pismo	bear
tambor	onaza	drum	campana	sanfa	bell
tomate	cambre	tomato	gafas	codor	glasses
vela	clahozo	candle	gato	pachuda	cat

**SUPPLEMENTARY TABLE 3. Differences between pseudowords and words at different time points.** Results were reported with a statistical threshold at  $P < 0.05$ , FWE cluster-corrected (voxel-level uncorrected threshold of  $P < 0.001$ ). L= Left. R= Right. IFG= Inferior Frontal Gyrus. IPL= Inferior Parietal Lobule. PCC= Posterior Cingulate Cortex. pMTG= posterior Middle Temporal Gyrus.

<i>Brain region</i>	<i>Cluster</i>	<i>BA</i>	<i>Z-value</i>	<i>MNI coordinates</i>			
<b><i>Trained Pseudowords vs. Untrained Words</i></b>							
<b><i>Session 1/Localizer</i></b>							
L	Superior temporal gyrus	446	22	6.45	-63	-16	1
L	Anterior insula		13	5.81	-39	14	-5
L	IFG (pars opercularis)		44	4.43	-60	14	19
<b><i>Session 2</i></b>							
L	IPL/Angular gyrus	92	40/7	4.18	-30	-55	49
L	Premotor cortex	82	6	4.05	-48	2	31
R	Cerebellum	57		3.70	27	-64	-29
<b><i>Session 3</i></b>							
L	IPL/SPL	498	7/40	5.57	-30	-58	46
L	Premotor cortex	878	6	5.56	-45	-4	31
L	IFG (pars opercularis)		44	4.01	-48	17	16
R/L	ACC	301	32	4.84	15	23	28
R	Cerebellum	181		4.59	30	-67	-29
<b><i>Untrained Words vs. Trained Pseudowords</i></b>							
<b><i>Session 1</i></b>							
L/R	Precuneus/PCC, pMTG, supplementary motor area, IPL/angular	2963	7/23/31/37 /21/6/39	5.50	-9	-67	61

L	Fusiform gyrus, cerebellum, parahippocampal gyrus	352	20/37	5.25	-30	-40	-23
R	Middle and inferior temporal gyrus, IPL/angular	569	22/37/39	5.02	39	-55	19
R/L	IFG (pars orbitalis), ventral striatum	376	47	4.84	18	32	-14
R	Parahippocampal gyrus, fusiform gyrus, cerebellum	157	20/37	4.72	33	-31	-14
R	IPL/supramarginal gyrus	99	40	4.49	60	-37	34
R/L	Superior and middle frontal gyrus	190	10	4.32	12	50	7
R	Middle frontal gyrus	83	8	3.86	30	23	49

### ***Session 3***

L	Angular gyrus/pMTG	59	40/7	4.4.00	-45	-61	28
R	Angular gyrus/pMTG	89	22	3.72	45	-70	19

## **CAPÍTULO 3. Discusión**



Los estudios incluidos en la presente tesis pretenden contribuir a la comprensión de la modificación de las activaciones e interacciones audio-motoras como consecuencia de la formación musical y el aprendizaje de un vocabulario nuevo. Aunque se ha discutido de forma aislada, en este apartado queremos introducir una visión general de los mismos, así como destacar aspectos comunes entre ellos.

En el primer estudio presentado en esta tesis se investigó el impacto del entrenamiento musical en la FC en estado de reposo entre las regiones auditivas y motoras utilizando fMRI en estado de reposo y MRI estructural. Los resultados mostraban que el entrenamiento musical afecta no sólo a las regiones auditivas y motoras por separado, sino también a sus interacciones, particularmente en el hemisferio derecho, incluso en ausencia de una tarea específica.

En primer lugar, encontramos un incremento de volumen en sustancia gris en la corteza auditiva derecha en el grupo de músicos comparado con el grupo de participantes que no tenían formación musical. Estas diferencias estructurales en las regiones auditivas fueron consistentes con estudios previos que medían características de la organización anatómica, como el volumen cortical, el grosor y la superficie (Bermudez y cols., 2009; Elmer y cols., 2013; Foster y Zatorre 2010; Gaser y Schlaug 2003; Schneider y cols., 2002), aunque la lateralización y localización precisa varía de unos estudios a otros. Además, también se encontró que el volumen de la corteza auditiva derecha era mayor en los músicos que empezaban a tocar su instrumento musical a una edad más temprana. Estudios anteriores habían observado que la edad de inicio estaba relacionada con varios cambios anatómicos (para revisión ver Penhune, 2011). Por lo tanto, estos resultados anatómicos apoyan la evidencia que el entrenamiento musical puede influir en las estructuras cerebrales que controlan las funciones primarias relevantes para percibir los sonidos musicales y tocar un

instrumento musical, especialmente cuando el entrenamiento empieza a una edad temprana.

En segundo lugar, uno de nuestros principales hallazgos es que el entrenamiento musical produce un incremento en las interacciones audio-motoras en el hemisferio derecho cuando los participantes no realizaban ninguna tarea, extendiéndose así las conclusiones de estudios anteriores realizados con tareas (Chen y cols., 2008, Grahn y Rowe 2009). De esta manera, hallamos un incremento de FC en estado reposo entre la corteza auditiva y la parte ventral de la corteza premotora en los músicos comparados con participantes que no tenían formación musical, y el efecto solamente se encontró entre las regiones localizadas en el hemisferio derecho. Por otra parte, con el análisis de correlación aportamos pruebas sobre la relación entre los cambios estructurales y funcionales. Concretamente, encontramos una correlación positiva para todos los participantes (músicos y no-músicos) entre el volumen de sustancia gris en la corteza auditiva y los valores de FC en estado de reposo entre la corteza auditiva y la parte ventral de la corteza premotora. En este caso, el volumen de la corteza auditiva se relacionaba con una mayor conectividad audio-motora que, a su vez, puede conducir a mejorar la habilidad musical.

En tercer lugar, se estudiaron las redes cerebrales asociadas con el dominio entrenado, concretamente la red auditiva y la red sensoriomotora. A diferencia del aumento de FC encontrado entre las áreas auditivas y motoras en estado de reposo, el análisis de la red sensoriomotora mostraba una reducida conectividad entre el giro precentral/postcentral en ambos hemisferios cerebrales en los músicos comparado con los participantes que no tenían formación musical. El decremento de activación estaba localizado cerca de una región que ha sido relacionada con el área motora de la mano. Estudios previos de fMRI habían relacionado la actividad de esta región con los



movimientos voluntarios de los dedos (Grafton y cols., 1992; Indovina y Sanes 2001; Yousry y cols., 1997). Concretamente, estudios de neuroimagen y electrofisiológicos en humanos han demostrado que se producen modificaciones adaptativas en respuesta al aprendizaje en esta área motora de la mano, cuando se adquieren nuevas habilidades motoras (Sanes y Donoghue 2000; Sosnik y cols., 2014; Ungerleider, Doyon, y Karni 2002), incluyendo la música (Bangert y Schlaug 2006). En cambio, cuando comparamos la red auditiva no se encontraron diferencias entre los músicos y los participantes que no tenían formación musical. El resultado del estudio de la red sensoriomotora podría reflejar la plasticidad cerebral producida por las demandas bimanuales que requiere tocar un instrumento musical, como la práctica de movimientos bimanuales complejos y coordinados de los dedos. Es importante destacar que los músicos que, por las características de su instrumento musical, solamente necesitan una mano para tocar su instrumento (p.ej. trompetistas) los valores de FC entre ambas manos fueron más elevados. También se encontró que las horas que habían dedicado a tocar su instrumento musical a lo largo de toda su vida correlacionaban negativamente con los valores de FC entre ambas manos. Así que, podemos concluir que cuanto más se toca un instrumento musical que requiera movimientos bimanuales, mayor será la independencia entre la actividad espontánea de cada mano.

En el segundo y tercer estudio presentado en esta tesis se utilizó un enfoque longitudinal para investigar los cambios cerebrales relacionados con el aprendizaje de un vocabulario nuevo en tres momentos diferentes empleando una tarea de repetición auditiva. Los resultados conductuales mostraron que el aprendizaje fue exitoso, ya que todos los participantes fueron capaces de aprender el significado de las 84 palabras nuevas utilizadas en el estudio (inmediatamente después del aprendizaje el porcentaje de aciertos fue de un 99% y dos semanas después un 94%). Igual que en estudios

previos, el procesamiento de las palabras de la lengua nativa y las palabras nuevas antes del aprendizaje producía activaciones en regiones de las vías del procesamiento del lenguaje auditivo (Hickok y Poeppel, 2007). Concretamente, la repetición de las palabras nuevas producía activaciones en el STG y la parte opercular del IFG, áreas que han sido relacionadas con la vía dorsal implicada en el procesamiento fonológico (Davis y Gaskell 2009; Hickok y Poeppel 2007; Rodríguez-Fornells y cols., 2009; Saur y cols., 2008, 2010). Por otro lado, la repetición de palabras implicaba áreas que previamente han sido relacionadas con procesamiento semántico (Binder y cols., 2009; Davis y Gaskell 2009; Rodríguez-Fornells y cols., 2009), como el IPL/giro angular, el fusiforme/giro parahipocampal, la parte orbital del IFG y el giro cingulado posterior.

Como esperábamos, los resultados de fMRI del segundo estudio evidencian que una vez que las palabras nuevas han sido aprendidas producen mayor activación en áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento semántico (es decir, IPL/giro angular, la parte triangular del IFG, el giro cingulado posterior) inmediatamente después del aprendizaje. Lo que es importante destacar es que el procesamiento del mismo material después de dos semanas sin entrenamiento, dependía de la red de control del lenguaje, incluyendo el SMA/ACC, el IFG izquierdo, el caudado y el IPL. Además, hemos demostrado que a largo plazo, la adquisición de estas palabras nuevas modifica el procesamiento de la palabra asociada en la lengua nativa. Esto se ve reflejado por una activación de las áreas cerebrales implicadas en el control del lenguaje cuando se procesan palabras que llevan asociadas una palabra nueva pero solamente a largo plazo (después de dos semanas sin entrenamiento).

Por lo tanto, el segundo estudio evidencia que, la adquisición de un vocabulario nuevo produce activaciones en regiones relacionadas con el procesamiento semántico solamente cuando se procesan las palabras nuevas inmediatamente después de haber

sido aprendidas. Además es importante destacar, que a largo plazo hay mayor activación de áreas relacionadas con el control del lenguaje, tanto al procesar las palabras nuevas como al procesar las palabras que llevan asociadas una palabra nueva. Con todos estos resultados podemos concluir que el procesamiento de un vocabulario nuevo y de la lengua nativa depende de las mismas regiones y mecanismos. Por lo tanto, al utilizar las mismas regiones hemos observado una modificación en el procesamiento cerebral de las palabras de la lengua nativa que llevan asociadas una palabra nueva.

En el tercer estudio se investigó el impacto de aprender un vocabulario nuevo longitudinalmente en la vía dorsal del lenguaje, concretamente en las regiones auditivas (STG) y motoras (IFG) utilizando fMRI en estado de reposo y una tarea de repetición auditiva. Estas regiones fueron seleccionadas por su participación en el procesamiento de las palabras nuevas necesario para transformar las palabras nuevas en palabras conocidas (Hickok y Poeppel 2007). La perspectiva longitudinal que utilizamos para investigar los cambios cerebrales asociados con el aprendizaje de un vocabulario nuevo mostró: 1) reducción de la actividad en IFG y STG al procesar las palabras nuevas inmediatamente después de haber sido aprendidas, y recuperación de esta activación a los valores iniciales después de dos semanas del aprendizaje. Además, estos cambios fueron acompañados de un incremento de actividad en la corteza premotora, el IPL y el cerebelo; y 2) cambios estables en FC en estado de reposo en estas áreas, observándose un incremento de conectividad después del aprendizaje, principalmente dos semanas después del aprendizaje. Este incremento de activación solamente se observó en el grupo de participantes que habían aprendido el vocabulario nuevo en comparación con el grupo que no habían realizado el aprendizaje donde la activación de ambas regiones se mantenía constante en las tres sesiones. Por lo tanto, podemos concluir que el aprendizaje de un vocabulario nuevo modificaba la magnitud de la señal BOLD en el

IFG y el STG solamente a corto plazo. En cambio, las medidas de FC presentaban cambios más estables, incluso en ausencia de una tarea específica. Es importante destacar que estos cambios neurales fueron más evidentes en aquellos participantes con puntuaciones más altas en una prueba de conocimiento de palabras.

### **Interpretación general de los resultados**

En términos generales, las tareas de fMRI en estado de reposo empleadas en esta tesis han mostrado incrementos de FC entre regiones auditivas y motoras solamente en participantes que han realizado un aprendizaje en comparación con un grupo de participantes que no han realizado este aprendizaje. Al encontrar diferencias entre grupos en estado de reposo, podemos concluir que las interacciones audio-motoras reflejan cambios intrínsecos y estables, que se relacionan tanto con la formación musical como con el aprendizaje de un vocabulario nuevo. Recientes interpretaciones de FC en estado de reposo han sugerido que los patrones de actividad espontánea en estado de reposo durante fMRI tienen un significado a nivel conductual (Guerra-Carrillo, Mackey, y Bunge 2014; Harmelech y Malach 2013). Estudios previos han mostrado que el entrenamiento en funciones específicas incrementa la FC entre las regiones cerebrales relacionadas con la tarea (Baldassarre y cols., 2012; Lewis y cols., 2009; Ventura-campos y cols., 2013).

Aunque no hemos obtenido medidas de conectividad anatómicas en ningún estudio presentado en esta tesis, los resultados del primer y del tercer estudio son coherentes con el papel propuesto para el AF en la conectividad entre las regiones auditivas y motoras. Concretamente, Halwani y cols., (2011) detectaron valores más altos de anisotropía fraccional en el AF cuando aprendían a conectar acciones con sonidos. Cabe destacar, que estos autores encontraron que los instrumentalistas

mostraron cambios específicos solamente en el AF derecho, mientras que los cantantes mostraron cambios bilaterales. Otro estudio reciente realizado por López-Barroso y cols., (2013) muestra como las diferencias en la adquisición de un vocabulario nuevo correlacionaba con la fuerza de la conectividad anatómica y funcional de las conexiones directas en las áreas cerebrales de Broca y auditivas en el hemisferio izquierdo. Esta correlación solamente se dio en el hemisferio izquierdo de la parte larga del AF.

Nuestros resultados complementan ambos estudios (Halwani y cols., 2011; López-Barroso y cols., 2013) que conjuntamente muestran que tocar un instrumento musical o aprender palabras nuevas está asociado con cambios de conectividad estructural y funcional entre regiones auditivas y motoras, concretamente en el hemisferio derecho para los músicos y en el izquierdo para los que aprenden palabras nuevas. Nosotros también hemos encontrado un incremento de FC entre ambas regiones en estado de reposo solamente en el hemisferio derecho para los músicos, y un incremento de FC en el hemisferio izquierdo para los que aprenden un vocabulario nuevo. Esto no fue inesperado, ya que estas regiones lateralizadas en el hemisferio izquierdo se han relacionado con la vía dorsal del procesamiento del lenguaje que está vinculada al mapeo de los sonidos acústicos del lenguaje con sus representaciones articulatorias (Hickok y Poeppel 2000, 2004, 2007; Rauschecker y Scott 2009; Rauschecker 2011).

Finalmente, es importante remarcar también la relación encontrada entre los cambios de actividad en la señal BOLD en el IFG y el STG en el estudio 3, con la activación cerebral observada en la tarea de repetición de palabras en el estudio 2, concretamente cuando comparamos las nuevas palabras aprendidas con las que no han sido aprendidas. En el tercer estudio observamos un decremento de activación en estas regiones solamente en la sesión 2, es decir inmediatamente después del aprendizaje, que

vuelven a sus valores iniciales en la sesión 3 que se produce después de dos semanas del aprendizaje donde los participantes no han tenido contacto con las nuevas palabras. Esto podría señalar que en la primera sesión antes del aprendizaje las nuevas palabras se procesan por la vía dorsal, es decir una asociación simplemente audio-motora al no tener un significado, dirigida a aprender la articulación. No obstante, en la sesión 2 ya no dependen de estas regiones audio-motoras al haberse procesado repetidamente durante el entrenamiento por lo que observamos un decremento de activación. Este resultado se ve reforzado por la activación que encontramos en el estudio 2, cuando comparamos las palabras nuevas aprendidas con las palabras nuevas que no han sido aprendidas en la sesión 2 respecto a la sesión 1, solamente en regiones relacionadas con el procesamiento semántico (Binder y cols., 2009; Davis y cols., 2009; Rodríguez-Fornells y cols., 2009) indicando que estas palabras han adquirido un significado. En cambio después de dos semanas sin ver estas palabras nuevas, aunque los participantes siguen recordando su significado (obtuvieron un 94% de aciertos en el test conductual realizado en la tercera sesión de resonancia), la activación en estas regiones audio-motoras vuelven a niveles iniciales de la sesión 1, lo que indica que estas palabras vuelven a procesarse en la vía dorsal como si fueran palabras nuevas aunque hayan adquirido un significado. Además en el estudio 2, cuando comparamos las nuevas palabras aprendidas con las nuevas palabras no aprendidas en la sesión 3 respecto a la sesión 1, observamos activación en regiones de la red de control (Abutalebi & Green, 2016; Abutalebi, 2008; Green & Abutalebi, 2013). Esta red de control ha sido relacionada con las funciones del esfuerzo en la recuperación, competición entre las repuestas y el control del lenguaje.

En resumen, los resultados presentados en esta tesis muestran que ambos aprendizajes, ya sea musical o de un vocabulario nuevo, producen una huella a nivel

cerebral en las interacciones audio-motoras incluso en ausencia de una tarea específica. Además, hemos mostrado los cambios que produce el aprendizaje de un vocabulario nuevo no solo a corto sino a largo plazo, así como las modificaciones que produce en la lengua nativa.

## **Conclusiones**

Las investigaciones presentadas en esta tesis nos permiten concluir que:

1. La formación musical produce cambios a nivel cerebral:
  - a. Un incremento del volumen de sustancia gris en la corteza auditiva.
  - b. Un incremento de la conectividad funcional en estado de reposo entre regiones auditivas (corteza auditiva) y motoras (región ventral de la corteza premotora).
  - c. Una reducción en la conectividad funcional en estado de reposo entre las regiones que controlan ambas manos (giro precentral/postcentral a nivel bilateral).
2. Nuestros resultados son consistentes con la idea de que estos tres cambios reflejan el impacto del entrenamiento a nivel cerebral, ya que estos efectos fueron mayores en los músicos que llevaban más años tocando y habían empezado a tocar a una edad temprana.
3. El procesamiento del vocabulario nuevo presenta cambios en la activación cerebral desde regiones de la vía dorsal (giro temporal superior y la parte dorsal del giro frontal inferior) antes del aprendizaje, a regiones relacionadas con el

- procesamiento semántico (parte ventral del giro frontal inferior, el giro cingulado posterior, y el lóbulo parietal inferior/giro angular) inmediatamente después de haber adquirido su significado.
4. El procesamiento a largo plazo (dos semanas después del entrenamiento) produce activaciones en la red de control tanto al procesar el vocabulario nuevo como al procesar las palabras de la lengua nativa que llevan asociado un nuevo significado (parte dorsal del giro frontal inferior, el área motora suplementaria extendiéndose hacia la corteza cingulada anterior, el lóbulo parietal inferior y el caudado).
  5. El aprendizaje de un vocabulario nuevo se ha asociado con cambios en la actividad BOLD y un incremento de la conectividad funcional entre regiones auditivas (STG) y motoras (IFG):
    - a. La tarea de repetición de palabras nos permite demostrar el patrón de actividad de estas regiones, mostrando un decremento en la actividad solamente inmediatamente después del aprendizaje que se recupera a los niveles iniciales después de dos semanas del aprendizaje.
    - b. La conectividad funcional en estado de reposo entre ambas regiones parece actuar como una huella neural a largo plazo de este aprendizaje.
  6. Nuestros resultados son consistentes con la idea de que estos cambios están relacionados con la capacidad de aprender vocabulario, ya que estos efectos fueron mayores en los participantes que tenían puntuaciones más altas en una prueba de vocabulario.



## **CAPÍTULO 4. Líneas de investigación futuras**



Los tres estudios incluidos en esta tesis nos han permitido investigar los cambios cerebrales asociados con la estimulación audio-motora. Para ello, hemos utilizado medidas de actividad cerebral y de conectividad funcional entre las áreas cerebrales relevantes en el aprendizaje de cómo tocar un instrumento musical y el aprendizaje de un vocabulario nuevo. Los resultados encontrados también han planteado preguntas para futuras investigaciones.

En primer lugar, encontramos diferencias en FC en estado de reposo entre músicos y no-músicos, y también diferencias entre músicos que utilizan las dos manos o solamente una mano para tocar su instrumento musical. Sin embargo, no se ha investigado si las diferencias encontradas en FC en estado de reposo pueden estar relacionadas con diferencias conductuales. Por lo tanto, se podría investigar si el incremento de las interacciones audio-motoras está relacionado con indicadores conductuales específicos del desempeño de los músicos o del funcionamiento cognitivo general, como la atención o la memoria de trabajo. Y por otro lado, tratar de relacionar la conectividad funcional entre ambas manos con medidas conductuales como el índice de asimetría manual.

En segundo lugar, hemos encontrado cambios en la actividad cerebral y un incremento de la conectividad funcional entre regiones auditivas y motoras a corto (inmediatamente después del aprendizaje) y a largo plazo (dos semanas después del aprendizaje) debido al aprendizaje de un vocabulario nuevo. Así que, sería interesante investigar estos cambios a más largo plazo (p.ej. un mes, seis meses o un año) para poder observar cuanto tiempo permanece la huella neural que produce el aprendizaje de un vocabulario nuevo.

Por otro lado, sería interesante profundizar en el estudio de la conectividad cerebral. Actualmente, la conectividad funcional es un campo nuevo que esta poco

estudiado, no solo en el campo de la música y el lenguaje sino también en el resto de áreas de la neuropsicología. Los resultados obtenidos en los estudios de esta tesis muestran diferencias en la conectividad funcional en estado de reposo entre regiones relevantes tanto para el aprendizaje musical como del lenguaje. Además, hemos podido observar diferencias en la red sensoriomotora en el grupo de participantes con formación musical. Por lo tanto, podría investigarse el efecto del aprendizaje de un vocabulario nuevo en las redes intrínsecas del cerebro mediante el estudio de las redes neurales asociadas a los llamados estados de reposo.

Finalmente, otro aspecto relevante es aumentar la aplicación de los conocimientos obtenidos con la neuroimagen a la práctica clínica. Como hemos visto, las habilidades audio-motoras son esenciales tanto para la música como para el lenguaje, por lo que saber más acerca de cómo estas habilidades varían a través de la población será importante clínicamente. Además, cualquier tipo de conocimiento que pueda hacer predicciones sobre los resultados sería inmensamente útil en un contexto de rehabilitación o pedagógico, por ejemplo, para identificar el programa de entrenamiento que podría ser más beneficioso para una persona en concreto.

## Bibliografía

### A

- Abou-Elseoud, A., Starck, T., Remes, J., Nikkinen, J., Tervonen, O., & Kiviniemi, V. (2010). The effect of model order selection in group PICA. *Human brain mapping*, 31(8), 1207-16.
- Abutalebi, J. (2008). Neural aspects of second language representation and language control. *Acta Psychologica*, 128, 466-478.
- Abutalebi, J., Annoni, J.-M., Zimine, I., Pegna, A. J., Seghier, M. L., Lee-Jahnke, H., ... Khateb, A. (2008). Language control and lexical competition in bilinguals: an event-related fMRI study. *Cerebral Cortex*, 18, 1496-1505.
- Abutalebi, J., Brambati, S. M., Annoni, J.-M., Moro, A., Cappa, S. F., & Perani, D. (2007). The neural cost of the auditory perception of language switches: an event-related functional magnetic resonance imaging study in bilinguals. *Journal of Neuroscience*, 27(50), 13762-13769.
- Abutalebi, J., Della Rosa, P. A., Castro Gonzaga, A. K., Keim, R., Costa, A., & Perani, D. (2013). The role of the left putamen in multilingual language production. *Brain and Language*, 125, 307-315.
- Abutalebi, J., Della Rosa, P. A., Ding, G., Weekes, B., Costa, A., & Green, D. W. (2013). Language proficiency modulates the engagement of cognitive control areas in multilinguals. *Cortex*, 49, 905-911.
- Abutalebi, J., Della Rosa, P. A., Green, D. W., Hernandez, M., Scifo, P., Keim, R., ... Costa, A. (2012). Bilingualism tunes the anterior cingulate cortex for conflict monitoring. *Cerebral Cortex*, 22, 2076-2086.
- Abutalebi, J., & Green, D. W. (2008). Control mechanisms in bilingual language production: Neural evidence from language switching studies. *Language and Cognitive Processes*, 23(4), 557-582.
- Abutalebi, J., & Green, D. (2007). Bilingual language production: The neurocognition of language representation and control. *Journal of Neurolinguistics*, 20, 242-275.
- Abutalebi, J., & Green, D. W. (2016). Neuroimaging of language control in bilinguals: neural adaptation and reserve. *Bilingualism: Language and Cognition*, 1-10.

- Alain, C., Arnott, S. R., Hevenor, S., Graham, S., & Grady, C. L. (2001). "What" and "where" in the human auditory system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(21), 12301-12306.
- Allen, E. A., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., ... Calhoun, V. D. (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 1-23.
- Altmann, G. T. M. (1997). *The ascent of Babel*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Amunts, K., Schlaug, G., Jäncke, L., Steinmetz, H., Schleicher, A., Dabringhaus, A., & Zilles, K. (1997). Motor cortex and hand motor skills: structural compliance in the human brain. *Human brain mapping*, 5, 206-215.
- Andersen, R. A. (1997). Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London.*, 352, 1421-1428.
- Aron, A. R., Behrens, T. E., Smith, S., Frank, M. J., & Poldrack, R. A. (2007). Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *The Journal of Neuroscience*, 27(14), 3743-3752.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177-185.

## B

- Bailey, J. A., Zatorre, R. J., & Penhune, V. B. (2014). Early musical training is linked to gray matter structure in the ventral premotor cortex and auditory-motor rhythm synchronization performance. *Journal of cognitive neuroscience*, 26(4), 755-767.
- Baldassarre, A., Lewis, C. M., Committeri, G., Snyder, A. Z., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2012). Individual variability in functional connectivity predicts performance of a perceptual task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(9), 3516-3521.
- Bangert, M., & Altenmüller, E. O. (2003). Mapping perception to action in piano practice: a longitudinal DC-EEG study. *BMC neuroscience*, 4, 26.
- Bangert, M., Peschel, T., Schlaug, G., Rotte, M., Drescher, D., Hinrichs, H., ... Altenmüller, E. (2006). Shared networks for auditory and motor processing in professional pianists: evidence from fMRI conjunction. *NeuroImage*, 30, 917-26.
- Bangert, M., & Schlaug, G. (2006). Specialization of the specialized in features of

- external human brain morphology. *European Journal of Neuroscience*, 24, 1832-1834.
- Barbeau, E. B., Chai, X. J., Chen, J.-K., Soles, J., Berken, J., Baum, S., ... Klein, D. (2016). The role of the left inferior parietal lobule in second language learning: an intensive language training fMRI study. *Neuropsychologia*.
- Batterink, L., & Neville, H. (2011). Implicit and explicit mechanisms of word learning in a narrative context: an event-related potential study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3181-3196.
- Baumann, S., Koeneke, S., Schmidt, C. F., Meyer, M., Lutz, K., & Jancke, L. (2007). A network for audio-motor coordination in skilled pianists and non-musicians. *Brain research*, 1161, 65-78.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15, 435-455.
- Beckmann, C. F., Deluca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360, 1001-13.
- Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1995). An information-maximisation approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation*, 7, 1129-1159.
- Bemis, D. K., & Pykkänen, L. (2011). Simple composition: a magnetoencephalography investigation into the comprehension of minimal linguistic phrases. *The Journal of Neuroscience*, 31(8), 2801-2814.
- Bemis, D. K., & Pykkänen, L. (2013). Combination across domains: an MEG investigation into the relationship between mathematical, pictorial, and linguistic processing. *Frontiers in Psychology*, 3, 1-20.
- Bermudez, P., Lerch, J. P., Evans, A. C., & Zatorre, R. J. (2009). Neuroanatomical correlates of musicianship as revealed by cortical thickness and voxel-based morphometry. *Cerebral Cortex*, 19, 1583-1596.
- Bermudez, P., & Zatorre, R. J. (2005). Differences in gray matter between musicians and nonmusicians. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1060, 395-9.
- Besson, M., & Schön, D. (2001). Comparison between language and music. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 930, 232-258.
- Binder, J. R., Medler, D. A., Desai, R., Conant, L. L., & Liebenthal, E. (2005). Some neurophysiological constraints on models of word naming. *NeuroImage*, 27, 677-93.

- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, *19*, 2767-2796.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*, 537-541.
- Bley-Vroman, R. (2009). The evolving context of the fundamental difference hypothesis. *Studies in Second Language Acquisition*, *31*(02), 175-198.
- Bradley, K. A. L., King, K. E., & Hernandez, A. E. (2013). Language experience differentiates prefrontal and subcortical activation of the cognitive control network in novel word learning. *NeuroImage*, *67*, 101-110.
- Branzi, F. M., Della Rosa, P. A., Canini, M., Costa, A., & Abutalebi, J. (2016). Language control in bilinguals: monitoring and response selection. *Cerebral Cortex*, *26*, 2367-2380.
- Breitenstein, C., Jansen, A., Deppe, M., Foerster, A.-F., Sommer, J., Wolbers, T., & Knecht, S. (2005). Hippocampus activity differentiates good from poor learners of a novel lexicon. *NeuroImage*, *25*, 958-968.
- Buchsbaum, B. R., Baldo, J., Okada, K., Berman, K. F., Dronkers, N., D'Esposito, M., & Hickok, G. (2011). Conduction aphasia, sensory-motor integration, and phonological short-term memory - An aggregate analysis of lesion and fMRI data. *Brain and Language*, *119*, 119-128.
- Buchsbaum, B. R., Olsen, R. K., Koch, P., & Berman, K. F. (2005). Human dorsal and ventral auditory streams subserve rehearsal-based and echoic processes during verbal working memory. *Neuron*, *48*, 687-697.
- Bueichekú, E., Ventura-Campos, N., Palomar-García, M.-Á., Miró-Padilla, A., Parcet, M.-A., Barrós-Loscertales, A., & Ávila, C. (2015). Functional connectivity between superior parietal lobule and primary visual cortex "at rest" predicts visual search efficiency. *Brain connectivity*, *5*(8), 517-26.
- Burgaleta, M., Sanjuán, A., Ventura-Campos, N., Sebastian-Galles, N., & Ávila, C. (2016). Bilingualism at the core of the brain. Structural differences between bilinguals and monolinguals revealed by subcortical shape analysis. *NeuroImage*, *125*, 437-445.



## C

- Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human brain mapping, 14*, 140-151.
- Calhoun, V. D., Pekar, J. J., McGinty, V. B., Adali, T., Watson, T. D., & Pearlson, G. D. (2002). Different activation dynamics in multiple neural systems during simulated driving. *Human brain mapping, 16*, 158-167.
- Carey, S., & Bartlett, E. (1978). Acquiring a single new word. *Papers and Reports on Child Language Development, 15*, 17-29.
- Castellanos, F. X., Margulies, D. S., Kelly, C., Uddin, L. Q., Ghaffari, M., Kirsch, A., ... Milham, M. P. (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry, 63*, 332-337.
- Catani, M., Allin, M. P. G., Husain, M., Pugliese, L., Mesulam, M. M., Murray, R. M., & Jones, D. K. (2007). Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 104*(43), 17163-17168.
- Catani, M., Jones, D. K., & Ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology, 57*, 8-16.
- Chang, Y. (2014). Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. *Frontiers in human neuroscience, 8*, 1-7.
- Chao-Gan, Y., & Yu-Feng, Z. (2010). DPARSF: A MATLAB toolbox for «pipeline» data analysis of resting-state fMRI. *Frontiers in systems neuroscience, 4*, 1-7.
- Chen, J. L., Penhune, V. B., & Zatorre, R. J. (2008). Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. *Cerebral cortex, 18*, 2844-54.
- Chen, J. L., Penhune, V. B., & Zatorre, R. J. (2009). The role of auditory and premotor cortex in sensorimotor transformations. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1169*, 15-34.
- Chollet, F. (2000). Plasticity of the adult human brain. En A. W. Toga & J. Mazziotta (Eds.), *In Brain Mapping: The systems*. San Diego., pp. 621-638.
- Christman, S. (1993). Handedness in Musicians: bimanual Constraints on Performance. *Brain and Cognition, 22*, 266-272.

- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2004). Neural correlates of mental rehearsal in dorsal premotor cortex. *Nature*, *431*, 993-6.
- Clarke, S., Bellman Thiran, A., Maeder, P., Adriani, M., Vernet, O., Regli, L., ... Thiran, J.-P. (2002). What and where in human audition: selective deficits following focal hemispheric lesions. *Experimental Brain Research*, *147*, 8-15.
- Cole, M. W., Yarkoni, T., Repovs, G., Anticevic, A., & Braver, T. S. (2012). Global connectivity of prefrontal cortex predicts cognitive control and intelligence. *J Neurosci*, *32*(26), 8988-8999.
- Costa, A., Miozzo, M., & Caramazza, A. (1999). Lexical Selection in bilinguals: do words in the bilingual's two lexicons compete for selection? *Journal of Memory and Language*, *41*, 365-397.
- Costa, A., & Santesteban, M. (2004). Lexical access in bilingual speech production: evidence from language switching in highly proficient bilinguals and L2 learners. *Journal of Memory and Language*, *50*, 491-511.
- Crinion, J., Turner, R., Grogan, A., Hanakawa, T., Noppeney, U., Devlin, J. T., ... Price, C. J. (2006). Language control in the bilingual brain. *Science*, *312*, 1537-40.

## D

- D'Ausilio, A., Altenmüller, E., Olivetti Belardinelli, M., & Lotze, M. (2006). Cross-modal plasticity of the motor cortex while listening to a rehearsed musical piece. *The European journal of neuroscience*, *24*, 955-958.
- Damoiseaux, J. S., & Greicius, M. D. (2009). Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Structure and Function*, *213*, 525-33.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(37), 13848-13853.
- Davare, M., Andres, M., Cosnard, G., Thonnard, J.-L., & Olivier, E. (2006). Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. *Journal of Neuroscience*, *26*(8), 2260-2268.
- Davis, M. H., Di Betta, A. M., Macdonald, M. J. ., & Gaskell, M. G. (2009). Learning and consolidation of novel spoken words. *Journal Cognitive Neuroscience*, *21*(4), 803-820.

- Davis, M. H., & Gaskell, M. G. (2009). A complementary systems account of word learning: neural and behavioural evidence. *Philosophical transactions of the Royal Society of London.*, 364, 3773-800.
- Deco, G., & Corbetta, M. (2011). The dynamical balance of the brain at rest. *Neuroscientist*, 17(1), 107-23.
- Desai, R., Conant, L. L., Waldron, E., & Binder, J. R. (2006). fMRI of past tense processing : the effects of phonological complexity and task difficulty. *Journal of cognitive neuroscience*, 18(2), 278-297.
- Di, X., Zhu, S., Jin, H., Wang, P., Ye, Z., Zhou, K., ... Rao, H. (2012). Altered resting brain function and structure in professional badminton players. *Brain connectivity*, 2(4), 225-233.
- Dick, A. S., Bernal, B., & Tremblay, P. (2013). The language connectome: new pathways, new concepts. *The Neuroscientist*, 20(5), 453-467.
- Dick, A. S., & Tremblay, P. (2012). Beyond the arcuate fasciculus: consensus and controversy in the connectonal anatomy of language. *Brain*, 135, 3529-3550.
- Doupe, A. J., & Kuhl, P. K. (1999). Birdsong and human speech: Common themes and mechanisms. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 567-631.
- Draganski, B., & May, A. (2008). Training-induced structural changes in the adult human brain. *Behavioural brain research*, 192, 137-42.
- Drake, C., & Penel, A. (2000). Tapping in time with mechanically and expressively performed music. *Music Perception*, 18(11), 1-23.
- Dronkers, N. F. (1996). A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature*, 384, 159-161.
- Dronkers, N. F., Redfern, B. B., & Knight, R. T. (2000). The neural architecture of language disorders. *The new cognitive of neurosciences* (pp. 949-958). Gazzaniga, M.S.

## E

- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270, 305-307.
- Elmer, S., Hänggi, J., Meyer, M., & Jäncke, L. (2013). Increased cortical surface area of the left planum temporale in musicians facilitates the categorization of phonetic

and temporal speech sounds. *Cortex*, 49, 2812-21.

Elmer, S., Meyer, M., & Jäncke, L. (2012). Neurofunctional and behavioral correlates of phonetic and temporal categorization in musically trained and untrained subjects. *Cerebral cortex*, 22, 650-8.

Erhardt, E. B., Rachakonda, S., Bedrick, E. J., Allen, E. A., Adali, T., & Calhoun, V. D. (2011). Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data. *Human brain mapping*, 32, 2075-95.

## F

Fauvel, B., Groussard, M., Chételat, G., Fouquet, M., Landeau, B., Eustache, F., ... Platel, H. (2014). Morphological brain plasticity induced by musical expertise is accompanied by modulation of functional connectivity at rest. *NeuroImage*, 90, 179-88.

Filippi, R., Richardson, F. M., Dick, F., Leech, R., Green, D. W., Thomas, M. S. C., & Price, C. J. (2011). The right posterior paravermis and the control of language interference. *The Journal of neuroscience*, 31(29), 10732-10740.

Finn, E. S., Shen, X., Scheinost, D., Rosenberg, M. D., Huang, J., Chun, M. M., ... Todd Constable, R. (2015). Functional connectome fingerprinting: identifying individuals based on patterns of brain connectivity. *Nature Neuroscience*, 18(11), 1664-1671.

Finney, S. A., & Palmer, C. (2003). Auditory feedback and memory for music performance : sound evidence for an encoding effect. *Memory & cognition*, 31(1), 51-64.

Ford, A. A., Triplett, W., Sudhyadhom, A., Gullett, J., McGregor, K., FitzGerald, D. B., ... Crosson, B. (2013). Broca's area and its striatal and thalamic connections: a diffusion-MRI tractography study. *Frontiers in neuroanatomy*, 7(8), 1-12.

Foster, N. E. V., & Zatorre, R. J. (2010). Cortical structure predicts success in performing musical transformation judgments. *NeuroImage*, 53, 26-36.

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

Fridriksson, J., Kjartansson, O., Morgan, P. S., Hjaltason, H., Magnúsdóttir, S., Bonilha, L., & Rorden, C. (2010). Impaired speech repetition and left parietal lobe damage. *J Neurosci*, 30(33), 11057-11061.

- Friederici, A. D., Steinhauer, K., & Pfeifer, E. (2002). Brain signatures of artificial language processing: evidence challenging the critical period hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(1), 529-534.
- Friston, K. (2002). Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annual Review of Neuroscience*, *25*, 221-250.
- Friston, K. J. (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research*, *30*, 115-125.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, *13*, 5-14.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human brain mapping*, *2*, 189-210.

## G

- Galván, A. (2010). Neural plasticity of development and learning. *Human Brain Mapping*.
- Garbin, G., Sanjuan, A., Forn, C., Bustamante, J. C., Rodriguez-Pujadas, A., Belloch, V., ... Ávila, C. (2010). Bridging language and attention: Brain basis of the impact of bilingualism on cognitive control. *NeuroImage*, *53*, 1272-1278.
- Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Brain structures differ between musicians and non-musicians. *The Journal of Neuroscience*, *23*(27), 9240-9245.
- Gathercole, S. E., Hitch, G. J., Service, E., & Martin, A. J. (1997). Phonological short-term memory and new word learning in children. *Developmental psychology*, *33*(6), 966-979.
- Gathercole, S. E., Willis, C. S., Baddeley, A. D., & Emslie, H. (1994). The children's test of nonword repetition: a test of phonological working memory. *Memory*, *2*(2), 103-127.
- Geschwind, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*, *88*(2), 237-294,585-644.
- Golestani, N., & Pallier, C. (2007). Anatomical correlates of foreign speech sound production. *Cerebral Cortex*, *17*, 929-934.
- Golestani, N., & Zatorre, R. J. (2004). Learning new sounds of speech: reallocation of

- neural substrates. *NeuroImage*, 21, 494-506.
- Gollan, T. H., & Brown, A. S. (2006). From tip-of-the-tongue (TOT) data to theoretical implications in two steps: When more TOTs means better retrieval. *Journal of Experimental Psychology: General*, 135(3), 462-483.
- Gollan, T. H., Ferreira, V. S., Cera, C., & Flett, S. (2014). Translation-priming effects on tip-of-the-tongue states. *Language and Cognitive Processes*, 29(3), 278-288.
- Gollan, T. H., Montoya, R. I., Cera, C., & Sandoval, T. C. (2008). More use almost always means a smaller frequency effect: aging, bilingualism, and the weaker links hypothesis. *Journal of memory and language*, 58(3), 787-814.
- Gollan, T. H., Sandoval, T., & Salmon, D. P. (2011). Cross-language intrusion errors in aging bilinguals reveal the link between executive control and language selection. *Psychological science*, 22(9), 1155-1164.
- Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Presty, S., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., & Phelps, M. E. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *The Journal of Neuroscience*, 12(7), 2542-2548.
- Grahn, J. A., & Rowe, J. B. (2009). Feeling the beat: premotor and striatal interactions in musicians and nonmusicians during beat perception. *The Journal of neuroscience*, 29(23), 7540-7548.
- Gray, S. (2006). The relationship between phonological memory, receptive vocabulary, and fast mapping in young children with specific language impairment. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 49(5), 955-69.
- Graybiel, A. M. (2000). The Basal Ganglia. *Current biology*, 10(14), 509-511.
- Green, D. W. (1986). Control, activation, and resource: A framework and a model for the control of speech in bilinguals. *Brain and Language*, 27(2), 210-223.
- Green, D. W. (1998). Mental control of the bilingual lexico-semantic system. *Bilingualism: Language and Cognition*, 1, 67-81.
- Green, D. W., & Abutalebi, J. (2008). Understanding the link between bilingual aphasia and language control. *Journal of Neurolinguistics*, 21, 558-576.
- Green, D. W., & Abutalebi, J. (2013). Language control in bilinguals: the adaptive control hypothesis. *Journal of cognitive psychology*, 25(5), 515-530.
- Grogan, A., Parker Jones, O., Ali, N., Crinion, J., Orabona, S., Mechias, M. L., ... Price, C. J. (2012). Structural correlates for lexical efficiency and number of languages

in non-native speakers of English. *Neuropsychologia*, 50, 1347-1352.

Grönholm, P., Rinne, J. O., Vorobyev, V., & Laine, M. (2005). Naming of newly learned objects: A PET activation study. *Cognitive Brain Research*, 25, 359-371.

Guenther, F. H., Hampson, M., & Johnson, D. (1998). A theoretical investigation of reference frames for the planning of speech movements. *Psychological Review*, 105(4), 611-633.

Guerra-Carrillo, B., Mackey, A. P., & Bunge, S. A. (2014). Resting-State fMRI: a window into human brain plasticity. *The Neuroscientist*, 20(5), 522-533.

Guo, T., Liu, H., Misra, M., & Kroll, J. F. (2011). Local and global inhibition in bilingual word production: fMRI evidence from Chinese-English bilinguals. *Neuroimage*, 56(4), 2300-2309.

## H

Hackett, T. A., Stepniewska, I., & Kaas, J. H. (1998). Subdivisions of auditory cortex and ipsilateral cortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *The Journal of comparative neurology*, 394, 475-495.

Hagen, L. K. (2008). The bilingual brain: human evolution and second language acquisition. *Evolutionary Psychology*, 6(1), 43-63.

Halwani, G. F., Loui, P., Rüber, T., & Schlaug, G. (2011). Effects of practice and experience on the arcuate fasciculus: comparing singers, instrumentalists, and non-musicians. *Frontiers in psychology*, 2, 1-9.

Han, W.-J. (2012). Bilingualism and academic achievement. *Child Development*, 83(1), 300-321.

Harmelech, T., & Malach, R. (2013). Neurocognitive biases and the patterns of spontaneous correlations in the human cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(12), 606-615.

Hauser, M. D., Chomsky, N., & Fitch, W. T. (2002). The faculty of language : what is it , who has it, and how did it evolve? *Review:neuroscience*, 298(22), 1569-1579.

Heibeck, T. H., & Markman, E. M. (1987). Word learning in children: an examination of fast mapping. *Child Development*, 58(4), 1021.

Herholz, S. C., Coffey, E. B. J., Pantev, C., & Zatorre, R. J. (2015). Dissociation of neural networks for predisposition and for training-related plasticity in auditory-motor learning. *Cerebral cortex*, 1-10.

- Herholz, S. C., & Zatorre, R. J. (2012). Musical training as a framework for brain plasticity: behavior, function, and structure. *Neuron*, *76*, 486-502.
- Hickok, G. (2012). The cortical organization of speech processing: feedback control and predictive coding the context of a dual-stream model. *Journal of communication disorders*, *45*, 393-402.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2000). Towards a functional neuroanatomy of speech perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(4), 131-138.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, *92*, 67-99.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*, 393-402.
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2006). Differential involvement of neurons in the dorsal and ventral premotor cortex during processing of visual signals for action planning. *Journal of neurophysiology*, *95*, 3596-3616.
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2007). Distinctions between dorsal and ventral premotor areas: anatomical connectivity and functional properties. *Current opinion in neurobiology*, *17*, 234-242.
- Hughes, C. M. L., & Franz, E. A. (2007). Experience-dependent effects in unimanual and bimanual reaction time tasks in musicians. *Journal of Motor Behavior*, *39*(1), 3-8.
- Hultén, A., Karvonen, L., Laine, M., & Salmelin, R. (2014). Producing speech with a newly learned morphosyntax and vocabulary: an magnetoencephalography study. *Journal of cognitive neuroscience*, *26*(8), 1721-1735.
- Hultén, A., Laaksonen, H., Vihla, M., Laine, M., & Salmelin, R. (2010). Modulation of brain activity after learning predicts long-term memory for words. *The Journal of neuroscience*, *30*(45), 15160-4.
- Hultén, A., Vihla, M., Laine, M., & Salmelin, R. (2009). Accessing newly learned names and meanings in the native language. *Human Brain Mapping*, *30*, 976-989.
- Humphries, C., Binder, J. R., Medler, D. A., & Liebenthal, E. (2006). Syntactic and semantic modulation of neural activity during auditory sentence comprehension. *Journal Cognitive Neuroscience*, *18*(4), 665-679.
- Humphries, C., Love, T., Swinney, D., & Hickok, G. (2005). Response of anterior temporal cortex to syntactic and prosodic manipulations during sentence



processing. *Human Brain Mapping*, 26, 128-138.

Humphries, C., Willard, K., Buchsbaum, B., & Hickok, G. (2001). Role of anterior temporal cortex in auditory sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroreport*, 12(8), 1749-52.

Hutchinson, S., Lee, L. H., Gaab, N., & Schlaug, G. (2003). Cerebellar volume in musicians. *Cerebral cortex*, 13, 943-949.

Hyde, K. L., Lerch, J., Norton, A., Forgeard, M., Winner, E., Evans, A. C., & Schlaug, G. (2009). The effects of musical training on structural brain development: a longitudinal study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169, 182-186.

## I

Indefrey, P. (2006). A meta-analysis of hemodynamic studies on first and second language processing: which suggested differences can we trust and what do they mean? *Language Learning*, 56, 279-304.

Indovina, I., & Sanes, J. N. (2001). On somatotopic representation centers for finger movements in human primary motor cortex and supplementary motor area. *NeuroImage*, 13, 1027-1034.

## J

Jackson, E., Leitao, S., & Claessen, M. (2016). The relationship between phonological short-term memory, receptive vocabulary, and fast mapping in children with specific language impairment. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 51(1), 61-73.

Jacquemot, C., & Scott, S. K. (2006). What is the relationship between phonological short-term memory and speech processing? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(11), 480-486. 02

James, C. E., Oechslin, M. S., Van De Ville, D., Hauert, C. A., Descloux, C., & Lazeyras, F. (2014). Musical training intensity yields opposite effects on grey matter density in cognitive versus sensorimotor networks. *Brain Structure and Function*, 219(1), 353-366.

Jäncke, L. (2009). The plastic human brain. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 27, 521-538.

Jäncke, L. (2012). The dynamic audio-motor system in pianists. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1252, 246-252.

- Jäncke, L., Schlaug, G., & Steinmetz, H. (1997). Hand skill asymmetry in professional musicians. *Brain and Cognition*, 34, 424-432.
- Jarvis, E. D. (2004). Learned birdsong and the neurobiology of human language. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1016, 749-777.
- Jeong, H., Sugiura, M., Sassa, Y., Wakusawa, K., Horie, K., Sato, S., & Kawashima, R. (2010). Learning second language vocabulary: neural dissociation of situation-based learning and text-based learning. *NeuroImage*, 50, 802-809.
- Johansen-Berg, H., Della-Maggiore, V., Behrens, T. E. J., Smith, S. M., & Paus, T. (2007). Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. *NeuroImage*, 36, 16-21.

## K

- Kaas, J. H., & Hackett, T. A. (1999). "What" and "where" processing in auditory cortex. *Nature neuroscience*, 2, 1045-47.
- Kaas, J. H., & Hackett, T. A. (2000). Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(22), 11793-11799.
- Kelly, A. M. C., & Garavan, H. (2005). Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. *Cerebral Cortex*, 15(8), 1089-1102.
- Kertesz, A., Sheppard, A., & Mackenzie, R. (1982). Location in transcortical sensory aphasia. *Arch Neurol.*, 39(8), 475-478.
- Kiviniemi, V., Starck, T., Remes, J., Long, X., Nikkinen, J., Haapea, M., ... Tervonen, O. (2009). Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA. *Human brain mapping*, 30, 3865-86.
- Kleim, J. A., Chan, S., Pringle, E., Schallert, K., Procaccio, V., Jimenez, R., & Cramer, S. C. (2006). BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci*, 9(6), 735-737.
- Klein, C., Liem, F., Hänggi, J., Elmer, S., & Jäncke, L. (2016). The "silent" imprint of musical training. *Human brain mapping*, 37, 536-546.
- Klein, D., Watkins, K. E., Zatorre, R. J., & Milner, B. (2006). Word and nonword repetition in bilingual subjects: a PET study. *Human brain mapping*, 27, 153-61.
- Klein, D., Zatorre, R. J., Chen, J.-K., Milner, B., Crane, J., Belin, P., & Bouffard, M.

(2006). Bilingual brain organization: a functional magnetic resonance adaptation study. *NeuroImage*, 31, 366-75.

Kotz, S. A. (2009). A critical review of ERP and fMRI evidence on L2 syntactic processing. *Brain and Language*, 109, 68-74. doi:10.1016/j.bandl.2008.06.002

Kraus, N., & Chandrasekaran, B. (2010). Music training for the development of auditory skills. *Nature reviews. Neuroscience*, 11, 599-605.

Kroll, J. F., Bobb, S. C., & Wodniecka, Z. (2006). Language selectivity is the exception, not the rule: arguments against a fixed locus of language selection in bilingual speech. *Bilingualism: Language and Cognition*, 9(2), 119-135.

Kung, S., Chen, J. L., Zatorre, R. J., & Penhune, V. B. (2013). Interacting cortical and basal ganglia networks underlying finding and tapping to the musical beat. *Journal of cognitive neuroscience*, 25(3), 401-420.

Kurata, K., & Hoffman, D. . (1994). Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *Journal of neurophysiology*, 71(3), 1151-1164.

## L

Lahav, A., Saltzman, E., & Schlaug, G. (2007). Action representation of sound: audiomotor recognition network while listening to newly acquired actions. *The Journal of neuroscience*, 27(2), 308-14.

Lappe, C., Herholz, S. C., Trainor, L. J., & Pantev, C. (2008). Cortical plasticity induced by short-term unimodal and multimodal musical training. *Journal of Neuroscience*, 28(39), 9632-9639.

Lappe, C., Trainor, L. J., Herholz, S. C., & Pantev, C. (2011). Cortical plasticity induced by short-term multimodal musical rhythm training. *PLoS One*, 6(6), e21493.

Large, E. W., & Palmer, C. (2002). Perceiving temporal regularity in music. *Cognitive Science*, 26, 1-37.

Lebel, C., & Beaulieu, C. (2009). Lateralization of the arcuate fasciculus from childhood to adulthood and its relation to cognitive abilities in children. *Human Brain Mapping*, 30, 3563-3573.

Lee, D. J., Chen, Y., & Schlaug, G. (2003). Corpus callosum: musician and gender effects. *Neuroreport*, 14(2), 205-9.

Lee, H., Devlin, J. T., Shakeshaft, C., Stewart, L. H., Brennan, A., Glensman, J., ...

- Price, C. J. (2007). Anatomical traces of vocabulary acquisition in the adolescent brain. *The Journal of neuroscience*, 27(5), 1184-9.
- Lee, H. S., Fujii, T., Okuda, J., Tsukiura, T., Umetsu, A., Suzuki, M., ... Yamadori, A. (2003). Changes in brain activation patterns associated with learning of Korean words by Japanese: An fMRI study. *NeuroImage*, 20, 1-11.
- Lewis, C. M., Baldassarre, A., Committeri, G., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2009). Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(41), 17558-63.
- Liberman, A. M., & Mattingly, I. G. (1985). The motor theory of speech perception revised. *Cognition*, 21, 1-36.
- López-Barroso, D., Catani, M., Ripollés, P., Dell'Acqua, F., Rodríguez-Fornells, A., & de Diego-Balaguer, R. (2013). Word learning is mediated by the left arcuate fasciculus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(32), 13168-73.
- López-Barroso, D., Ripollés, P., Marco-Pallarés, J., Mohammadi, B., Münte, T. F., Bachoud-Lévi, A.-C., ... de Diego-Balaguer, R. (2015). Multiple brain networks underpinning word learning from fluent speech revealed by independent component analysis. *NeuroImage*, 110, 182-193.
- Loui, P., Zamm, A., & Schlaug, G. (2012). Enhanced functional networks in absolute pitch. *NeuroImage*, 63(2), 632-640.
- Lowe, M. J., Mock, B. J., & Sorenson, J. A. (1998). Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *NeuroImage*, 7, 119-132.
- Luk, G., Green, D. W., Abutalebi, J., & Grady, C. (2012). Cognitive control for language switching in bilinguals: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Language and Cognitive Processes*, 27(10), 1479-1488.
- Luo, C., Guo, Z., Lai, Y., Liao, W., Liu, Q., Kendrick, K. M., ... Li, H. (2012). Musical training induces functional plasticity in perceptual and motor networks: insights from resting-state fMRI. *PloS one*, 7(5), e36568.

## M

- Majerus, S., Van Der Linden, M., Collette, F., Laureys, S., Poncelet, M., Degueldre, C., ... Salmon, E. (2005). Modulation of brain activity during phonological familiarization. *Brain and Language*, 92, 320-331.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated

- method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, *19*, 1233-1239.
- Mar, R. A. (2011). The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annual review of psychology*, *62*, 103-134.
- Marien, P., Engelborghs, S., Fabbro, F., & De Deyn, P. P. (2001). The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis. *Brain and language*, *79*, 580-600.
- Markham, J. A., & Greenough, W. T. (2004). Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biology*, *1*(4), 351-363.
- Markson, L., & Bloom, P. (1997). Evidence against a dedicated system for word learning in children. *Nature*, *385*, 813-815.
- Martins, S., Guillery-Girard, B., Jambaqué, I., Dulac, O., & Eustache, F. (2006). How children suffering severe amnesic syndrome acquire new concepts? *Neuropsychologia*, *44*, 2792-2805.
- Mcintosh, G. C., Brown, S. H., Rice, R. R., & Thaut, M. H. (1997). Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *62*, 22-26.
- Mechelli, A., Crinion, J. T., Noppeney, U., O'Doherty, J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Price, C. J. (2004). Structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*, *431*, 757.
- Meister, I. G., Wilson, S. M., Deblieck, C., Wu, A. D., & Iacoboni, M. (2007). The essential role of premotor cortex in speech perception. *Current biology*, *17*, 1692-1696.
- Mestres-Missé, A., Càmarà, E., Rodriguez-Fornells, A., Rotte, M., & Münte, T. F. (2008). Functional neuroanatomy of meaning acquisition from context. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(12), 2153-2166.
- Mestres-Missé, A., Rodriguez-Fornells, A., & Münte, T. F. (2010). Neural differences in the mapping of verb and noun concepts onto novel words. *NeuroImage*, *49*(3), 2826-2835.
- Milner, A., & Goodale, M. . (1995). *The visual brain in action*. Oxford University Press, New York.
- Moav-Scheff, R., Yifat, R., & Banai, K. (2015). Phonological memory and word learning deficits in children with specific language impairment: A role for perceptual context? *Research in Developmental Disabilities*, *45-46*, 384-399.

Morel, A., Garraghty, P. ., & Kaas, J. . (1993). Tonotopic organization, architectonic fields, and connections of auditory cortex in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 335(3), 437-459.

Münte, T. F., Altenmüller, E., & Jäncke, L. (2002). The musician's brain as a model of neuroplasticity. *Nature reviews. Neuroscience*, 3, 473-478.

## N

Nation, I. S. P. (2001). *Learning vocabulary in another language*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Neville, H. J., & Bavelier, D. (1998). Neural organization and plasticity of language. *Current Opinion in Neurobiology*, 8, 254-258.

Newbury, J., Klee, T., Stokes, S. ., & Moran, C. (2015). Exploring expressive vocabulary variability in two-year-olds: the role of working memory. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 58, 1761-1772.

Nobre, A. C., & Plunkett, K. (1997). The neural system of language: structure and development. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 262-268.

## O

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.

Oztürk, A. H., Taşçıoğlu, B., Aktekin, M., Kurtoglu, Z., & Erden, I. (2002). Morphometric comparison of the human corpus callosum in professional musicians and non-musicians by using in vivo magnetic resonance imaging. *Journal of neuroradiology*, 29, 29-34.

## P

Palomar-García, M.-Á., Bueichekú, E., Ávila, C., Sanjuán, A., Strijkers, K., Ventura-Campos, N., & Costa, A. (2015). Do bilinguals show neural differences with monolinguals when processing their native language? *Brain and language*, 142, 36-44.

Palomar-García, M.-Á., Zatorre, R. J., Ventura-Campos, N., Bueichekú, E., & Ávila, C. (2016). Modulation of functional connectivity in auditory-motor networks in musicians compared with nonmusicians. *Cerebral Cortex*, 1-11.

- Pantev, C., Engelien, A., Candia, V., & Elbert, T. (2001). Representational cortex in musicians plastic alterations in response to musical practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 930, 300-314.
- Pantev, C., & Herholz, S. C. (2011). Plasticity of the human auditory cortex related to musical training. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35, 2140-2154.
- Papagno, C., & Vallar, G. (1995). Verbal short-term memory and vocabulary learning in polyglots. *Q J Exp Psychol A*, 48(1), 98-107.
- Parbery-Clark, A., Skoe, E., & Kraus, N. (2009). Musical experience limits the degradative effects of background noise on the neural processing of sound. *The Journal of neuroscience*, 29(45), 14100-7.
- Parker-Jones, O., Green, D. W., Grogan, A., Pliatsikas, C., Filippopolitis, K., Ali, N., ... Price, C. J. (2012). Where, when and why brain activation differs for bilinguals and monolinguals during picture naming and reading aloud. *Cerebral Cortex*, 22, 892-902.
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annual review of neuroscience*, 28, 377-401.
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, 8, 976-987.
- Paulesu, E., Vallar, G., Berlingeri, M., Signorini, M., Vitali, P., Burani, C., ... Fazio, F. (2009). Supercalifragilisticexpialidocious: how the brain learns words never heard before. *NeuroImage*, 45, 1368-1377.
- Penhune, V. B. (2011). Sensitive periods in human development: evidence from musical training. *Cortex*, 47, 1126-37.
- Perani, D., & Abutalebi, J. (2005). The neural basis of first and second language processing. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 202-206.
- Picard, N., & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 663-672.
- Poldrack, R. A. (2000). Imaging brain plasticity : conceptual and methodological issues — a theoretical review. *NeuroImage*, 12, 1-13.
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 62-88.
- Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies

of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, 62, 816-847.

Proal, E., Álvarez-Segura, M., De la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L., & Xavier-Castellanos, F. (2011). Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión. *Revista de neurología*, 52, S3-S10.

Pulvermüller, F., Huss, M., Kherif, F., Moscoso, F., Hauk, O., & Shtyrov, Y. (2006). Motor cortex maps articulatory features of speech sounds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(20), 7865-7870.

Putkinen, V., Tervaniemi, M., Saarikivi, K., de Vent, N., & Huotilainen, M. (2014). Investigating the effects of musical training on functional brain development with a novel melodic MMN paradigm. *Neurobiology of learning and memory*, 110, 8-15.

## R

Raboyeau, G., Marcotte, K., Adrover-Roig, D., & Ansaldo, A. I. (2010). Brain activation and lexical learning: the impact of learning phase and word type. *NeuroImage*, 49, 2850-61.

Raboyeau, G., Marie, N., Balduyck, S., Gros, H., Démonet, J.-F., & Cardebat, D. (2004). Lexical learning of the English language: A PET study in healthy French subjects. *NeuroImage*, 22(4), 1808-1818.

Rauschecker, A. M., Pringle, A., & Watkins, K. E. (2008). Changes in neural activity associated with learning to articulate novel auditory pseudowords by covert repetition. *Human Brain Mapping*, 29, 1231-1242.

Rauschecker, J. P. (1997). Processing of complex sounds in the auditory cortex of cat, monkey, and man. *Acta Otolaryngol, Suppl 532*, 34-38.

Rauschecker, J. P. (1998). Cortical processing of complex sounds. *Current Opinion in Neurobiology*, 8, 516-521.

Rauschecker, J. P. (2011). An expanded role for the dorsal auditory pathway in sensorimotor control and integration. *Hearing Research*, 271, 16-25.

Rauschecker, J. P. (2012). Ventral and dorsal streams in the evolution of speech and language. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, 4, 1-4.

Rauschecker, J. P., & Scott, S. K. (2009). Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nature Neuroscience*, 12(6), 718-724.



- Rauschecker, J. P., & Tian, B. (2000). Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(22), 11800-6.
- Rilling, J. K., Glasser, M. F., Preuss, T. M., Ma, X., Zhao, T., Hu, X., & Behrens, T. E. J. (2008). The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nature Neuroscience*, *11*(4), 426-428. doi:10.1038/nn2072
- Rissman, J., Eliassen, J. C., & Blumstein, S. E. (2003). An event-related fMRI investigation of implicit semantic priming. *Journal of cognitive neuroscience*, *15*(8), 1160-1175.
- Rizzolatti, G., & Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron*, *31*, 889-901.
- Rodd, J. M., Davis, M. H., & Johnsrude, I. S. (2005). The neural mechanisms of speech comprehension: fMRI studies of semantic ambiguity. *Cerebral Cortex*, *15*, 1261-1269.
- Rodríguez-Fornells, A., Cunillera, T., Mestres-Missé, A., & de Diego Balaguer, R. (2009). Neurophysiological mechanisms involved in language learning in adults. *Philosophical transactions of the Royal Society*, *364*, 3711-35. doi:10.1098/rstb.2009.0130
- Rodríguez-Fornells, A., Rotte, M., Heinze, H.-J., Nössel, T., & Münte, T. F. (2002). Brain potential and functional MRI evidence for how to handle two languages with one brain. *Nature*, *415*(6875), 1026-9. doi:10.1038/4151026a
- Rodríguez-Fornells, A., van der Lugt, A., Rotte, M., Britti, B., Heinze, H.-J., & Münte, T. F. (2005). Second language interferes with word production in fluent bilinguals: brain potential and functional imaging evidence. *Journal of cognitive neuroscience*, *17*(3), 422-433.
- Rogalsky, C., & Hickok, G. (2009). Selective attention to semantic and syntactic features modulates sentence processing networks in anterior temporal cortex. *Cerebral Cortex*, *19*, 786-796.

## S

- Sabsevitz, D. S., Medler, D. A., Seidenberg, M., & Binder, J. R. (2005). Modulation of the semantic system by word imageability. *NeuroImage*, *27*, 188-200.
- Sadaghiani, S., & Kleinschmidt, A. (2013). Functional interactions between intrinsic brain activity and behavior. *NeuroImage*, *80*, 379-86. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.100

- Saidi, L. G., Perlberg, V., Marrelec, G., Péligrini-Issac, M., Benali, H., & Ansaldo, A. -I. (2013). Functional connectivity changes in second language vocabulary learning. *Brain and Language*, *124*, 56-65. doi:10.1016/j.bandl.2012.11.008
- Samson, S., Ehrlé, N., & Baulac, M. (2001). Cerebral substrates for musical temporal processes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *930*, 166-178.
- Sandak, R., Mencl, W. E., Frost, S. J., Rueckl, J. G., Katz, L., Moore, D. L., ... Pugh, K. R. (2004). The neurobiology of adaptive learning in reading: a contrast of different training conditions. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, *4*(1), 67-88.
- Sanes, J. N., & Donoghue, J. P. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 393-415.
- Santos, M. T., & Befi-Lopes, D. M. (2012). Vocabulary, phonological awareness and rapid naming: contributions for spelling and written production. *J Soc Bras Fonoaudiol*, *24*(3), 269-75.
- Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M.-S., ... Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(46), 18035-40.
- Saur, D., Schelter, B., Schnell, S., Kratochvil, D., Küpper, H., Kellmeyer, P., ... Weiller, C. (2010). Combining functional and anatomical connectivity reveals brain networks for auditory language comprehension. *NeuroImage*, *49*, 3187-97.
- Scheeringa, R., Petersson, K. M., Kleinschmidt, A., Jensen, O., & Bastiaansen, M. C. M. (2012). EEG alpha power modulation of fMRI resting-state connectivity. *Brain connectivity*, *2*(5), 254-64.
- Schlaug, G., Altenmüller, E., & Thaut, M. (2010). Music listening and music making in the treatment of neurological disorders and impairments. *Music perception*, *27*(4), 249-250.
- Schlaug, G., Forgeard, M., Zhu, L., Norton, A., Norton, A., & Winner, E. (2009). Training-induced neuroplasticity in young children. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1169*, 205-208.
- Schlaug, G., Jänke, L., Huang, Y., Staiger, J. F., & Steinmetz, H. (1995). Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia*, *33*(8), 1047-1055.
- Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H. E., De Crespigny, A. J., & Wedeen, V. J. (2007). Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, *130*, 630-653.

- Schmidt, R., & Lee, T. (2011). *Motor control and learning: a behavioral emphasis*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H. G., Specht, H. J., Gutschalk, A., & Rupp, A. (2002). Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nature Neuroscience*, 5(7), 688-694.
- Schulze, K., Vargha-Khadem, F., & Mishkin, M. (2012). Test of a motor theory of long-term auditory memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(18), 7121-5.
- Scott, S. K. (2005). Auditory processing - speech, space and auditory objects. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 1-5.
- Scott, S. K., & Johnsrude, I. S. (2003). The neuroanatomical and functional organization of speech perception. *Trends in Neurosciences*, 26(2), 100-107.
- Scott, S. K., & Wise, R. J. S. (2004). The functional neuroanatomy of prelexical processing in speech perception. *Cognition*, 92, 13-45.
- Shehzad, Z., Kelly, A. M. C., Reiss, P. T., Gee, D. G., Gotimer, K., Uddin, L. Q., ... Milham, M. P. (2009). The resting brain: unconstrained yet reliable. *Cerebral Cortex*, 19, 2209-2229.
- Sluming, V., Barrick, T., Howard, M., Cezayirli, E., Mayes, A., & Roberts, N. (2002). Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *NeuroImage*, 17, 1613-1622.
- Smith, K. R., Hsieh, I.-H., Saberi, K., & Hickok, G. (2010). Auditory spatial and object processing in the human planum temporale: no evidence for selectivity. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(4), 632-9.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., ... Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 13040-13045.
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of experimental psychology: Human learning and memory*, 6(2), 174-215.
- Snyder, J., & Krumhansl, C. L. (2001). Tapping to Ragtime : cues to pulse finding. *Music Perception*, 18(4), 455-489.
- Sosnik, R., Flash, T., Sterkin, A., Hauptmann, B., & Karni, A. (2014). The activity in the contralateral primary motor cortex, dorsal premotor and supplementary motor

area is modulated by performance gains. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 201.

Steele, C. J., Bailey, J. A., Zatorre, R. J., & Penhune, V. B. (2013). Early musical training and white-matter plasticity in the corpus callosum: evidence for a sensitive period. *The Journal of Neuroscience*, 33(3), 1282-90.

Strait, D. L., & Kraus, N. (2014). Biological impact of auditory expertise across the life span: Musicians as a model of auditory learning. *Hearing Research*, 308, 109-121.

Swinnen, S. P. (2002). Intermanual coordination: from behavioural principles to neural-network interactions. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(5), 350-361.

## T

Taylor, V. A., Daneault, V., Grant, J., Scavone, G., Breton, E., Roffe-Vidal, S., ... Beauregard, M. (2013). Impact of meditation training on the default mode network during a restful state. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8, 4-

Thaut, M. H., McIntosh, G. C., & Rice, R. R. (1997). Rhythmic facilitation of gait training in hemiparetic stroke rehabilitation. *Journal of the Neurological Sciences*, 151(2), 207-212.

Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Valabregue, R., & Catani, M. (2012). Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex*, 48, 82-96.

Tomasello, M., & Akhtar, N. (1995). Two-year-olds use pragmatic cues to differentiate reference to objects and actions. *Cognitive Development*, 10, 201-224.

Torkildsen, J. von K., Friis Hansen, H., Svangstu, J. M., Smith, L., Simonsen, H. G., Moen, I., & Lindgren, M. (2009). Brain dynamics of word familiarization in 20-month-olds: effects of productive vocabulary size. *Brain and Language*, 108, 73-88.

Tyson, B., Lantrip, A. C., & Roth, R. M. (2014). Cerebellar contributions to implicit learning and executive function. *Cognitive Sciences*, 9, 179-217.

## U

- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. En D. J. Ingle, M. A. Goodale, & R. J. W. Mansfield (Eds.), *Analysis of visual behavior* (pp. 549-586). Cambridge, MA: MIT Press.
- Ungerleider, L. G., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *78*, 553-564.
- Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1994). "What" and "where" in the human brain. *Current opinion in neurobiology*, *4*, 157-65.

## V

- Van Heuven, W. J. B., Schriefers, H., Dijkstra, T., & Hagoort, P. (2008). Language conflict in the bilingual brain. *Cerebral Cortex*, *18*, 2706-2716.
- Vandenberghe, R., Nobre, A. C., & Price, C. J. (2002). The response of left temporal cortex to sentences. *Journal of cognitive neuroscience*, *14*(4), 550-560.
- Ventura-campos, N., Sanjuán, A., González, J., Palomar-García, M.-Á., Rodríguez-Pujadas, A., Sebastián-Gallés, N., ... Ávila, C. (2013). Spontaneous brain activity predicts learning ability of foreign sounds. *The Journal of neuroscience*, *33*(22), 9295-9305.
- Veroude, K., Norris, D. G., Shumskaya, E., Gullberg, M., & Indefrey, P. (2010). Functional connectivity between brain regions involved in learning words of a new language. *Brain and Language*, *113*, 21-27.
- Videsott, G., Herrnberger, B., Hoenig, K., Schilly, E., Grothe, J., Wiater, W., ... Kiefer, M. (2010). Speaking in multiple languages: neural correlates of language proficiency in multilingual word production. *Brain and Language*, *113*, 103-112.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., ... Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage*, *30*, 1414-1432.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P.-Y., Jobard, G., Petit, L., Crivello, F., ... Tzourio-Mazoyer, N. (2011). What is right-hemisphere contribution to phonological, lexico-semantic, and sentence processing? Insights from a meta-analysis. *NeuroImage*, *54*, 577-593.
- Vollmann, H., Ragert, P., Conde, V., Villringer, A., Classen, J., Witte, O. W., & Steele, C. J. (2014). Instrument specific use-dependent plasticity shapes the anatomical

properties of the corpus callosum: a comparison between musicians and non-musicians. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 245.

## W

- Wan, C. Y., & Schlaug, G. (2010). Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span. *Neuroscientist*, 16(5), 566-77.
- Waring, R., & Nation, P. (1997). Vocabulary size, text coverage and word lists. In: Schmitt, N., & McCarthy, M., editors. *Vocabulary: description, acquisition and pedagogy*. Cambridge university Press: Cambridge, UK: 1997. p. 6-19
- Warren, J. D., & Griffiths, T. D. (2003). Distinct mechanisms for processing spatial sequences and pitch sequences in the human auditory brain. *Journal of Neuroscience*, 23(13), 5799-5804.
- Warren, J. E., Wise, R. J. S., & Warren, J. D. (2005). Sounds do-able: auditory-motor transformations and the posterior temporal plane. *Trends in Neurosciences*, 28(12), 636-643.
- Waxman, S. R., & Gelman, S. A. (2009). Early word-learning entails reference, not merely associations. *Trends in cognitive sciences*, 13(6), 258-263.
- Wernicke, C. (1874). Boston studies in the philosophy of science. En R. . Cohen & M. . Wartofsky (Eds.), *Boston studies in the philosophy of science*. pp. 34-97.
- Wessinger, C. M., VanMeter, J., Tian, B., Van Lare, J., Pekar, J., & Rauschecker, J. P. (2001). Hierarchical organization of the human auditory cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Journal Cognitive Neuroscience*, 13(1), 1-7.
- Wilshire, C. E., & McCarthy, R. A. (1996). Experimental investigations of an impairment in phonological encoding. *Cognitive Neuropsychology*, 13(7), 1059-1098.
- Wilson, S., Saygin, A., Sereno, M., & Iacoboni, M. (2004). Listening to speech activates motor areas involved in speech production. *Nature neuroscience*, 7(7), 701-2.
- Woo, C.-W., Krishnan, A., & Wager, T. D. (2014). Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses: pitfalls and recommendations. *NeuroImage*, 91, 412-419.

**Y**

- Yakunina, N., Kim, T. S., Tae, W. S., Kim, S. S., & Nam, E. C. (2016). Applicability of the sparse temporal acquisition technique in resting-state brain network analysis. *AJNR Am J Neuroradiolo*, *37*(3), 515-520.
- Yoo, S., Chung, J.-Y., Jeon, H.-A., Lee, K.-M., Kim, Y.-B., & Cho, Z.-H. (2012). Dual routes for verbal repetition: articulation-based and acoustic-phonetic codes for pseudoword and word repetition, respectively. *Brain and language*, *122*, 1-10.
- Yoshida, W., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (2008). Game theory of mind. *PLoS Computational Biology*, *4*(12), e1000254.
- Yousry, T. A., Schmid, U. D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., & Winkler, P. (1997). Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. *Brain*, *120*, 141-157.
- Ystad, M., Eichele, T., Lundervold, A. J., & Lundervold, A. (2010). Subcortical functional connectivity and verbal episodic memory in healthy elderly—a resting state fMRI study. *NeuroImage*, *52*(1), 379-88.
- Yu, C., Ballard, D. H., & Aslin, R. N. (2005). The role of embodied intention in early lexical acquisition. *Cognitive Science*, *29*, 961-1005.

**Z**

- Zaidel, D. W., Zaidel, E., Oxbury, S. M., & Oxbury, J. M. (1995). The Interpretation of Sentence Ambiguity in Patients with Unilateral Focal Brain Surgery. *Brain and language*, *51*(3), 458-468.
- Zatorre, R. J. (2005). Music, the food of neuroscience? *Nature*, *434*, 312-315.
- Zatorre, R. J. (2013). Predispositions and plasticity in music and speech learning: neural correlates and implications. *Science*, *342*, 585-589.
- Zatorre, R. J., Bouffard, M., Ahad, P., & Belin, P. (2002). Where is «where» in the human auditory cortex? *Nature neuroscience*, *5*(9), 905-909.
- Zatorre, R. J., Bouffard, M., & Pascal, B. (2004). Sensitivity to auditory object features in human temporal neocortex. *Journal of Neuroscience*, *24*(14), 3637-3642.
- Zatorre, R. J., Chen, J. L., & Penhune, V. B. (2007). When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production. *Nature reviews. Neuroscience*, *8*, 547-558.

Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2013). Plasticity in Gray and White : neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature neuroscience*, *15*(4), 528-536.

Zou, L., Ding, G., Abutalebi, J., Shu, H., & Peng, D. (2012). Structural plasticity of the left caudate in bimodal bilinguals. *Cortex*, *48*, 1197-1206.