

Uso das Técnicas de Ressonância Magnética Funcional e Eletroencefalografia nos Estudos sobre o Desenvolvimento da Linguagem

Natalia Freitas Rossi

Como citar: ROSSI, N. F. Uso das Técnicas de Ressonância Magnética Funcional e Eletroencefalografia nos Estudos sobre o Desenvolvimento da Linguagem. *In* : GIACHETI, C. M. (org.). **Avaliação da fala e da linguagem** : perspectivas interdisciplinares. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2016. p.109-132. DOI: <https://doi.org/10.36311/2016.978-85-7983-782-1.p109-132>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

USO DAS TÉCNICAS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL E ELETROENCEFALOGRAFIA NOS ESTUDOS SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA LINGUAGEM

Natalia Freitas ROSSI

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem-se assistido a uma explosão de conhecimentos gerada a partir dos estudos do cérebro, vista não mais exclusivamente de modo estático por meio de técnicas estruturais, mas por meio de técnicas que informam sobre o funcionamento cerebral durante a realização de tarefas específicas (e.g., motora, cognitiva ou linguística). Essas técnicas incluem: a Eletroencefalografia (EEG) para análise de Potenciais Relacionados a Eventos; ERP do inglês *Event-Related Potential*, (ERP); a Magnetoencefalografia (MEG); a Ressonância Magnética Funcional (RMF); e a Espectroscopia Funcional no Infra-Vermelho, (fNIRS) do inglês *Functional Near-Infrared Spectroscopy*.

A aplicabilidade dessas técnicas tem proporcionado o refinamento do mapa anátomo-funcional da linguagem e uma melhor compreensão da conectividade estrutural e funcional das áreas envolvidas no processamento da linguagem. Essas técnicas revelam que a linguagem não é tão lateralizada quanto prevista anteriormente, de modo que nem todos os componentes são processados unilateralmente; e as conexões neurais observadas entre regiões corticais e subcorticais que subjazem a linguagem

são, na verdade, mais complexas do que se supunha inicialmente na era em que a anatomia cerebral da linguagem transitava no eixo Wernicke-Broca¹.

Também o uso de técnicas que medem a atividade hemodinâmica e elétrica do cérebro, como a Ressonância Magnética Funcional e a Eletroencefalografia, respectivamente, tem contribuído para uma melhor compreensão de como ocorre o processo maturacional associado ao processo de aquisição e desenvolvimento da linguagem, em circunstâncias típicas e atípicas do desenvolvimento. No entanto, apesar dos avanços reportados na área do desenvolvimento, ainda é notória a escassez de estudos com amostras de crianças, reflexo de questões técnicas atreladas ao uso dessas técnicas.

Neste capítulo, serão apresentadas informações sobre os princípios técnicos básicos de duas importantes técnicas não invasivas que se tem utilizado no contexto de pesquisa acadêmica para o estudo do desenvolvimento da linguagem; típico e atípico, em colaboração com grupos de pesquisadores brasileiros e internacionais, a saber: as técnicas de Ressonância Magnética Funcional (RMF) e Eletroencefalografia (EEG) – Potencial Relacionado a Evento (*Event-Related Potential, ERP*). As informações que serão aqui apresentadas também têm como objetivo destacar algumas questões práticas a serem consideradas pelo pesquisador que ainda não detém formação no uso dessas técnicas, mas que tem o desejo de conhecê-las e utilizá-las no contexto de investigação sobre o desenvolvimento da linguagem (e suas alterações).

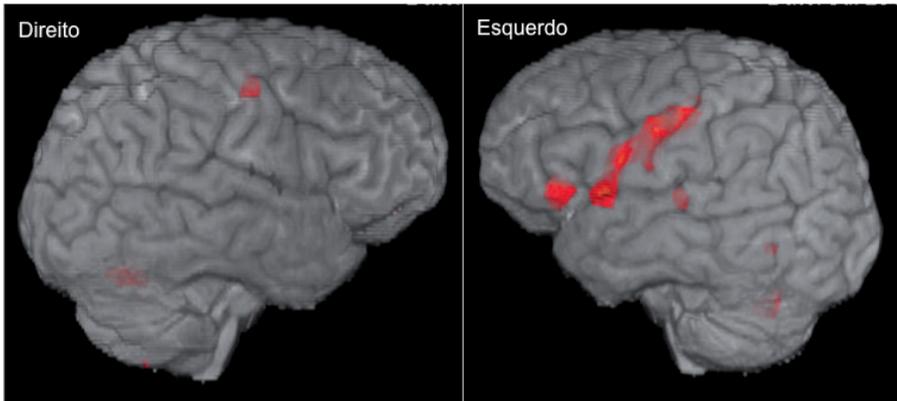
O presente capítulo não tem a pretensão de perscrutar todo o conhecimento produzido e acumulado ao longo dos anos com o uso dessas técnicas em prol da neurociência da linguagem, mas; sim, de destacar avanços reportados na literatura sobre a compreensão das bases neurobiológicas da linguagem alavancados, principalmente, pelos estudos na área do desenvolvimento da linguagem falada.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

A Ressonância Magnética Funcional (RMF) é uma das técnicas de imageamento cerebral mais utilizadas para fins de investigação das bases neurais que subsidiam a linguagem.

Esse advento metodológico está embasado no registro da modificação do fluxo sanguíneo no encéfalo durante a realização de tarefas específicas (motora, cognitiva, linguística), sendo a resposta hemodinâmica a essas tarefas denominada “Efeito Bold”, do inglês *Blood Oxygenation Level Dependent*². Este efeito é observado após a apresentação de um estímulo neural específico, que leva ao aumento na taxa de consumo de oxigênio em relação às áreas cerebrais não ativadas, resultando na redução da desoxi-hemoglobina local e, conseqüentemente, o aumento da homogeneidade do campo magnético local³.

A razão da hemoglobina oxigenada para a hemoglobina desoxigenada é referida como nível de sinal dependente do nível sanguíneo de oxigênio, ou sinal de BOLD. Por princípio, o que se observa é um aumento deste sinal na região cerebral que está sendo recrutada para uma determinada tarefa⁴, como pode ser visto na figura 1.



Fonte: Cortesia Dra. Maria da Graça Morais Martin – Laboratório de Investigação Médica - Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (InRad-HC-FMUSP – LIM44) e Hospital Sírio Libanês. Acervo Pessoal.

Nota: Imagem 3D de estudo de ressonância magnética funcional corregistrado à aquisição volumétrica T1 mostrando áreas de sinal BOLD positivo na tarefa de fluência verbal *covert speech* (sem produção de fala), na qual o sujeito gera mentalmente palavras que comecem com a letra apresentada. Há no estudo apresentado dominância do hemisfério esquerdo, com áreas no giro frontal inferior, pré-central e temporal superior à esquerda, e apenas no pré-central à direita, além de áreas cerebelares.

Figura 1 – Funcionamento cerebral durante a execução de tarefa de fluência verbal (sem produção de fala).

Uma das principais contribuições no uso da técnica de RMF para os estudos na área da cognição e da linguagem é a ótima resolução espacial que essa técnica dispõe, permitindo o acesso à localização de regiões cerebrais ativadas no momento da execução de uma tarefa específica e, assim, a sua relação com o paradigma testado. A resolução espacial está atrelada às especificações técnicas do aparelho, como o número de Teslas que ele possui (e.g., 3.0T) – relacionado com a força do campo magnético gerado pelo aparelho – e parâmetros de aquisição que influenciam na detecção do sinal BOLD. O sinal gerado pela ativação neural, mais propriamente pela resposta hemodinâmica, é detectado após quatro ou cinco segundos ao final do estímulo⁵.

A princípio, os estudos nesta área voltaram-se para a identificação de especificidades funcionais de áreas, o que é denominada nos estudos como região de interesse (*Region of Interest, ROI*). No entanto, com os avanços obtidos por meio de paradigmas de linguagem e com a identificação de sobreposição de áreas relacionadas com uma tarefa específica, passou-se também a conceber a noção de redes neurais de funcionamento da linguagem por meio dos estudos de conectividade⁶.

A técnica de RMF oferece uma baixa resolução temporal, em comparação com a técnica de EEG, uma vez que a resposta hemodinâmica é detectada em segundos e o sinal eletrofisiológico, na fração de milissegundos. Nessa direção, a aplicação simultânea das técnicas de RMF e EEG tem sido um importante método para aliar os benefícios de ambas as técnicas, provendo dados mais robustos para discutir questões relacionadas ao cérebro em desenvolvimento⁷.

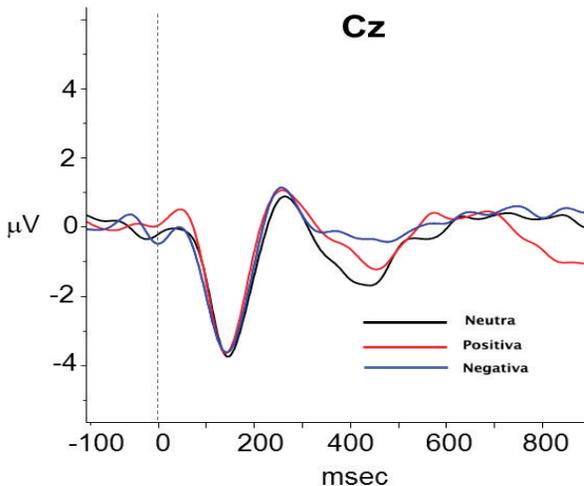
As pesquisas com RMF têm sido conduzidas com diferentes paradigmas, com predomínio de tarefas que não requerem resposta verbal pelas mesmas limitações impostas ao uso da técnica de EEG, que são os artefatos gerados por grandes demandas motoras, como a produção da fala.

TÉCNICA DE ELETOENCEFALOGRAFIA (EEG) – POTENCIAL RELACIONADO A EVENTO

A técnica de Eletroencefalografia tem sido amplamente utilizada como recurso para medir a atividade elétrica cerebral. Em 1980, Kutas e Hillyard⁸ descreveram um fenômeno eletrofisiológico denominado efeito

N400 (deflexão negativa com pico em torno de 400 milissegundos, após da apresentação de uma palavra semanticamente incongruente), que representava o potencial elétrico gerado pelo cérebro como resposta a um estímulo externo (sensorial, motor, cognitivo, linguístico) denominado Potencial Relacionado a Evento (*Event-Related Potential*, ERP).

O ERP é uma sequência de ondas com picos positivos e negativos que ocorrem numa janela temporal representada em milissegundos, logo após a finalização de um evento de interesse (e.g., palavra, imagem). O símbolo “P” é utilizado para informar picos com polaridade positiva e o símbolo “N”, para picos com polaridade negativa, sendo o valor associado a esses símbolos (e.g., N400) correspondente ao tempo em milissegundos em que ocorreu pico máximo de amplitude, após a apresentação do evento de interesse^{4,9}, como ilustrado na figura 2.



Fonte: Cortesia Dra. Ana Pinheiro – Laboratório de Neuropsicofisiologia, Universidade do Minho, Portugal. Acervo Pessoal.

Nota: ERPs eliciados após a apresentação de palavra neutra (e.g., lápis), palavra positiva (e.g., feliz) e palavra negativa (e.g., ódio). Observa-se pico negativo em 400ms (N400) com diferenças na amplitude dos ERPs eliciados a partir da palavra neutra (linha preta), da palavra positiva (linha vermelha) e da palavra negativa (linha azul)..

Figura 2 – Efeito N400 para palavras com representação semântica emocional.

Os ERPs representam uma média do sinal eletrofisiológico extraída a partir de um grande número de ensaios repetidos ao longo do experimento; e o que se observa enquanto fenômeno elétrico é o aumento do potencial evocado, relacionado com o início do evento, seguido por uma diminuição com o final do evento com configuração em forma de onda¹⁰. Essa resposta é captada pelos canais (eletrodos) distribuídos em forma de rede (fixados na touca) sobre o escalpo (couro cabeludo).

As toucas apresentam variações quanto ao número de eletrodos disponíveis para o registro eletrofisiológico, o que deve ser compatível com o número de canais disponíveis no amplificador de sinais do EEG e que deve estar conectado à touca e ao computador que receberá os sinais elétricos coletados. Atualmente, os estudos com ERPs na área da linguagem têm sido conduzidos com equipamentos que variam entre 64 e 128 canais, sendo também encontrados estudos com EEG de alta densidade, que dispõem de 256 eletrodos.

A quantidade de eletrodos disponíveis para tal registro tem implicações importantes na interpretação dos achados, pela possibilidade de uma maior cobertura da superfície craniana e, assim, da atividade elétrica cerebral pelos diferentes grupos neurais ao longo de todo o cérebro. Assim, também é possível uma maior precisão nas informações sobre a localização da área cerebral que está sendo recrutada, a partir da disposição espacial do eletrodos¹¹. Muito embora esse não seja o principal objetivo da técnica de EEG, que apresenta baixa resolução espacial em relação a outras técnicas não invasivas como a RMF.

Um das principais contribuições no uso da técnica de EEG para os estudos na área da linguagem é a ótima resolução temporal que essa técnica propõe, a considerar que os eventos cognitivos e linguísticos são processados rapidamente pelo cérebro, em frações de milésimos de segundos¹². Esse processamento é analisado a partir dos parâmetros de: amplitude, latência e distribuição topográfica dos eletrodos no escalpo¹³.

A respeito dos estudos com EEG, tradicionalmente, os pesquisadores têm focado alguns componentes eletrofisiológicos já conhecidos pela sua relação com o processamento neural da linguagem, dentre eles os ERPs: o *Mismatch Negativity* (MMN), o N400 e o P600. O estudo des-

ses componentes tem sido conduzido adotando-se paradigmas específicos bem estabelecidos, como: o paradigma *oddball* para o MMN; paradigmas semânticos, como o paradigma de *priming* para estudos no nível da palavra; paradigma de violação semântica em frases e no discurso para o N400; e paradigmas com violação de estrutura sintática para o P600¹⁴⁻¹⁵.

DESAFIOS COMUNS ÀS TÉCNICAS DE RMF E EEG: CONSTRUÇÃO DE PARADIGMAS, COLETA, ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS

CONSTRUÇÃO DE PARADIGMAS

O pesquisador que almeja utilizar técnicas eletrofisiológicas e de neuroimagem funcional voltadas à investigação de habilidades complexas, como a cognição e a linguagem, tem um longo caminho a percorrer. Esse caminho frequentemente tem sido trilhado com a colaboração de pesquisadores de diferentes áreas, o que é premissa da Neurociências.

Engana-se quem pensa que para realizar um estudo com técnicas como a RMF e o EEG, na área da linguagem, basta um equipamento de última geração, com excelente resolução, seja temporal ou espacial. Antes de tudo, é preciso ter um paradigma muito bem delineado, a fim de evitar correlações equivocadas entre o processo cognitivo ou linguístico que está sendo posto como evento de interesse e os respectivos padrões eletrofisiológicos ou de ativação cerebral que venham a ser encontrados.

Salvo problemas técnicos que possam ocorrer com o equipamento no momento da coleta, gerando a perda de dados, ou com problemas relacionados com o participante, principalmente crianças e indivíduos com problemas comportamentais (e.g., recusa em participar, agitação, cansaço), pode-se dizer que a coleta de dados é a parte mais fácil de um estudo com EEG ou RMF, sendo as fases de construção da tarefa, de análise e interpretação dos dados as mais difíceis.

O paradigma representa o conjunto de tarefas cognitivas e de linguagem que será utilizado durante a realização do exame e é considerado parte fundamental do estudo. Nos estudos com RMF, o desenho de paradigma mais utilizado é o paradigma em bloco, ou seja, quando há alternância entre a realização de uma tarefa (e.g. permanecer com a mão

levantada durante 30 segundos) e um momento de repouso (permanecer em repouso pelos mesmos 30 segundos)¹⁶.

A construção de um paradigma deve levar em conta vários aspectos, dentre eles: a pergunta de pesquisa que fundamenta a proposição do estudo; se a técnica selecionada é aplicável ao estudo proposto; a formulação de uma hipótese que deve estar preferencialmente pautada numa base neuroanatômica, que subsidiará o esquema de apresentação da tarefa; e também os parâmetros de aquisição de imagens. Para isso, é válido o conhecimento anterior que se tem sobre padrões de funcionamento típico, na ausência de patologias⁵.

Já os paradigmas utilizados em estudos com EEG não diferem muito dos paradigmas com RMF, no que diz respeito aos princípios mais gerais e que atendem ao delineamento de qualquer outro estudo científico (e.g., pergunta de pesquisa, hipóteses). No entanto, uma importante limitação a ser destacada, comum a ambas as técnicas, é a restrição quanto ao uso de tarefas que requerem uma demanda motora contínua, uma vez que tal demanda gera artefatos que prejudicam o processamento e a análise dos dados. Por essa razão, registram-se poucos estudos que utilizam a produção da linguagem falada.

A recomendação para a aplicação de um paradigma num grupo clínico é que o mesmo tenha sido amplamente aplicado em grupos típicos a fim de verificar possíveis falhas na replicação de dados que possam levar a erros na interpretação dos dados, ocasionados por falhas metodológicas do estudo. Quanto mais se sabe sobre o ERP típico e os parâmetros correspondentes a um paradigma em particular, mais robustas serão as conclusões sobre o evento estudado a partir de um grupo clínico específico¹⁴. O mesmo pode ser dito para os estudos de RMF, em relação às áreas de ativação para um paradigma específico.

COLETA

Imagine-se deitado dentro de um tubo de 60 cm de largura por 120 cm de comprimento, exposto a um ruído de 120dB (com vibração mecânica), tentando manter-se imóvel (ou o mais contido possível), sendo solicitado a você executar uma tarefa cognitiva. Este é o cenário que os voluntários em estudos com RMF experimentam⁵.

Assim, se estudar a linguagem e todas as suas variáveis atreladas ao contexto de desenvolvimento já é um grande desafio, associar isso tudo ao uso de técnicas eletrofisiológicas e de neuroimagem funcional pode representar um desafio ainda maior.

Essas técnicas, apesar de terem a seu favor o fato de não serem invasivas, apresentam fatores que podem ser estressantes a qualquer indivíduo, principalmente quando a população estudada for composta por crianças muito pequenas e/ou indivíduos com problemas comportamentais associados (e.g., casos com deficiência intelectual e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade). Esses indivíduos frequentemente apresentam dificuldade para permanecer colaborativos por longo período de tempo ou, até mesmo, pode ser necessário interromper a coleta de dados, mediante movimentação excessiva, reações de ansiedade extrema, medo, dentre outros.

Alguns fatores podem interferir na aquisição de dados com RMF e/ou EEG:

- Tempo de preparação para a coleta: estudos com EEG podem apresentar tempo maior de preparação, em relação aos estudos com RMF (exceto nos estudos com técnica simultânea com EEG e RMF), por requererem a colocação da touca e ajustes de impedância antes da realização do exame. O tempo torna-se ainda maior quando utilizado o sistema de touca com eletrodos, que requer o uso de gel abrasivo ao invés de solução salina como condutor do sinal elétrico. Um recurso frequentemente utilizado para minimizar os efeitos do tempo de preparação para coleta com EEG em crianças é a veiculação de filmes para que elas assistam durante a preparação. Essa estratégia também pode ser utilizada durante a aquisição de imagens estrutural, anterior à realização da aquisição funcional nos estudos com RMF.
- Tempo de duração do exame: varia a depender do protocolo proposto. Estudos com mais de um paradigma a ser testado (e.g. paradigma semântico e sintático) frequentemente são mais demorados. Em estudos com RMF, recomenda-se que cada tarefa não ultrapasse 12 minutos e que o tempo total de coleta (dados estruturais e funcionais) não seja superior a 40 minutos⁵. Um mesmo paradigma apresenta tempo de duração superior quando testado por meio da técnica de EEG em rela-

ção ao seu uso com a técnica de RMF, exceto quando utilizado em estudos simultâneos de EEG e RMF. Isso se deve ao fato de que a técnica de EEG requer maior número de repetição de estímulos por condição testada, em função da maior susceptibilidade à perda de dados devido a artefatos de movimentos oculares ou corporais durante o exame. Frequentemente, é previsto o uso de 40 estímulos por condição, de modo que, se houver duas condições para fins de contraste do evento (e.g., frase coerente e frase incoerente), serão necessários 80 estímulos no total, 40 de cada condição⁹.

- Desconfortos durante o exame: sensação de calor gerada pela permanência da touca na cabeça (EEG), principalmente para toucas de tecido (modelos mais comuns). A touca com sistema de rede diminui o desconforto térmico, mas também pode gerar desconforto causado pela sensação de umidade no escalpo em decorrência da solução salina. O uso de recursos de contenção para posicionamento e restrição de movimentos da cabeça dentro da máquina de ressonância e barulho gerado pela aquisição de imagens (RMF) também podem gerar desconforto durante a coleta de dados.
- Aplicação de protocolo clínico anterior ao exame: estudos com RMF e EEG frequentemente utilizam protocolos clínicos, chamados de dados comportamentais. Esses protocolos incluem a aplicação de questionários, inventários e testes padronizados para obter dados que complementem o estudo, seja para fins de caracterização da amostra como para fins de correlação com os achados eletrofisiológicos e/ou de neuroimagem funcional. A aplicação de protocolos longos, anterior à realização do exame, pode influenciar no desempenho do participante nas tarefas previstas pelo protocolo de RMF ou de EEG. Isso porque se aumenta o risco de o participante realizar o exame já muito cansado e desatento, influenciando na acurácia das respostas comportamentais (erros e acertos no teste) e, conseqüentemente, na qualidade dos padrões de ativações observados. Lembrando também que ambas as técnicas, RMF e EEG, ainda devem prever um tempo destinado para o treinamento da tarefa que será realizada anteriormente à coleta de dados.

ANÁLISE

Uma das grandes decepções constatadas por quem se interessa nos estudos sobre o funcionamento cerebral – ainda não familiarizado no assunto – é o fato de que não é possível estabelecer, de imediato (no momento da coleta), uma relação direta entre os componentes eletrofisiológicos ou regiões de ativação cortical e o paradigma que está sendo estudado.

As imagens coloridas geradas pelos mapas de ativação cerebral, sobrepondo regiões do cérebro durante a execução de uma tarefa específica, bem como as diferenças de amplitude encontradas para os componentes eletrofisiológicos, representados por curvas em gráficos, resultam de várias etapas de processamento e análise dos dados. Essas etapas incluem o pré-processamento dos dados seguido pelo processamento de sinais (bioelétricos ou hemodinâmicos) e análises estatísticas.

Tais etapas são necessárias tanto nos estudos com RMF e EEG e são realizadas por meio de análises em softwares específicos, requerendo por parte do pesquisador o conhecimento e domínio técnico para exportação dos dados e manuseio dos comandos de análise.

Há softwares comercializados que estabelecem uma interface específica com o tipo de arquivo gerado, frequentemente adquirido com o equipamento, e há também outros softwares que poderão ser utilizados, requerendo neste caso a conversão dos arquivos para fins de compatibilização.

De forma muito simplificada, pode-se dizer que a etapa de pré-processamento de dados hemodinâmicos (RMF) ou eletrofisiológicos (EEG) tem como função promover a melhoria dos dados que serão analisados a posteriori (fase de processamento), excluindo-se informações que não estão relacionadas com o evento que está sendo estudado (tarefa de linguagem). Nesta fase, são realizadas correções de artefatos, gerados por atividade motora, e filtragem dos dados para melhora da resolução.

O processamento de dados é destinado à análise dos registros eletrofisiológicos ou da imagem funcional. Esses dados são analisados por meio de métodos estatísticos que têm como princípio calcular a probabilidade de uma área cerebral específica estar relacionada com o paradigma investigado, no caso dos estudos com RMF; no caso dos estudos com EEG, tais métodos são utilizados para extrair as médias dos ERPs do com-

ponente eletrofisiológico de interesse (e.g., N400) e que, assim, informam os correlatos neurais da linguagem

CORRELATOS NEURAI DA LINGUAGEM

Compreender as mudanças no funcionamento cerebral em circunstâncias típicas e atípicas do desenvolvimento à luz da linguagem tem implicações significativas sobre as teorias de desenvolvimento e de como a linguagem é representada no cérebro ao longo da trajetória maturacional. No entanto os estudos nessa área ainda são escassos, principalmente em circunstâncias típicas do desenvolvimento.

Conseqüentemente, o modelo de processamento neural da linguagem vem sendo construído ao longo das décadas a partir do modelo adulto e das circunstâncias atípicas do desenvolvimento da linguagem¹⁷⁻¹⁸. Neste contexto, as dificuldades cognitivas e linguísticas que constituem parte do quadro de manifestação de diferentes Transtornos do Neurodesenvolvimento têm subsidiado grande parte dos achados que adentram a relação genética-cérebro-linguagem e promovido constante debate sobre as teorias concernentes ao desenvolvimento da linguagem.

No cerne dessa discussão está a visão de modularidade da arquitetura cerebral, utilizada para explicar questões ligadas ao desenvolvimento da linguagem e de habilidades cognitivas que subsidiam a linguagem. Essa visão tem sido questionada sob a justificativa que a modularidade cerebral vai sendo construída ao longo do desenvolvimento como um processo natural que decorre da interação gene-cérebro-ambiente, possível pela existência de uma predisposição genética para que ocorra a especialização hemisférica ao longo do percurso do desenvolvimento cognitivo, linguístico e de maturação cerebral¹⁹.

Essa predisposição para áreas de processamento neural da linguagem tem sido mostrada em estudos com RMF e EEG. A trajetória maturacional vista por meio dos estudos com EEG mostra que crianças apresentam uma distribuição topográfica dos sinais elétricos, menos localizada e lateralizada e com aumento na latência dos componentes eletrofisiológicos. Esse padrão passa a ser modificado na medida em que as regras que organizam os sistemas fonológico, semântico e sintático, bem como discursivas,

vão sendo automatizadas pela criança, e os padrões eletrofisiológicos passam a ser mais focais e lateralizados à esquerda. Em meio a esse processo, a especialização cortical para processos fonológicos se estabelece logo nos primeiros meses de vida, enquanto os processos semânticos e sintáticos ocorrem mais tarde, respectivamente, por volta de 12 e 30 meses¹⁷.

Esse mesmo padrão de funcionamento, difuso e pouco lateralizado à esquerda, também tem sido reportado nos estudos com crianças, a partir da técnica de RMF. Nos primeiros anos de vida, o cérebro apresenta padrões de ativação mais difusos e bilaterais, que passam a ser, posteriormente, mais focais e lateralizados, sendo o processo de lateralização da linguagem concluído por volta dos cinco anos de idade²⁰.

Apesar dessa ativação cortical ainda pouco lateralizada em relação ao padrão apresentado por crianças mais velhas e adultos, recém-nascidos com poucos dias de vida já apresentam ativação de áreas especializadas no processamento da linguagem como o córtex frontal inferior e o córtex temporal esquerdo quando apresentado estímulo com fala natural. Também os feixes de substância branca, conectando o córtex temporal e pré-motor, já estão presentes, exceto a conexão pelo fascículo longitudinal superior, que conecta o giro frontal inferior (área de Broca) com o córtex temporal que se estabelece ao logo do processo maturacional²¹.

Ao longo dos anos, a compilação de dados, produto dos estudos com técnicas não invasivas para o estudo do funcionamento cerebral (incluindo a técnica de RMF e EEG), com vistas às bases neurais do processamento da linguagem, tem permitido a construção dos mapas de processamento da linguagem pelos seus componentes.

O uso de modelos cognitivos e psicolinguísticos tem servido de aporte para o delineamento metodológico de estudos que utilizam técnicas não invasivas para investigação do funcionamento cerebral, na busca pelos correlatos neurais que subsidiam habilidades cognitivas e linguísticas e, assim, conferindo importantes avanços na neurociência da linguagem.

A seguir, será realizada uma breve consideração sobre os correlatos neurais da linguagem, visto pelos seus componentes.

PROCESSOS FONOLÓGICOS

Um dos aspectos que mais tem sido investigado no contexto de desenvolvimento da linguagem com o uso das técnicas de RMF e de EEG é a resposta neural apresentada por crianças logo nos primeiros dias e meses de vida para sons verbais e não verbais. A capacidade de perceber e discriminar sons é imprescindível para a aquisição da linguagem falada.

A percepção auditiva corresponde ao estágio inicial para a compreensão da linguagem falada. Inicialmente, o cérebro da criança apresenta capacidade para aprender sons que não são pertinentes à língua materna. Essa capacidade diminui consideravelmente ao final do primeiro ano de vida, quando a percepção e a discriminação de sons da fala passam a ser prioritariamente voltadas às peculiaridades da língua materna²².

Essa programação biológica para o processamento acústico dos sons da fala tem sido respaldada pelos estudos funcionais, como a técnica de RMF, que mostram que aos três meses de idade já é possível observar a ativação de estruturas nomeadamente reconhecidas pela sua participação na percepção da fala, como os giros temporal e angular, evidenciando uma assimetria funcional precoce para a percepção da linguagem falada²³.

Já nos estudos com a técnica de EEG, o componente Mismatch Negativity (MMN) tem sido amplamente investigado por pesquisadores interessados em compreender como ocorre o desenvolvimento do sistema de percepção da fala.

O MMN é uma deflexão negativa com distribuição topográfica frontocentral, que ocorre entre 100-250 milissegundos após a apresentação de um estímulo que tem como condição a violação de um padrão sequencial pela introdução de outro padrão de estímulo (e.g., ba-ba-ba-ba-**ta**-ba-ba...). Uma peculiaridade observada nos estudos com crianças é que o MMN pode apresentar tanto pico positivo quanto negativo, observando-se também mudanças em função do tipo de contraste sonoro a ser utilizado. Por volta dos seis aos sete meses as crianças conseguem detectar contrastes fonêmicos que pertencem e que não pertencem à língua materna. No entanto, por volta dos 10 e 12 meses, elas passam a detectar apenas contrastes fonêmicos da sua língua¹⁷.

O efeito MMN, descrito primeiramente por Näätänen e colaboradores, em 1992²⁴, é uma modulação na amplitude do MMN, que ocorre como uma resposta eletrofisiológica do cérebro a um paradigma que viola um padrão sequencial de estímulo e que independe da resposta voluntária da pessoa, sendo, portanto, pré-atencional.

O componente MMN tem importante participação em habilidades perceptuais e de discriminação auditiva (verbal e não verbal) e, portanto, relacionado com os processos fonológicos⁹. E por não requerer uma resposta consciente, o componente MMN tem sido útil para investigar se o sistema auditivo de indivíduos com dificuldades para apresentar respostas no nível comportamental é capaz de discriminar estímulos de diferentes categorias²⁵.

Esse componente, observado também em paradigmas visuais, apesar de ainda ser pouco conhecido se comparado ao paradigma com estímulo auditivo, é considerado uma resposta automática à predição de erros perceptuais²⁶.

PROCESSAMENTO SEMÂNTICO

O paradigma de fluência semântica (evocação) sem produção de fala (*inner speech*) tem sido o mais utilizado com crianças e adultos para investigação da dominância cerebral relativa à linguagem, com a técnica de RMF. Em crianças, esse paradigma tem possibilitado também investigar o processo de lateralização hemisférica ao longo do desenvolvimento, por meio da evocação de substantivos e verbos.

O padrão de ativação cortical de crianças e adolescentes durante a evocação de verbos, sem produção de fala, é bastante semelhante quanto às áreas recrutadas, incluindo a área de Wernicke, o giro cingulado e o córtex pré-frontal inferior, exceto a área de Broca no hemisfério esquerdo, que tende a ser ativada nos indivíduos mais velhos. Esse dado sugere ser resultado do processo de maturação cortical e também do desenvolvimento do sistema semântico e de outros recursos cognitivos que permitem o acesso mais rápido às palavras durante a realização da tarefa²⁷.

Aos três meses de idade, as crianças já apresentam um padrão de ativação cerebral hierarquizado, semelhante ao do adulto, quando escutam

frases curtas na língua materna. Nota-se, então, uma rápida ativação do giro de Heschl seguida por ativações mais lentas no giro temporal superior e frontal inferior mediante a apresentação de frases curtas na língua materna. As ativações observadas na região frontal inferior (área de Broca) em idade tão precoce, com aumento do sinal de BOLD posteriormente à repetição do estímulo (frases), sugere que essa região também tem importante participação nos processos de memória verbal, de modo que o seu maior recrutamento em tarefas de linguagem em idades posteriores, durante a fase verbal do desenvolvimento, está para além das habilidades de programação motora de movimentos requeridos para a fala²⁸.

Estudo realizado com crianças mais velhas (7 aos 13 anos) mostrou que as diferenças observadas entre elas e adultos jovens (19 anos) em paradigma de nomeação por confrontação visual incluem o aumento da ativação cortical para os adultos jovens, observado em regiões cerebrais conhecidas pela função de automonitoramento de produção da fala (porção posterior do giro temporal superior e operculum parietal), processamento visual de objetos (porção lateral da região temporal posterior e regiões occipitais) e, principalmente, da área dorsolateral do córtex pré-frontal para estímulos mais complexos²⁹.

Assim, verifica-se que muitas das diferenças mais significativas encontradas nos estudos com paradigmas de linguagem com a técnica de RME, observadas no padrão de ativação cerebral de crianças e adultos, estão na intensidade da ativação de uma região específica e no tempo que essa região passa a ser recrutada, mediante a apresentação do estímulo. Tais mudanças refletem o processo de automatização da linguagem, mais consolidado para os adultos, e permitem o acesso mais rápido e direto às representações semânticas

No campo dos estudos neurofisiológicos, o componente N400 tem sido o mais estudado em meio aos processos neurais relacionados ao processamento semântico.

O N400 é uma deflexão negativa com distribuição topográfica centro-parietal, que ocorre entre 200-500 milissegundos (com pico de amplitude em 400 ms) após a apresentação de um estímulo crítico que marca a relação congruente; ou não, entre o verbo e o objeto (e.g., comer-banana;

comer-sapato). O aumento na amplitude do N400 foi associado como uma resposta eletrofisiológica do cérebro mediante o aumento na demanda do processamento semântico, requerido mediante uma situação de violação ou incongruência semântica⁸.

Já se passaram muitos anos desde que o efeito N400 foi descrito por Kutas e Hillyard (1980)⁸. Desde então, esse componente eletrofisiológico tem sido amplamente investigado e reportado em estudos que utilizaram paradigmas de linguagem com palavras (*priming* semântico), com frases (final congruente e incongruente) e com discurso. O efeito N400 tem sido encontrado tanto em paradigmas com estímulos verbais quanto não verbais, por meio de estímulos visuais¹⁴, incluindo condições de violação do conteúdo de sequência de imagens³⁰⁻³¹.

Em termos desenvolvimentais, registra-se uma redução na amplitude do N400 entre 5 e 16 anos, ou seja, o efeito N400 é obtido mais rapidamente pelos indivíduos mais velhos. Essa modulação na amplitude do N400 tende a se estabilizar por volta dos 15 e 16 anos de idade³². Um efeito semelhante ao N400 (N400-like) foi observado em crianças com dois anos de idade, em tarefa de *priming* semântico³³.

Desde que o N400 foi descrito como uma medida eletrofisiológica importante, relacionada com o processamento semântico, vários estudos têm sido conduzidos com diferentes grupos clínicos, a fim de conhecer as semelhanças e diferenças encontradas entre o efeito N400 observado em grupos com e sem alterações cognitivas e de linguagem¹³. Apesar de ainda existir muitas discussões no entorno dos achados que apontam para predições sobre o desenvolvimento da linguagem, a partir do processamento neural, as diferenças encontradas na amplitude do N400 ainda nos primeiros dois anos de vida têm sido consideradas um dos marcadores biológicos de prejuízos no desenvolvimento do sistema semântico, comum nos casos com desenvolvimento atípico de linguagem³⁴.

PROCESSAMENTO SINTÁTICO

O uso de paradigmas sintáticos com a apresentação verbal de frases tem sido amplamente utilizado para a investigação das bases neurais do processamento sintático. No entanto um grande desafio ao pesquisador

que almeje explorar a base neural implicada neste processo é a construção de paradigmas que permitam isolar os processos de ordem estritamente semântica daqueles que são estritamente sintáticos, uma vez que a compreensão ou a construção de uma frase é subsidiada por ambos os processos³⁵.

É sabido que o circuito temporo-frontal tem importante participação no processamento tanto semântico quanto sintático, embora estudos com RMF e EEG tenham mostrado especializações de áreas de componentes eletrofisiológicos a partir do uso de paradigmas com violação semântica e sintática de frases. Os resultados a partir desses estudos mostraram que a porção posterior do giro temporal superior e a porção triangular e orbitária da região frontal inferior estão relacionadas com o processamento semântico, enquanto a porção anterior do giro temporal superior e a porção opercular estão relacionadas com o processamento sintático³⁵⁻³⁶.

A especialização neural observada nas regiões frontal e temporal para o processamento sintático ocorre ao longo dos anos. Por volta dos cinco e seis anos de idade, o circuito neural responsável pelo processamento sintático ainda não está bem estabelecido, o que leva ao recrutamento bilateral do giro frontal inferior, reflexo do gerenciamento cerebral para desempenhar tarefas complexas, como o julgamento de frases com violação sintática³⁷.

Estudos com RMF têm mostrado que a especialização cortical para o processamento sintático ainda não está consolidada até os dez anos de idade. Essa consolidação pela aquisição de novas estruturas e de regras de organização sintática da língua está associada à maturação do circuito fronto-temporal. Esse percurso maturacional segue nos adultos jovens, até que o giro frontal inferior direito não mais seja recrutado e ocorra um significativo aumento na ativação da porção anterior do giro temporal superior esquerdo e da porção opercular do giro frontal esquerdo, padrão este observado em adultos^{36,38}.

Referente aos estudos com EEG, de forma mais expressiva, três componentes eletrofisiológicos têm sido investigados e relacionados com o processamento sintático: o *Early Left Anterior Negativity* (ELAN), o *Left Anterior Negativity* (LAN) e o P600. Estes componentes têm reforçado a premissa da existência de subprocessos neurais envolvidos em diferentes fases do processamento sintático da linguagem¹⁷.

O efeito *Early Left Anterior Negativity* (ELAN) ou Negatividade Anterior Esquerda Precoce é uma deflexão negativa precoce, com pico entre 150 e 250 ms e distribuição topográfica anteriorizada (frontal-temporal). O componente ELAN estaria envolvido numa forma de processamento sintático preliminar, na qual ocorreria a identificação das palavras pela sua categoria gramatical (e.g., verbo, substantivo, dentre outros), desprovido do efeito de contexto da frase e sensível a violações de categoria sintática³⁶, como, por exemplo, no uso seguido de dois verbos principais numa frase: “O cachorro comeu caiu a ração”.

O *Left Anterior Negativity* (LAN) ou Negatividade Anterior Esquerda, com pico entre 300 e 500, tem sido observado após a apresentação de um estímulo com violação morfossintática, gerada a partir da flexão verbal, derivação prefixal ou sufixal³⁹. Por outro lado, tarefas de violação cronológica de sequência de imagens também têm mostrado um aumento de Negatividade Anterior Esquerda (*Left Anterior Negativity*, LAN), sugerindo que este componente pode ter a função de intermediar os processos léxico-semântico e sintático^{31,40}.

Por sua vez, o P600 é uma deflexão positiva com distribuição topográfica centro-parietal, que ocorre entre 500 e 800ms (com pico de amplitude em 600ms) após a apresentação de um estímulo crítico fundamental para o estabelecimento da relação gramatical entre os elementos de uma frase. Um aumento na amplitude do P600, após a apresentação verbal de frases que apresentavam palavras incongruentes com a estrutura sintática da frase, foi primeiramente descrito por⁴¹ quem nomeou esse fenômeno eletrofisiológico de “efeito P600”. Desde então, o P600 tem sido amplamente investigado na tentativa de melhor compreender seu envolvimento no processamento sintático da linguagem.

O P600 tem sido relacionado com processos sintáticos de integração, que são estabelecidos a partir da relação que os elementos gramaticais estabelecem entre si dentro da frase. Esse componente parece estar também associado aos mecanismos de reanálise e reparo da frase, decorrentes do mecanismo de acomodação e sustentação de informações da frase pela memória de trabalho ao iniciar o *parsing* sintático. Assim, o P600 é sensível a manipulações de elementos da frase, que geram rupturas na representação da estrutura canônica da sintaxe da frase, nas relações de

concordância de gênero e número, mas também sensível à influência do contexto semântico que rege a frase³⁵⁻³⁶.

Apesar de ainda não serem muitos, estudos que abordam as mudanças neurofisiológicas do cérebro ao longo do desenvolvimento mostraram que alguns dos componentes eletrofisiológicos relacionados com o processamento sintático ainda não estão presentes na primeira infância.

Antes dos sete anos de idade, o efeito ELAN, que precede o efeito P600, ainda não é observado em tarefa de violação sintática, sugerindo que o efeito ELAN emerge ao longo dos anos, com a automatização de processos sintáticos⁴². Esses processos são consolidados à medida que a criança passa a ter um repertório sobre as regras gramaticais que regem a relação entre palavras numa frase⁴³.

É interessante notar que, mesmo em tarefas que, a princípio, estão mais relacionadas com o processamento sintático, como o julgamento de violações de concordância verbal, crianças com idade entre 10 e 12 anos apresentam um efeito N400 mais proeminente, contrário do que é visto nos adultos, em que se observa o efeito P600. Esse achado sugere que, embora nesta idade as crianças sejam capazes de compreender sentenças de forma semelhante aos adultos, em termos eletrofisiológicos, é ainda bastante diferente o reflexo de um processamento sintático ainda não consolidado na adolescência⁴⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há dúvida de que a evolução tecnológica, com o surgimento de equipamentos que permitem a realização de estudos sobre o funcionamento cerebral de forma não invasiva, trouxe contribuições incomensuráveis para os estudos na área da linguagem. Mas é importante reconhecer que parte das mudanças relacionadas à participação de regiões cerebrais, bem como de componentes eletrofisiológicos específicos numa tarefa de linguagem específica, deve-se à evolução no delineamento dos paradigmas de linguagem, que foram sendo propostos em associação com esses adventos técnicos.

Também não há dúvidas de que os desafios impostos ao pesquisador para o uso dessas técnicas ainda são muitos (e.g., problemas metodológicos, análise e interpretação de dados) e não há outro meio possível para resolvê-los senão pela multidisciplinaridade, condição essa que é o alicerce das neurociências, incluindo a neurociência da linguagem.

Em relação à produção de conhecimento nesta área, pode-se dizer que os resultados reportados até o momento ainda são escassos, se comparados aos estudos com adultos, seja por meio das técnicas de EEG ou de RMF. Esse panorama também é extensivo ao Brasil, porém ainda mais restrito se comparado ao contexto científico internacional. No Brasil, o conhecimento científico e, principalmente, o domínio tecnológico para uso dessas técnicas ainda estão bastante centralizados em algumas universidades do país.

REFERÊNCIAS

1. Poeppel D. The neuroanatomic and neurophysiological infrastructure for speech and language. *Curr Opin Neurobiol.* 2014; 28:142-9. doi: 10.1016/j.conb.2014.07.005.
2. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(24):9868-72.
3. Graça Martin M, Amaro Junior E, Portela LA. Ressonância magnética funcional em epilepsia. *Rev Neurociênc.* 2002; 10(2):99-104.
4. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Neurociência cognitiva: a biologia da mente.* Porto Alegre: Artmed; 2006.
5. Amaro Junior E, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn.* 2006; 60(3):220-32.
6. Fedorenko E, Thompson-Schill SL. Reworking the language network. *Trends Cogn Sci.* 2014; 18(3):120-6. doi: 10.1016/j.tics.2013.12.006.
7. Vanhatalo S, Fransson P. Advanced EEG and MRI measurements to study the functional development of the newborn brain. In: Walker DW. *Prenatal and postnatal determinants of development.* Springer: New York; 2016. p.53-68.
8. Kutas M, Hillyard SA. Event-related brain potentials to semantically inappropriate and surprisingly large words. *Biol Psychol.* 1980; 11(2):99-116. doi:10.1016/0301-0511(80)90046-0.

9. Kaan E. Event-related potentials and language processing: a brief overview. *Lang Ling Compass*. 2007; 1(6):571-91.
10. Kuperberg GR. Electroencephalography, event-related potentials, and magnetoencephalography. In: Doougherty DD, Rauch SL, Resenbaum JF. *Essentials of neuroimaging for clinical practice*. New York: American Psychiatric; 2008. p.117-27.
11. Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L, Seeck M, Michel CM. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol*. 2003; 114(1):63-9. doi:10.1016/S1388-2457(02)00337-1.
12. Karmiloff-Smith A. Neuroimaging of the developing brain: taking “developing” seriously. *Hum Brain Mapp*. 2010; 31(6):934-41. doi: 10.1002/hbm.21074.
13. Kutas M, Federmeier KD. Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annu Rev Psychol*. 2011; 62:621-47. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.131123.
14. Kutas M, Kiang M, Sweeney K. Potentials and paradigms: event-related brain potentials and neuropsychology. In: Faust M, editor. *The handbook of the neuropsychology of language, language processing in the brain: clinical populations*. New York: Wiley-Blackwell; 2012. v.2. p.545-64.
15. Gouvea AC. Current advances in neurolinguistics: the use of electroencephalography (EEG) to study language. *Rev Linguist*. 2015; 7(2):43-51.
16. Mazzola AA. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Rev Bras Fis Med*. 2009; 3(1):117-9.
17. Friederici AD. The neural basis of language development and its impairment. *Neuron*. 2006; 52(6):941-52. doi:10.1016/j.neuron.2006.12.002.
18. Bishop DV. Cerebral asymmetry and language development: cause, correlate, or consequence? *Science*. 2013 Jun 14;340(6138):1230531. doi: 10.1126/science.1230531.
19. Karmiloff-Smith A. *Beyond modularity: a developmental approach to cognitive science*. Cambridge: MIT Press; 1992
20. Holland SK, Vannest J, Mecoli M, Jacola, LM, Tillema, JM, Karunanayaka PR, et al. Functional MRI of language lateralization during development in children. *Int J Audiol*. 2007; 46(9):533-51. doi: 10.1002/ar.23165.
21. Perani D, Saccuman MC, Scifo P, Anwander A, Spada D., Baldoli C, et al. Neural language networks at birth. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108(38):16056-61. doi: 10.1073/pnas.1102991108.
22. Kuhl P, Rivera-Gaxiola M. Neural substrates of language acquisition. *Annu Rev Neurosci*. 2008; 31:511-34. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094321.

23. Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*. 2002; 298(5600):2013-5. doi: 10.1126/science.1077066
24. Näätänen R, Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M. Do event-related potentials reveal the mechanism of the auditory sensory memory in the human brain? *Neurosci Lett*. 1989; 98(2):217-21. doi:10.1016/0304-3940(89)90513-2.
25. Luck SJ. Event-related potentials. In: Cooper H, Camic PM, Long DL, Panter AT, Rindskopf D, Sher KJ, editors. *APA Handbook of research methods in psychology: Volume 1, Foundations, Planning, Measures, and Psychometrics*. Washington: American Psychological Association; 2012. v.1
26. Stefanics G, Kremláček J, Czigler I. Visual mismatch negativity: a predictive coding view. *Front Hum Neurosci*. 2014; 8:666. doi: 10.3389/fnhum.2014.00666.
27. Holland SK, Plante E, Byars AW, Strawsburg RH, Schmithorst VJ, Ball Junior WS. Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task. *Neuroimage*. 2001; 14(4):837-43. doi:10.1006/nimg.2001.0875.
28. Dehaene-Lambertz G, Hertz-Pannier L, Dubois J, Mériaux S, Roche A, Sigman M, et al. Functional organization of perisylvian activation during presentation of sentences in preverbal infants. *Proc Natl Acad Sci*. 2006; 103(38):14240-5. doi: 10.1073/pnas.0606302103.
29. Krishnan S, Leech R, Mercure E, Lloyd-Fox S, Dick F. Convergent and divergent fMRI responses in children and adults to increasing language production demands. *Cereb Cortex*. 2015; 25(10):3261-77. doi:10.1093/cercor/bhu120.
30. West WC, Holcomb PJ. Event-related potentials during discourse-level semantic integration of complex pictures. *Cogn Brain Res*. 2002; 13(3):363-75. doi: 10.1093/cercor/bhu120.
31. Cohn N, Jackendoff R, Holcomb PJ, Kuperberg GR. The grammar of visual narrative: neural evidence for constituent structure in sequential image comprehension. *Neuropsychologia*. 2014; 64C:63-70. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.018.
32. Holcomb PJ, Coffey SA, Neville HJ. Visual and auditory sentence processing: A developmental analysis using event-related brain potentials. *Dev Neuropsychol*. 1992; 8(2/3):203-41.
33. Rämä P, Sirri L, Serres J. Development of lexical-semantic language system: N400 priming effect for spoken words in 18- and 24-month old children. *Brain Lang*. 2013; 125(1):1-10. doi:10.1016/j.bandl.2013.01.009.

34. Kornilov SA, Magnuson JS, Rakhlin N, Landi N, Grigorenko EL. Lexical processing deficits in children with developmental language disorder: an event-related potentials study. *Dev Psychopathol.* 2015; 27(2):459-76. doi:10.1017/S0954579415000097.
35. Grodzinsky Y, Friederici AD. Neuroimaging of syntax and syntactic processing. *Curr Opin Neurobiol.* 2006; 16(2):240-6. doi:10.1016/j.conb.2006.03.007.
36. Friederici AD, Kotz SA. The brain basis of syntactic processes: functional imaging and lesion studies. *Neuroimage.* 2003; 20 Suppl 1:S8-17. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.003.
37. Brauer J, Friederici AD. Functional neural networks of semantic and syntactic processes in the developing brain. *J Cogn Neurosci.* 2007; 19(10):1609-23. doi:10.1162/jocn.2007.19.10.1609.
38. Nuñez SC, Dapretto M, Katzir T, Starr A, Bramen J, Kan E, et al. fMRI of syntactic processing in typically developing children: structural correlates in the inferior frontal gyrus. *Dev Cogn Neurosci.* 2011; 1(3):313-23. doi:10.1016/j.dcn.2011.02.004.
39. Coulson S, King JW, Kutas M. Expect the unexpected: event-related brain response to morphosyntactic violations. *Lang Cogn Process.* 1998; 13(1):21-58. doi:10.1080/016909698386582.
40. Baetens K, Van der Cruyssen L, Vandekerckhove M, Van Overwalle F. ERP correlates of script chronology violations. *Brain Cogn.* 2014; 91:113-22. doi:10.1016/j.bandc.2014.09.005.
41. Osterhout L, Holcomb PJ. Event-related potentials and syntactic anomaly: evidence of anomaly detection during the perception of continuous speech. *Lang Cognit Process.* 1993; 8(4):413-37.
42. Hahne A, Eckstein K, Friederici AD. Brain signatures of syntactic and semantic processes during children's language development. *J Cogn Neurosci.* 2004; 16(7):1302-18. doi:10.1162/0898929041920504.
43. Phillips C, Ehrenhofer L. The role of language processing in language acquisition. *Linguist Appr Bilingual.* 2015; 5(4):409-53. doi:10.1075/lab.5.4.01phi
44. Schneider JM, Abel AD, Ogiela DA, Middleton A, Maguire MJ. Developmental differences in beta and theta power during sentence processing. *Dev Cogn Neurosci.* 2016; 19:19-30. doi:10.1016/j.dcn.2016.01.001.