

Université de Montréal

**Intervention orthophonique et neurobiologie du cerveau :
Apports de la neuroimagerie à la prise en charge de
l'aphasie chronique.**

par
Karine Marcotte

Département des Sciences Biomédicales
Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de docteur en sciences biomédicales

Août 2011

© Karine Marcotte, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée

Intervention orthophonique et neurobiologie du cerveau :
Apports de la neuroimagerie à la prise en charge de l'aphasie
chronique.

présentée par Karine Marcotte, M.O.A.

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Natacha Trudeau, président-rapporteur

Ana Inés Ansaldo, directeur de recherche

Julien Doyon, membre du jury

Jean-François Démonet, examinateur externe

Gonia Jarema Arvanitakis, représentante du doyen

Résumé

L'aphasie est un trouble acquis du langage entraînant des problèmes de communication pouvant toucher la compréhension et/ou l'expression. Lorsque l'aphasie fait suite à un accident vasculaire cérébral, une régression des déficits communicatifs s'observe initialement, mais elle peut demeurer sévère pour certains et est considérée chronique après un an. Par ailleurs, l'aphasie peut aussi être observée dans l'aphasie progressive primaire, une maladie dégénérative affectant uniquement le langage dans les premières années. Un nombre grandissant d'études s'intéressent à l'impact de la thérapie dans l'aphasie chronique et ont démontré des améliorations langagières après plusieurs années. L'hémisphère gauche semble avoir un rôle crucial et est associé à de meilleures améliorations langagières, mais la compréhension des mécanismes de plasticité cérébrale est encore embryonnaire. Or, l'efficacité de la thérapie dans l'aphasie progressive primaire est peu étudiée.

À l'aide de la résonance magnétique fonctionnelle, le but des présentes études consiste à examiner les mécanismes de plasticité cérébrale induits par la thérapie *Semantic Feature Analysis* auprès de dix personnes souffrant d'aphasie chronique et d'une personne souffrant d'aphasie progressive primaire. Les résultats suggèrent que le cerveau peut se réorganiser plusieurs années après une lésion

cérébrale ainsi que dans une maladie dégénérative. Au niveau individuel, une meilleure amélioration langagière est associée au recrutement de l'hémisphère gauche ainsi qu'une concentration des activations. Les analyses de groupe mettent en évidence le recrutement du lobule pariétal inférieur gauche, alors que l'activation du gyrus précentral gauche prédit l'amélioration suite à la thérapie. D'autre part, les analyses de connectivité fonctionnelle ont permis d'identifier pour la première fois le réseau par défaut dans l'aphasie. Suite à la thérapie, l'intégration de ce réseau bien connu est comparable à celle des contrôles et les analyses de corrélation suggèrent que l'intégration du réseau par défaut a une valeur prédictive d'amélioration. Donc, les résultats de ces études appuient l'idée que l'hémisphère gauche a un rôle prépondérant dans la récupération de l'aphasie et fournissent des données probantes sur la neuroplasticité induite par une thérapie spécifique du langage dans l'aphasie. De plus, l'identification d'aires clés et de réseaux guideront de futures recherches afin d'éventuellement maximiser la récupération de l'aphasie et permettre de mieux prédire le pronostic.

Mots clés : aphasie chronique, aphasie progressive primaire, thérapie langagière, plasticité cérébrale, neuroplasticité, imagerie par résonance magnétique, connectivité fonctionnelle, réseau par défaut.

Abstract

Aphasia is an acquired language impairment leading to communication disorders which may affect comprehension and/or expression. When aphasia follows a stroke, major recovery of the communicative deficits is initially observed after the lesion, but for some the aphasia may remain severe and is considered to be chronic after a year. Furthermore aphasia can be observed in primary progressive aphasia, a degenerative disease only affecting language in the early years. The impact of therapy in chronic aphasia is the subject of growing literature in recent years and has shown language improvements after several years of therapy. The left hemisphere seems to have a crucial role and is associated with greater language improvements but our understanding of brain plasticity mechanisms is still lacking. In primary progressive aphasia, few studies have examined therapy effectiveness.

Using functional magnetic resonance imaging, the aim of these studies was to examine therapy-induced brain plasticity mechanisms following Semantic Feature Analysis in ten participants suffering from chronic aphasia and one participant with primary progressive aphasia. The results suggest that brain reorganization is possible several years after injury and in degenerative disease. At the individual level, greater language improvement is associated with the recruitment of the left hemisphere and less activated areas. Group analysis shows the recruitment of left

inferior parietal lobule, whereas the activation of left precentral gyrus predicts improved response to therapy. Functional connectivity analysis allowed for the first time the identification of the default-mode network in aphasia. Following therapy, the integration of this well-known network is comparable to that of the controls and the correlation analysis suggests that the default-mode network integration has a predictive value for improvement. Therefore, the results of these studies support the idea that the left hemisphere has a major role in the recovery of aphasia and provide evidence on therapy-induced neuroplasticity in aphasia. In addition, the identification of key areas and networks will guide future research in order to possibly maximize the recovery of aphasia and to better predict the prognosis.

Keywords : chronic aphasia, primary progressive aphasia, language therapy, brain plasticity, neuroplasticity, functional resonance magnetic imaging, functional connectivity, default-mode network.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xiv
Abbréviations	xx
Texte français.....	xx
Texte anglais.....	xxi
Remerciements.....	xxvi
Chapitre I. Introduction	3
1. L'aphasie	5
1.1. L'aphasie acquise suite à une lésion cérébrale aiguë	5
1.1.1. Tableaux aphasiques.....	7
1.1.2. Facteurs de pronostic.....	11
1.1.3. Mécanismes de récupération	13
1.2. L'aphasie dans les maladies dégénératives	18
2. Anomie	21
2.1. Dénomination	23
2.2. Modèles de production du mot.....	24
2.3. Impact de ces modèles sur la thérapie orthophonique.....	27
3. Thérapie orthophonique	28
3.1. Approches phonologiques	30
3.2. Approches sémantiques.....	31
3.2.1. Thérapie <i>Semantic Feature Analysis</i>	32
3.3. Thérapie orthophonique dans l'aphasie chronique.....	33
3.4. Thérapie orthophonique dans l'APP	36
3.5. Plasticité cérébrale induite par la thérapie	38
4. Techniques de neuroimagerie fonctionnelle.....	40
4.1. Modèle linéaire général.....	43
4.2. Analyses de connectivité	44
5. Études de neuroimagerie fonctionnelle	45
5.1. Modèle linéaire général.....	45
5.1.1. Sujets sains.....	45
5.1.2. Aphasie chronique	54
5.1.3. Aphasie progressive primaire.....	65

5.2. Études de connectivité.....	66
5.2.1. Sujets sains.....	66
5.2.2. Aphasie chronique.....	67
5.2.3. Aphasie progressive primaire.....	70
Chapitre II. Présentation du projet de thèse.....	71
1. Position du problème.....	71
2. Objectifs spécifiques et hypothèses.....	73
3. Méthodologie.....	76
3.1. Approche méthodologique.....	76
3.2. Participants.....	77
3.3. Devis expérimental.....	78
3.4. Thérapie.....	80
3.5. Méthodes d'analyse.....	83
Chapitre III. Articles publié et soumis.....	84
Article I.....	84
Abstract.....	86
Learning Outcomes.....	87
Introduction.....	87
Materials and Methods.....	93
Results.....	96
Discussion.....	103
References.....	112
Article II.....	119
Abstract.....	121
Highlights.....	122
Introduction.....	123
Material and Methods.....	130
Results.....	140
Discussion.....	146
References.....	162
Article III.....	177
Abstract.....	181
Introduction.....	183
Materials and Methods.....	189
Results.....	196
Discussion.....	204
Conclusion.....	214
References.....	216
Chapitre IV. Discussion.....	226
1. Discussion des résultats obtenus dans les études I, II et III.....	226
2. Futures avenues émergeant des données recueillies.....	254
Chapitre V. Conclusion.....	260
Bibliographie.....	262

Annexes	I
Annexe A – Activations détaillées des deux participants de l'article I.....	I
Annexe B – Article expliquant la méthodologie du groupe contrôle (article III).....	V
Annexe C – Curriculum vitae.....	LXV

Liste des tableaux

Chapitre I.

Tableau 1: Synthèse des études de neuroimagerie portant sur la dénomination à voix haute réalisées auprès de participants sains.

Tableau 2: Synthèse des études de neuroimagerie portant sur la dénomination à voix haute réalisées auprès de participants souffrant d'aphasie suite à une thérapie langagière.

Chapitre III.

Article I.

Tableau 1: Clinical and Sociodemographic Parameters of CM and FC.

Article II.

Table 1: Patient characteristics, language evaluations and therapy results.

Table 2: Significant activated areas before SFA therapy for each PWA ($k > 10$, $p < 0,001$).

Table 3: Significant activated areas after SFA therapy for each PWA ($k > 10$, $p < 0,001$).

Article III.

Table 1: Demographics of the patients with aphasia (upper section of the table) and of the control group (lower section).

Table 2: Significant connectivity peaks in healthy elderly controls at the beginning (left panel) and after lexical training (right panel).

Table 3: Significant connectivity peaks in patients with aphasia at the beginning (left panel) and after lexical training (right panel).

Annexe A.

Tableau I: Activations détaillées de CM suite à la thérapie (partie du haut) et avant la thérapie (partie du bas) avec les objets.

Tableau II: Activations détaillées de CM suite à la thérapie (partie du haut) et avant la thérapie (partie du bas) avec les verbes.

Tableau III: Activations détaillées de FC suite à la thérapie (partie du haut) et avant la thérapie (partie du bas) avec les objets.

Tableau IV: Activations détaillées de FC suite à la thérapie (partie du haut) et avant la thérapie (partie du bas) avec les verbes.

Annexe B.

Table 1: Examples of cognates and non-cognates (natural and manufactured items) in French, Spanish and their English translation.

Table 2: Significant activated areas after the early learning phase with cognates and non cognates ($k > 10$, $p < .00001$).

Table 3: Significant activated areas after the consolidation phase with cognates and non cognates ($k > 10$, $p < .00001$).

Table 4: Effect of learning phase: contrast [(Spanish Naming_{T1} – Baba_{T1}) vs. (Spanish Naming_{T2} – Baba_{T2})] masked by [(French Naming_{T1} – Baba_{T1}) vs. (French Naming_{T2} – Baba_{T2})]. ($k > 10$, $p < .005$).

Table 5: Effect of word difficulty at each learning phase. Contrast (Cognate vs. Non-Cognate) and (Non-Cognate vs. Cognate) at T1 and T2. ($k > 10$, $p < .005$).

Table 6: Significant activated areas for the positive correlation between naming and cerebral blood flow at T1 for both cognates and non-cognates ($k > 10$, $p < .005$).

Liste des figures

Chapitre I.

Figure 1 : Adaptation française de la classification de Nancy-Helm Estabrooks et Martin L. Albert (2004) permettant de classer les aphasies selon les critères d'anomie, fluence, compréhension et de répétition.

Figure 2 : Réimpression avec la permission de Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Neurology. Image tirée de l'article M. Grossman, Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Reviews Neurology*, **6**, 88-97, ©2010.

Figure 3 : Représentation simplifiée de la dénomination d'un livre, montrant les étapes perceptuelles multiples ainsi que l'implication de la mémoire lors de la dénomination d'un objet simples, tel que le livre.

Figure 4 : Représentation de la dénomination d'une image (en gris) suivants les modèles discrets. Les flèches ne sont que dans une direction et l'activation phonologique ne se fait qu'après l'activation du système sémantique.

Figure 5 : Représentation de la dénomination du livre suivant le modèle Restricted Interaction Activation proposé par Goldrick et Rapp (2000). L'interaction entre le niveau lexical et le niveau phonologique est représenté par la bidirectionalité des flèches.

Chapitre II.

Figure 6 : Représentation chronologique du design expérimental.

Figure 7 : Adaptation en français du schéma de la thérapie SFA originale telle que décrite par Boyle et Coehlo (1995).

Figure 8 : Représentation de la thérapie SFA modifiée appliquée dans le cadre des trois études de cette thèse.

Figure 9 : Exemple de la thérapie SFA modifiée appliquée dans le cadre des trois articles de cette thèse.

Chapitre III.

Article I.

Figure 1 : Anatomical MRI (T1) of the stroke patient (CM) and of the NFPA patient (FC).

Figure 2 : Number of trained nouns and verbs correctly named in each session by stroke patient (CM).

Figure 3 : Significant BOLD signal increase with trained objects (left panel) and spontaneously named objects prior to therapy (right panel) in CM.

Figure 4 : Significant BOLD signal increase with trained verbs (left panel) and spontaneously named verbs prior to therapy (right panel) in CM.

Figure 5 : Number of trained nouns and verbs correctly named in each session by progressive nonfluent aphasia (PNFA) patient (FC).

Figure 6 : Significant BOLD signal increase with trained objects (left panel) and spontaneously named objects prior to therapy (right panel) in FC.

Figure 7 : Significant BOLD signal increase with trained verbs (left panel) and spontaneously named verbs prior to therapy (right panel) in FC.

Article II.

Figure 1 : Lesion overlay plot representing the lesion size averaged for all participants superimposed on a standard brain template. Color-coding indicates the number of subjects that do share a lesion in a specific brain area.

Figure 2 : Group activations maps (A) and correlational analysis with improvement (B,C), before (left side) and after SFA therapy (right side) ($k > 10$, $p < 0.001$). Color-coding reflects t-values.

Article III.

Figure 1 : Distribution of the lesion areas of all patients with aphasia, on a brain template. Color coding reflects the number of patients (1-9) with lesion overlap.

Figure 2 : Default-mode network identified in healthy elderly controls and patients with aphasia--prior to (top) and after (bottom) language training. Threshold results ($P < 0.005$) are uncorrected and superimposed on an anatomical template in the functional magnetic resonance imaging (fMRI) standard space. Images are shown in neurological convention (i.e. the left side corresponds to the left side of the brain).

Figure 3 : Default-mode network integration in the whole network, within the anterior areas, within the posterior areas, and between the anterior and posterior areas-- for control subjects and patients with aphasia, before and after language training.

Figure 4 : Correlation of default-mode network integration and improvement before and after language training

Chapitre IV.

Figure 10 : Valeurs d'intégration moyenne ainsi que l'écart-type des quatre groupes pour chacun des quatre réseaux obtenus par la méthode NEDICA

Figure 11 : Représentation du réseau langagier avant l'entraînement (volet du haut) et après l'entraînement (volet du bas), chez les sujets contrôles âgés (volet de gauche) et chez les personnes souffrant d'aphasie chronique (volet de droite).

Figure 12: Corrélation entre l'amélioration comportementale et l'intégration avant (en gris) et après la thérapie (en noir).

Figure 13 : Intégration du réseau par défaut dans le réseau langagier, suivi par l'intégration entre les aires de l'hémisphère gauche, de l'hémisphère droit et entre les aires des hémisphères gauche et droit.

Annexe B.

Figure 1 : Overt picture naming task with cognates and non-cognates. Left panel: French L1 naming. Right panel: Spanish L2 naming.

Figure 2 : Mean accuracy (in %) in Spanish word naming, as a function of word type (Baba, French words, Cognates, Non-cognates) and learning phase (Early phase, Consolidation phase).

Figure 3 : Mean number of errors in naming Spanish words at the early learning phase as a function of error type (lexical, phonological, non-responses), and word type (Cognates, Non-cognates).

Figure 4 : Mean response times (in milliseconds) in Spanish word naming as a function of word type (Cognates-Non cognates), and learning phase (Early phase, Consolidation phase).

Figure 5 : Significant BOLD signal increase related to the learning phase. $p < 0.005$, $k > 10$. T1vs.T2 comparison (upper panel) revealed significant increased activation in the right VLPFC (BA 47), the left and middle IFG (BAs 45 and 46), the left DLPFC (BA 9), and ACC (BA 32). T2 vs. T1 comparison (lower panel) revealed significant increased activity in the left premotor cortex (BA 44/6), the right SMA and the right cerebellum. Statistical parametric maps overlaid onto the average T1-weighted anatomy of all subjects ($n = 10$). See Table 4 for abbreviations.

Figure 6 : Significant BOLD signal increases with non-cognates vs. cognates at either learning phase; $p < 0.005$, $k > 10$. Non-cognate vs. cognate comparisons at T1 (upper panel): increased activity in the ATG (BA 38), the right ITG (BA 20), the left ACC (BA 24). Non-cognate vs. cognate comparisons at T2: significant increased activity in the left occipito-temporal cortex (BA 37), the right ITG (BA 20), the ACC bilaterally (BA 32), the right superior and the IFG (BAs 45 and 10), the right precentral gyrus (BA 6), the SMA bilaterally (BA 6), the supramarginal gyrus (BA 40) bilaterally, and the right putamen. Statistical parametric maps overlaid onto the average T1-weighted anatomy of all subjects ($n = 10$). See Table 5 for abbreviations.

Figure 7 : Positive correlations between BOLD signal intensity and correct naming for cognates and non-cognates. $p < 0.005$, $k > 10$. Circled see significant activation in Broca's area (BA 44) during successful cognate naming (left panel). Activations in the posterior cingulate cortex (BA 31, middle panel), and the anterior-medial left fusiform gyrus (BA 37, right panel) were evident during successful non-cognate naming. Scatter plots depict the correlation between the average percent signal change and accuracy during cognate naming (left plot) and non-cognate naming (middle and right plots). Each dot represents data from one subject. The x-axis represents the accuracy rate. The y-axis represents the signal intensity. Only regions showing significant results after the Fisher's r to Z transform are represented.

Abbréviations

Texte français

APP: Aphasie progressive primaire

AVC: Accident vasculaire cérébral

BA: *Brodman Area*; Aire de Brodmann

BOLD: *Blood oxygen level dependant*

CILT: *Constraint induced language therapy*

CRUNCH: *Compensation-related utilization of neural circuits hypothesis*

DCM: *Dynamic causal modeling*

ICA: *Independent component analysis*

IRM: Imagerie par résonance magnétique

IRMf: Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

GTM: Gyrus temporal moyen

HAROLD: *Hemispheric asymmetry reduction in older adults*

HD: Hémisphère droit

HG: Hémisphère gauche

jICA: *Joint Independent component analysis*

LPI: Lobule pariétal inférieur

MEG: Magnétoencéphalographie

MLG: Modèle linéaire général

NEDICA: *Network detection using independant component analysis*

n : Nombre de participants

RIA: *Restricted interaction activation*

SEM: *Structural equation modelling*

SFA: *Semantic feature analysis*

TEP: Tomographie par émission de positrons

Abbréviations

Texte anglais

3D T1-weighted : Three dimensional image created with MRI using the longitudinal relaxation time

3T: 3 Teslas

ACC: Anterior cingulate cortex

AD: Alzheimer's disease

AFFDU: Association Française des Femmes Diplômées des Universités

ANOVA: Analysis of variance

ANT: Anterior

AOS: Apraxia of speech

ATL: Anterior temporal lobe

BA: Broadman Area

BM: Brunner-Munzel

BOLD: Blood oxygen level dependant

CAREC: Comité aviseur pour la recherche clinique

CBU: Cognition and Brain Sciences Unit

CM: Participant ayant subi un accident vasculaire cérébral dans l'article 1

CVA: Cerebrovascular accident

DCM: Dynamic causal modeling

DLPFC: Dorso-lateral prefrontal cortex

DMN: Default mode network

er-fMRI: Event-related functional magnetic resonance imaging

F: Female

F: F-statistic

FC: Participant souffrant d'aphasie progressive primaire non-fluent dans l'article 1

fMRI: Functional magnetic resonance imaging
FOV: Field of view
FRSQ: Fonds de recherche en santé du Québec
GLM: General linear model
HRF: Hemodynamic response function
I: Integration
 I_{ANT} : Integration in the anterior sub-network
 $I_{BETWEEN}$: Integration between the anterior and posterior sub-networks
 I_{DMN} : Integration in the default-mode network
 I_{POST} : Integration in the posterior sub-network
ICA : Independent component analysis
IFG: Inferior frontal gyrus
IOG : Inferior occipital gyrus
IPL : Inferior parietal lobule
ISI : Interstimulus interval
ITG : Inferior temporal gyrus
jICA : Joint independent component analysis
k : Cluster size
L : Left
L1 : Mother tongue ; First language
L2 : Second language
LH : Left hemisphere
LSR : Less successful responders
M : Male
MedFG : Medial frontal gyrus
MEG : Magnetoencephalography
MFG: Middle frontal gyrus

midFG : Middle frontal gyrus

mm : Millimètre

MNI : Montreal Neurological Institute

MOG : Middle occipital gyrus

MRI : Magnetic resonance imaging

ms : Milliseconds

MSR : Most successful responders

MSU: Montreal Neurological Institute space utility

MT-86 : Montréal-Toulouse 86

MTG : Middle temporal gyrus

n : Number

N : Number

NEDICA : Network detection using independant component analysis

p : Significance level

PCC : Posterior cingulate cortex

PCG: Precentral gyrus

PHipG : Parahippocampal gyrus

PNFA : Progressive nonfluent aphasia

PPA : Primary progressive aphasia

PreCG : Precentral gyrus

POST : Posterior

PostCG : Postcentral gyrus

PWA : Patients with aphasia

r : Correlation value

R : Right

RH : Right hemisphere

ROI : Region of interest

RTs : Response times

rTMS : Repetitive transcranial magnetic stimulation

SEM : Structural equation modelling

SFA : Semantic feature analysis

SFG : Superior frontal gyrus

sICA : Spatial independent component analysis

SLP : Speech-language pathologist

SMA : Supplementary motor area

SPL : Superior parietal lobule

SPM : Statistical parametric mapping

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

STG : Superior temporal gyrus

T1: Time 1; Prior to therapy/training

T2: Time 2; After therapy/training

T2*-weighted: MRI using the transversal relaxation time and by considering
magnetic field inhomogeneity

TR: Time to repeat

TE: Time to echo

VL PFC: Ventr o-lateral prefrontal cortex

VOI : Volume of interest

VSLM: Voxel-lesion symptom mapping

x : Left-right coordinate

y : Anterior-posterior coordinate

z : Superior-Inferior coordinate

Z : Z-value

*A tous ces patients qui m'ont inspiré
la persévérance jour après jour.*

Remerciements

En premier lieu, je tiens sincèrement à remercier ma merveilleuse directrice de thèse, Ana Inés Ansaldo, qui a su me permettre de réaliser ce projet de thèse. Ana, dès mon internat en orthophonie, tu as crû en moi et je te remercie de m'avoir encouragée à entreprendre des études doctorales. Par ta patience, ta compréhension, ta passion et ton expertise, tu as fait de moi une personne meilleure, tant sur le plan professionnel que personnel. Merci également pour ton amitié et nos agréables discussions !

Je souhaite aussi remercier du fond du cœur Yves Joannette, qui a toujours été là pour m'appuyer. C'est un grand honneur pour moi d'avoir pu partager de bons moments avec toi. Je tiens aussi spécialement à remercier Habib Bénali, et toute son équipe pour leur chaleureux accueil dans leur laboratoire de Paris ainsi que pour leur rigueur scientifique.

Je m'en voudrais de ne pas mentionner tous les étudiants du laboratoire qui se sont succédés au fil des années et avec qui les échanges de groupe ont été enrichissants. Merci Gaëlle, Daniel, Rochele, Lilian et Ladan. Parmi les autres étudiants rencontrés au Centre, une mention spéciale pour Jean-Sébastien pour tes petites affiches et nos longues discussions sur la vie avec un grand V.

Je veux aussi remercier toutes les orthophonistes de l'IUGM, Brigitte, Mathilde, Michelyne et Suzanne qui ont participé à la réalisation de ce projet. Je voudrais aussi remercier les gens de l'AQPA, mais plus spécialement les participants de mon étude ainsi que leurs familles pour votre dévouement et votre générosité.

Je tiens aussi remercier mes collègues de l'Hôpital Sacré-Cœur, Ana Paula, Anne-Marie, Mauricette et Joannie pour leur patience et leurs encouragements. J'apprécie beaucoup votre lecture attentionnée et vos commentaires, ainsi que ceux de Lisa, dans mon sprint final de rédaction. Un merci tout spécial à ma patronne, Hélène, qui m'a toujours aidée à pouvoir réaliser mes études alors que je travaillais. Je tiens aussi à souligner la compréhension de tous mes amis et amies lorsque je ne pouvais pas aller aux activités en raison du travail !

C'est avec gratitude que je remercie mes parents de m'avoir toujours encouragée à poursuivre de longues études. Sans votre aide, je n'aurais pu réaliser ce rêve. Bien que tout le monde pense que je suis la seule multi-fonction, j'ai de qui tenir !! Je veux aussi souligner les encouragements mais surtout le grand cœur de ma sœur Jacinthe et de mon frère Yan, qui ont toujours été derrière moi. La naïveté et la spontanéité de Justin et Maude-Sophie m'ont aussi donné beaucoup de joie dans les moments les plus difficiles. Je tiens également à remercier Rudy, Marie, et mon grand-père Gilbert qui malgré sa tête dure, me rappelle qu'on peut bien vieillir. A ma belle-famille, merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille.

Je termine avec mon amoureux, mon ami, mon cher Yanick, qui m'a appris que la patience servait parfois et qu'elle peut même nous permettre d'aller plus vite dans certaines occasions. Bien que je me sois lancée seule dans cette grande aventure, tu as bien compris l'importance de ce projet pour moi et tu m'as toujours épaulée, jusque dans la réalisation de tableaux et d'images. Merci d'avoir pris soin de moi depuis ces quatre dernières années et demies, tant dans les beaux moments comme notre mariage que dans les moments moins joyeux.

Chapitre I. Introduction

A l'origine, l'objectif général de cette thèse était de pouvoir répondre à des questions de recherche qui s'appliqueraient en clinique dans les années futures. En effet, la question cruciale du potentiel de récupération est au cœur des préoccupations des clients et de leurs familles ainsi que de bien des cliniciens. Bien que la récupération puisse s'avérer moins grande dans l'aphasie sévère, la pratique clinique permet de constater des améliorations dans la performance langagière de certaines personnes même après plusieurs années d'évolution. Toutefois, il est de moins en moins possible de faire valoir des opinions basées exclusivement sur des observations cliniques lorsqu'il s'agit de prendre des décisions sur la reprise d'une thérapie orthophonique ainsi que sur l'organisation des services de réadaptation. D'ailleurs, l'orthophonie contemporaine se situe de plus en plus dans un cadre de pratique axée sur des données probantes et les dernières années ont pris une tournure franchement neuroscientifique. Cette thèse vise donc à fournir des évidences pour supporter ces observations cliniques en utilisant les nouvelles techniques d'imagerie cérébrale. A l'aide de l'IRMf, l'objectif principal est de voir comment le cerveau peut exprimer son potentiel de réorganisation plusieurs années après l'installation de l'aphasie, de façon à mieux comprendre les mécanismes de plasticité cérébrale associés à la récupération

induite par une thérapie spécifique du langage, plus particulièrement dans le cadre du manque du mot.

Le manuscrit est constitué de cinq chapitres principaux. Tout d'abord, le premier chapitre portera sur l'aphasie et ses différentes variantes. Ensuite, l'anomie sera présentée en lien les différents modèles de production du mot. Ce chapitre inclut aussi les différents types de thérapies orthophoniques visant l'amélioration de l'anomie, et plus particulièrement la thérapie *Semantic Feature Analysis* (SFA ; Ylvisaker et Szekeres, 1985; Boyle et Coelho, 1995) dont la capacité à déclencher la neuroplasticité permettant la récupération de l'aphasie fait l'objet de cette thèse. Ensuite, les mécanismes de récupération de l'aphasie seront abordés. Ce premier chapitre se termine par une introduction aux principes de base de la résonance magnétique fonctionnelle, suivie d'un recensement des études de neuroimagerie fonctionnelle portant sur la question du substrat neurobiologique de la récupération de l'anomie publiées à ce jour. Les contenus présentés dans ce premier chapitre introduisent l'objectif général de cette thèse ainsi que les hypothèses, et la méthodologie qui sont présentés dans le deuxième chapitre. Dans le troisième chapitre, les trois études complétées dans le cadre de mes études doctorales portant sur l'impact d'une thérapie orthophonique intensive sur le substrat neurobiologique seront exposées. La portée scientifique et clinique de ces

résultats ainsi que les nouvelles avenues de recherche seront abordées dans la discussion qui constitue le quatrième chapitre de cette thèse. Finalement, la conclusion de ces travaux sera présentée dans le cinquième et dernier chapitre.

1. L'aphasie

L'aphasie est un trouble acquis du langage qui entraîne des problèmes de communication pouvant toucher la compréhension et/ou l'expression du langage. Elle peut se manifester suite à un accident vasculaire cérébral (AVC), un trauma crânien cérébral ou une tumeur cérébrale, mais elle peut aussi être causée par une maladie dégénérative. Au Québec seulement, on estime à 4 000 le nombre de nouveaux cas de personnes souffrant d'aphasie à chaque année. Dans la prochaine section, une revue des différents types d'aphasie et des facteurs de pronostic de récupération seront présentés.

1.1. L'aphasie acquise suite à une lésion cérébrale aiguë

Une lésion cérébrale aiguë, couramment appelée AVC, entraîne une perte soudaine d'une ou plusieurs fonctions. L'AVC est provoqué par la diminution voire l'arrêt de la circulation sanguine, appelée ischémie, ou par une rupture d'un vaisseau sanguin du cerveau entraînant une hémorragie, majoritairement dans l'hémisphère gauche lorsque l'AVC entraîne des troubles du langage. L'aphasie

est une perte partielle ou totale de la capacité de parler ou de comprendre ce qui est dit. Ce trouble du langage oral peut avoir des répercussions en lecture et en écriture pouvant aller jusqu'à leur perte, appelées respectivement alexie et agraphie. De plus, des difficultés de parole peuvent se greffer aux atteintes langagières; la personne a donc une difficulté au niveau de l'exécution motrice des mots.

La dysarthrie est un des troubles de parole les plus souvent associés à l'aphasie. La dysarthrie regroupe en fait des troubles de la parole résultant d'un dommage au système nerveux central ou périphérique entraînant des modifications du contrôle musculaire sur le mécanisme de la parole (Darley, Aronson et Brown, 1969). Concrètement, la dysarthrie désigne des problèmes dans la coordination orale dus à une paralysie, faiblesse ou incoordination de la musculature de la parole. L'apraxie verbale, aussi connue en anglais sous le nom de '*apraxia of speech*', est aussi un problème neurologique de parole qui résulte quant à lui en une incapacité à programmer des commandes sensori-motrices pour la production volontaire de la parole (Darley, 1969). Comparativement à la dysarthrie, l'apraxie verbale peut être présente sans faiblesse neuromusculaire et en l'absence d'aphasie, dépendamment de l'étendue et de la localisation de la lésion.

L'aphasie peut survenir tant chez les hommes que chez les femmes, et ce, à tout âge. Toutefois, puisque les maladies cardio-vasculaires augmentent avec l'âge, la fréquence de l'aphasie est conséquemment plus grande auprès des personnes âgées. A ce jour, aucune étude portant sur la prévalence de l'aphasie suite à un AVC n'a été publiée au Québec. Toutefois, une telle étude a été réalisée en Ontario durant l'année fiscale 2004-2005 auprès d'un échantillon représentatif de toute la population ontarienne, soit un peu plus de 3000 patients ayant subi un AVC durant cette année (Dickey et coll., 2010). A leur arrivée à l'hôpital, 30% des patients souffrant d'un AVC avaient des symptômes d'aphasie alors qu'à leur congé, 35% en souffraient. En utilisant les résultats au congé, l'incidence de l'aphasie suite à un AVC dans la population (ontarienne) est de 60 sur 100,000 personnes.

1.1.1. Tableaux aphasiques

Huit grands profils d'aphasie ont été identifiés jusqu'à présent. Habituellement, les aphasies sont classées selon le critère de fluence, en référant alors aux aphasies fluentes et non-fluents. Parmi les aphasies fluentes, on retrouve l'aphasie de Wernicke, transcorticale sensorielle, de conduction et anomique, Du côté des aphasies non-fluents, on retrouve l'aphasie de Broca, transcorticale motrice, transcorticale mixte et mixte, aussi appelée globale lorsque le patient ne démontre

pas de volonté de communiquer. Suivant le schéma de Helm-Estabrook et Albert (2004) (Figure 1), on peut rapidement classer tous ces types d'aphasie selon la fluence, la compréhension et la répétition. Or, tel que démontré dans le haut de ce schéma, l'anomie, communément appelée manque du mot, est le seul symptôme invariablement présent dans tous les types d'aphasie.

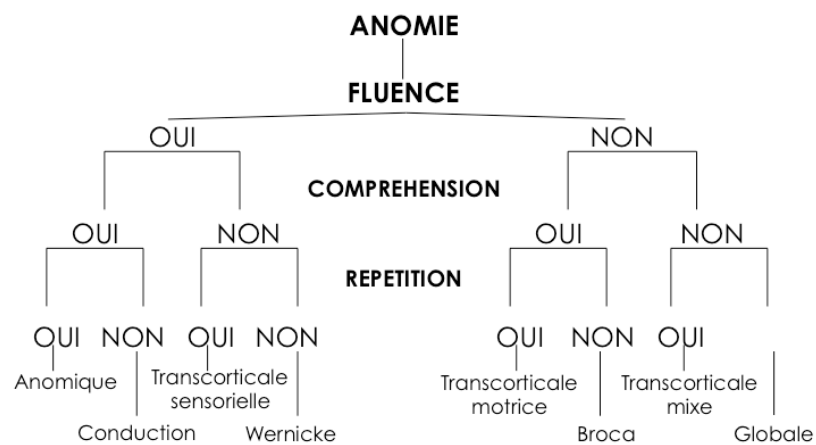


Figure 1 : Adaptation française de la classification de Nancy-Helm Estabrooks et Martin L. Albert (2004) permettant de classer les aphasies selon les critères d'anomie, de fluence, de compréhension et de répétition.

Brièvement, l'*aphasie anomique* est caractérisée par un manque du mot isolé alors que la compréhension et la répétition sont préservées. Il est difficile de localiser neuroanatomiquement ce type d'aphasie qui peut survenir suite à l'atteinte de différentes aires cérébrales. Quant à l'*aphasie de conduction*, elle se manifeste principalement par un discours fluent et des paraphasies phonémiques.

Généralement, le tableau classique présente une répétition perturbée, caractérisée par des conduites d'approche (ex. « *un pa, un ba, un talon* » pour le mot cible *talon*) et une bonne compréhension. Pour ce qui est de la localisation de la lésion, H. et A. Damasio (1980, 1983) ont identifié deux bases anatomiques à ce type d'aphasie : une lésion du faisceau arqué reliant l'aire de Broca à l'aire de Wernicke ainsi qu'une lésion insulaire et du cortex auditif peuvent entraîner une aphasie de conduction. L'*aphasie transcorticale sensorielle* se reconnaît quant à elle par un discours fluent et une répétition préservée, mais aussi par une atteinte importante de la compréhension et la production de nombreuses paraphasies sémantiques et verbales. Une lésion à la jonction temporo-occipitale avec extension jusqu'au thalamus serait responsable de ce type d'aphasie. Finalement, l'*aphasie de Wernicke* est aussi caractérisée par une expression fluente, voire abondante, mais on note la présence d'un trouble de la compréhension et de la répétition. La personne souffrant d'une aphasie de Wernicke produit généralement des paraphasies phonémiques ainsi que des néologismes, c'est-à-dire des mots qui n'existent pas mais qui sont phonologiquement plausibles et pouvant aller jusqu'à la production de jargon. L'aphasie de Wernicke est généralement associée à des lésions du lobe temporal.

Du côté des aphasies non-fluents, l'*aphasie transcorticale motrice* est caractérisée par un manque d'initiative verbale, alors que la répétition et la compréhension sont préservées. Une lésion dans les aires préfrontales, de l'aire motrice supplémentaire ou des noyaux gris centraux dans l'hémisphère gauche peuvent causer cette aphasie. L'*aphasie de Broca*, quant à elle, se manifeste par une expression orale réduite, un agrammatisme, une atteinte de la répétition mais une compréhension relativement préservée. Un trouble arthrique, soit un trouble de la production articulatoire, est souvent associé à l'aphasie de Broca. Cette dernière est généralement associée à une lésion du cortex frontal inférieur gauche. Pour sa part, l'*aphasie transcorticale mixte* se caractérise par un langage essentiellement écholalique, mais une réduction de l'expression orale marquée et des troubles de compréhension importants sont aussi observés. Cette aphasie serait associée à une lésion généralement étendue, touchant des aires antérieures et postérieures, épargnant l'aire de Broca et de Wernicke ainsi que leurs connexions. Enfin, l'*aphasie mixte*, pouvant aussi être appelée *aphasie globale* dans sa forme la plus sévère, se reconnaît par une expression et compréhension orales et écrites très réduites ou nulles. Cette aphasie est associée à une lésion étendue au niveau cortical pouvant toucher plusieurs lobes de l'hémisphère gauche.

1.1.2. Facteurs de pronostic

Une régression des déficits communicatifs s'observe dans tous les cas d'aphasie qui font suite à une lésion aiguë, mais de façon très variable d'un cas à l'autre. Or, le profil de récupération des personnes présentant une aphasie est très varié. Pour plusieurs individus, une récupération importante s'organise rapidement après la lésion, dans les phases communément appelées aiguës et sub-aiguës. Toutefois, pour certaines personnes, la récupération langagière est faible durant cette même période. A cet égard, Robey (1998) et Ferro, Mariano et Madureira (1999) rapportent que 40 % des personnes souffrant d'aphasie récupèrent totalement leurs habiletés langagières au cours de la première année suivant la lésion cérébrale. D'autre part, Pedersen, Jorgensen, Nakayama, Raaschou et Olsen (1995) ont rapporté que six mois après l'atteinte neurologique, la moitié des survivants qui souffraient initialement d'aphasie en souffraient toujours. Quelques années plus tard, Laska, Hellblom, Murray, Kahan et Von Arbin (2001) ont obtenu des résultats similaires. Ainsi, un nombre significatif de personnes peuvent encore présenter une aphasie relativement sévère plus d'un an après la lésion. Or, un an après l'accident vasculaire cérébral, l'aphasie est généralement considérée comme « chronique » et les déficits communicatifs sont considérés comme permanents.

Les mécanismes de récupération de l'aphasie sont complexes et demeurent à ce jour encore méconnus (Lazar, Speizer, Festa, Krakauer et Marshall, 2008). Actuellement, les facteurs de pronostic considérés comme les plus importants sont le degré initial de sévérité de l'aphasie (Pedersen et coll., 1995) et la taille de la lésion cérébrale (Basso, 1992). Cliniquement, l'étendue de la lésion s'avère souvent un facteur déterminant de pronostic pour les neurologues. Le rôle de l'étendue de la lésion a donc été étudié plus spécifiquement et des nuances ont ainsi été apportées. D'après l'étude de Demeurisse et Capon (1987), l'étendue de la lésion et la sévérité de l'aphasie sont significativement liées lorsque la lésion touche à la fois les régions corticales et sous-corticales, alors que l'étendue de la lésion ne peut prédire la sévérité de l'aphasie lorsque la lésion est limitée à des régions corticales (ex. Demeurisse et Capon, 1987; Lazar et coll., 2008; Naeser, Helm-Estabrooks, Haas, Auerbach et Srinivasan, 1987). Ainsi, des lésions plus petites mais impliquant des aires clés du langage entraînent des déficits langagiers plus importants; la localisation des lésions serait donc un meilleur prédicteur de la récupération de l'aphasie (Naeser et Palumbo, 1994). Récemment, Meinzer et ses collaborateurs (2010) ont publié une étude abondant dans ce sens. Les résultats de l'étude ont montré que de plus grands gains obtenus suite à une thérapie étaient associés à de plus petites lésions de l'hippocampe chez des patients souffrant d'une aphasie chronique alors qu'aucune corrélation n'a été obtenue

entre l'amélioration et l'étendue totale de la lésion.

L'influence de facteurs tels que l'âge, la latéralité et le niveau socio-culturel serait minime (Basso, 1992; Connor, Obler, Tocco, Fitzpatrick et Albert, 2001; Pedersen et coll., 1995; Pickersgill et Lincoln, 1983). Plus d'hommes que de femmes souffriraient d'aphasie, mais le sexe n'aurait pas d'influence sur le degré de récupération de l'aphasie (Lendrem et Lincoln, 1985; Sarno, Buonaguro et Levita, 1985). D'autre part, les personnes souffrant d'aphasie plus sévère auraient de meilleures chances de récupérer plus, mais auraient moins de chances de retrouver leur niveau fonctionnel pré-morbide que ceux atteints de formes plus légères (Laska et coll., 2001; Pedersen, 1995). Les personnes présentant une aphasie non-fluente peuvent progresser vers une aphasie fluente, alors que les aphasies fluentes n'évoluent pas vers des types non-fluents.

1.1.3. Mécanismes de récupération

Suite à une lésion cérébrale, deux mécanismes de récupération ont été identifiés, soit la régression du diaschisis et la plasticité cérébrale (Cappa, 2000). Le diaschisis réfère à la diminution, voire la perte, généralement temporaire de fonction dans des aires cérébrales non-lésées, mais qui sont fonctionnellement connectées avec l'aire lésée. En d'autres termes, le diaschisis consiste en

l'inhibition d'une aire non lésée. Ce phénomène serait d'ailleurs proportionnel à la taille de la lésion. Le diaschisis se résorbe généralement rapidement et contribue plus particulièrement à la récupération de l'aphasie dans la phase aiguë et sub-aiguë (Meinzer et coll., 2004). D'ailleurs, à l'aide d'une étude faite en tomographie par émission de positrons (TEP) auprès de patients souffrant d'aphasie légère, la diminution de la désactivation fonctionnelle bihémisphérique due à une régression de la diaschisis était associée à une récupération de la fonction langagière 6 mois après la lésion (Cappa et coll., 1997).

En revanche, la plasticité cérébrale consiste en la modification de l'organisation des réseaux neuronaux. Tout au cours de notre vie, le cerveau possède l'extraordinaire habileté à se modifier en réponse aux demandes environnementales et afin de moduler notre performance, mais cette habileté permet aussi au cerveau de remodeler ses connexions synaptiques (Hebb, 1949) afin de s'adapter aux lésions cérébrales qui peuvent survenir. Contrairement au diaschisis, la plasticité cérébrale semble s'opérer pendant une période encore indéterminée, mais qui peut s'avérer très longue. Deux mécanismes neurobiologiques de plasticité cérébrale entrent en jeu pour soutenir la récupération, soit la réactivation et la réorganisation fonctionnelle. La réactivation fonctionnelle est observée lorsque les réseaux neuronaux redeviennent actifs

après une période d'inactivité fonctionnelle due à la lésion cérébrale. Dans l'aphasie par exemple, la réactivation fonctionnelle s'observe dans des aires de l'hémisphère gauche qui font partie du réseau classique de traitement langagier et qui ont été épargnées (Cappa, 2000; Heiss, Thiel, Kessler et Herholz, 2003). La réorganisation fonctionnelle consiste quant à elle en l'activation de réseaux neuronaux différents de ceux normalement impliqués. La réorganisation peut engager des aires périlésionnelles de l'hémisphère gauche (Karbe, Kessler, Herholz, Fink et Heiss, 1995; Warburton, Price, Swinburn et Wise, 1999) ou recruter des aires homologues de l'hémisphère droit lorsque les aires du réseau classique de l'hémisphère gauche sont atteintes de façon permanente (Crinion et Price, 2005; Musso et coll., 1999; Pizzamiglio, Galati et Committeri, 2001; Rosen et coll., 2000; Sharp, Scott et Wise, 2004; Weiller et coll., 1995).

Bien que l'âge n'ait pas montré d'influence sur le niveau de récupération de l'aphasie, les mécanismes de plasticité cérébrale diffèrent en fonction de l'âge. Afin de contrer le déclin neuronal, des études de neuroimagerie fonctionnelle ont montré que les personnes âgées recrutent les deux hémisphères pour accomplir des tâches qui ne recrutent qu'un seul hémisphère chez des personnes plus jeunes (ex. Cabeza et coll., 1997; Cabeza, 2002; Reuter-Lorenz, 2002). D'ailleurs, Cabeza (2002) a proposé le modèle HAROLD, qui signifie *Hemispheric Asymmetry*

Reductions in Older Adults, pour témoigner de ce phénomène et cette diminution de la latéralisation a été observée dans les aires préfrontales durant des tâches de mémoire épisodique, mémoire sémantique, mémoire de travail, perception et contrôle inhibitoire. Toutefois, ce modèle n'arrive pas à expliquer les résultats de certaines études qui ont rapporté un plus grand recrutement chez les jeunes que chez les personnes âgées. Par exemple, Mattay et coll. (2006) ont étudié l'augmentation de la charge en mémoire de travail auprès d'un groupe de jeunes adultes (moyenne de 29 ans) et d'un groupe d'adultes âgés (moyenne de 59 ans) en utilisant une tâche *n-back*. Brièvement, les tâches de type *n-back* consistent en l'identification d'un stimulus qui correspond à celui donné *n* stimulus plus tôt dans la séquence. Dans les essais avec la charge mnésique la moins élevée, les résultats de Mattay et coll. (2006) ont montré qu'à performance similaire, les personnes âgées recrutaient plus le cortex préfrontal bilatéralement que les jeunes. Toutefois, dans les essais avec une charge plus grande, l'activation était réduite dans ces mêmes régions comparativement aux jeunes adultes qui avaient une performance comportementale supérieure. Des résultats similaires ont aussi été obtenus avec la tâche de mémoire de Sternberg (1966) modifiée. Dans cette tâche modifiée (Schneider-Garces et coll., 2010), les participants doivent mémoriser une séquence plus ou moins longue de lettres en majuscules afin de pouvoir identifier si la lettre minuscule qui est présentée après un court délai faisait

partie de la séquence ou non. A l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle auprès d'un groupe de 12 jeunes adultes (moyenne de 23,8 ans) et d'un groupe de 30 adultes âgés (moyenne de 70,9 ans), Schneider-Garces et coll. (2010) ont montré que lorsque la séquence de lettres était plus longue, les jeunes adultes recrutent plus bilatéralement que lorsque la séquence était plus courte, alors que les personnes âgées présentaient le profil inverse.

Compte tenu de ces nouvelles données, le modèle CRUNCH, signifiant *Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis*, a été proposé Reuter-Lorenz et Cappell (2008) pour tenir compte de la sur- et sous-activation associée au vieillissement. En fait, selon ce modèle, un déclin de l'efficacité neuronale est associée au vieillissement, ce qui se traduit par un plus grand recrutement cortical dans la réalisation de tâches plus simples. Or, lorsque la charge cognitive augmente, les jeunes recrutent plus bilatéralement, ce qui se répercute par une sous-activation corticale associée à une moins bonne performance comportementale chez les personnes âgées. Il s'avère donc primordial de tenir compte de ces changements associés au vieillissement lorsque l'on recrute des groupes contrôles pour comparer leurs résultats avec ceux de personnes souffrant d'aphasie.

1.2. L'aphasie dans les maladies dégénératives

L'aphasie est majoritairement présente dans les cas de lésion aiguë et donc acquise subitement. Toutefois, l'aphasie peut aussi être observée dans le cadre de modifications neurodégénératives dans les lobes fronto-temporaux, comme dans le cas d'aphasie progressive primaire (APP; Mesulam, 2001). Ainsi, l'APP est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte insidieuse et progressive du langage qui évolue généralement vers un mutisme (Kertesz et Munoz, 2002). Originellement décrite en 1892 par Pick, ce n'est que dans les années 1980 que l'intérêt pour l'APP a été renouvelé alors que Mesulam (1982) a rapporté 6 patients ayant présenté une aphasie insidieuse et progressive sur une période de 5 à 11 ans.

Depuis, beaucoup de recherches ont porté sur l'APP. Selon les critères diagnostics, des déficits langagiers sont observés isolément pendant minimalement deux ans, alors que les autres fonctions cognitives sont préservées. A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à la prévalence et l'incidence de l'APP, mais de nombreux cas ont été décrits. Toutefois, Ratnavalli, Brayne, Dawson et Hodges (2002) ont rapporté que les démences frontotemporales, un regroupement de démences qui inclut l'APP, constituaient la deuxième forme de démence la plus fréquente.

Initialement, une distinction a été faite entre les variantes fluentes et non-fluents de l'APP. En 2004, Gorno-Tempini et coll. ont proposé une troisième forme d'APP appelée logopénique. Compte tenu de ces avancées, un groupe d'experts travaillant auprès des personnes souffrant d'APP se sont réunis à trois reprises et de ces discussions ont émané des critères diagnostiques plus clairs ayant pour objectif de faciliter la recherche et la diffusion des résultats (Gorno-Tempini et coll., 2011). Dans la *variante non-fluente* ou agrammatique, l'agrammatisme et l'effort articulatoire sont les critères centraux et au moins une de ces deux manifestations doit être présente (Gorno-Tempini et coll., 2011) pour la diagnostiquer. La forme non-fluente est caractérisée par un déficit progressif de la phonologie et de la syntaxe. Concrètement, dans les premiers stades de la maladie, le profil langagier ressemble à celui observé dans l'aphasie de Broca et évolue graduellement vers une aphasie globale. Pour ce qui est de la *variante fluente* ou sémantique, elle constitue la forme la mieux documentée et la mieux définie jusqu'à présent. L'anomie et les déficits de compréhension des mots isolés sont les deux critères diagnostiques essentiels (Gorno-Tempini et coll., 2011). Les atteintes sémantiques touchent non seulement la modalité expressive, mais les modalités visuelle et auditive. Dans la *variante logopénique*, le manque du mot et les déficits en répétition de phrases constituent les critères diagnostiques (Gorno-Tempini et coll., 2011). La majorité des déficits langagiers de cette forme seraient causés par

l'atteinte de la mémoire phonologique à court terme, ce qui entraîne des atteintes au niveau de la phonologie.

Non seulement les manifestations de ces trois formes d'APP sont différentes, mais elles correspondent aussi à des patrons d'atrophie cérébrale distincts. L'APP non-fluente est associée à une atrophie frontale et insulaire gauche (Gorno-Tempini et coll., 2004; Grossman et coll., 1996). La variante sémantique est généralement reliée à une atrophie des lobes temporaux antérieurs, bilatéralement, mais usuellement plus marquée dans l'hémisphère gauche (Galton et coll., 2001). La forme logopénique est quant à elle associée à une atrophie de la jonction temporo-pariétale gauche (Gorno-Tempini et coll., 2008). La figure 2 est une représentation graphique de la localisation de l'atrophie dans les différentes variantes de l'APP. L'atrophie corticale de la variante non-fluente est représentée en rouge, alors que la variante fluente est en bleu et la variante logopénique en vert.

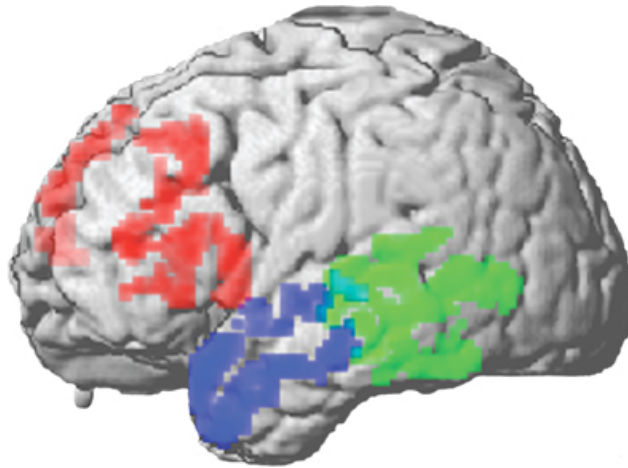


Figure 2 : Réimpression avec la permission de Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Neurology. Image tirée de l'article M. Grossman, Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nature Reviews Neurology*, **6**, 88-97, ©2010.

2. Anomie

L'anomie constitue la seule manifestation commune à toutes les formes d'aphasie et peut s'avérer la seule manifestation de l'aphasie, et ce, tant lorsque l'aphasie est acquise subitement que lorsqu'elle est progressive comme dans l'APP. Lorsqu'elle est acquise subitement, l'anomie demeure très persistante même dans la phase chronique (Goodglass et Wingfield, 1997). Dans tous les cas, l'anomie est une source importante de handicap, car la capacité d'accès au mot est essentielle à la communication fonctionnelle. Elle se définit comme étant une difficulté, pouvant aller jusqu'à l'impossibilité, à produire un mot et s'exprime de différentes façons. Selon les personnes et la nature de l'anomie, celle-ci peut se manifester

par des délais, des hésitations, des circonlocutions (i.e. description de la fonction du mot recherché), l'utilisation de mots vagues, l'absence de réponse ainsi que la production de paraphasies. Les paraphasies, qui sont des transformations de mots, peuvent être de différente nature. Par exemple, les *paraphasies phonémiques* correspondent à l'ajout, l'omission ou la substitution de phonèmes à l'intérieur d'un mot (ex. « balle » pour *barre*). Les *paraphasies verbales* se caractérisent par la production d'un autre mot de la langue mais qui n'est pas relié ni phonémiquement ni sémantiquement à la cible (ex. « marteau » pour *banane*). Les *paraphasies sémantiques* sont des mots qui sont liés par le sens à la cible (ex. « pomme » pour *banane*) alors que les paraphasies formelles sont reliées par la forme du mot, mais se distinguent des paraphasies phonémiques car elles sont beaucoup plus loin de la cible (ex. « maline » pour *animal*). Enfin, les *paraphasies non verbales*, communément appelées *néologismes* dans le jargon orthophonique, sont des segments qui ne sont pas des mots mais qui respectent les règles syllabiques et phonotactiques de la langue (ex. « oliburi » pour *poisson*). Bien sûr, certaines transformations combinent les transformations de plus d'une unité et sont alors appelées *paraphasies mixtes*.

2.1. Dénomination

Afin d'évaluer et de mesurer la sévérité de l'anomie, la tâche de dénomination constitue la tâche de référence utilisée par tous les aphasiologistes. Cette tâche vise à évaluer la capacité d'une personne à nommer des images sur présentation visuelle. A première vue et comparativement à bien d'autres tâches langagières, la tâche de dénomination peut paraître relativement simple (Kambanaros et van Steenbrugge, 2004). Or, en réalité, elle s'avère cognitivement complexe considérant qu'elle implique plusieurs niveaux de traitement (Figure 3). Tous ces paramètres de traitement doivent être intacts afin de soutenir une performance normale (Dell, Schwartz, Martin, Saffran et Gagnon, 1997 ; Levelt, Roelofs et Meyer, 1999). Or, bien que tous reconnaissent que la dénomination est soutenue par plusieurs niveaux de traitement, tous ne s'entendent pas sur les connections entre les différents niveaux ainsi que sur les différents niveaux en soi qui sont impliqués dans cette tâche.

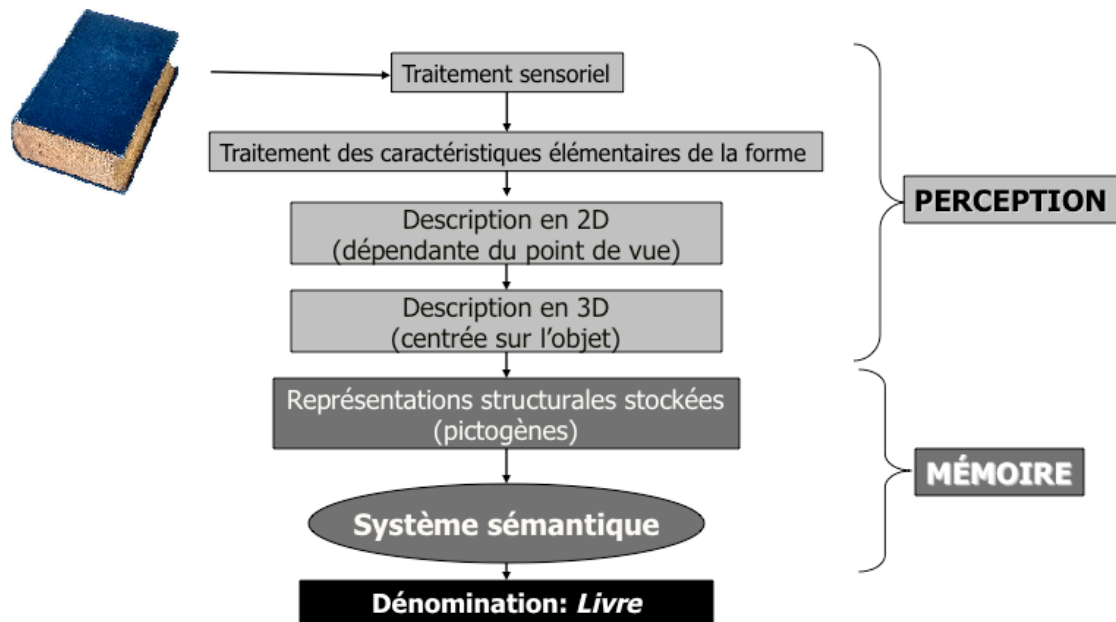


Figure 3 : Représentation simplifiée de la dénomination d'un livre, montrant les étapes perceptuelles multiples ainsi que l'implication de la mémoire lors de la dénomination d'un objet simple, tel que le livre.

2.2. Modèles de production du mot

Comme le but de cette thèse n'est pas de remettre en question les différents modèles proposés à ce jour, seul un bref aperçu des modèles théoriques de production de mots sera présenté. Ces modèles permettent de mieux comprendre la tâche de dénomination et les niveaux de traitement la soutenant. Plusieurs modèles théoriques ont été proposés pour tenter de mieux décrire le processus de production des mots et pour expliquer les différents profils d'erreurs rencontrés chez les personnes souffrant d'une aphasie. Les modèles se distinguent selon

deux paramètres, soit la directionnalité de l'activation et la continuité du flot d'activation (Nickels, 2001). D'abord, la directionnalité consiste en la direction des échanges entre les différents niveaux; soit l'activation peut faire dans une seule direction ou encore il peut y avoir une rétroaction des niveaux inférieurs, nommée interaction. Puis, la continuité du flot d'activation peut se faire en cascade, donc de façon continue, ou peut se faire en série, c'est-à-dire de façon discontinue. Or, bien que les modèles peuvent différer sur ces deux paramètres, les modèles proposés à ce jour se regroupent en deux grandes catégories et s'opposent tant sur le plan de la directionnalité que de la continuité.

Tout d'abord, les modèles dits discrets, tels que proposés par Levelt et collaborateurs (ex. Levelt et coll., 1999) sont basés sur la prémisse que les processus sémantiques et phonologiques ne devraient pas interagir entre les différents niveaux de traitement. Selon ces modèles, l'activation ne prend qu'une seule direction. En fait, un certain niveau d'activation est requis pour passer au niveau suivant, donc une fois que ce niveau d'activation est atteint, il n'y a pas de retour en arrière, tel que représenté à la figure 4.

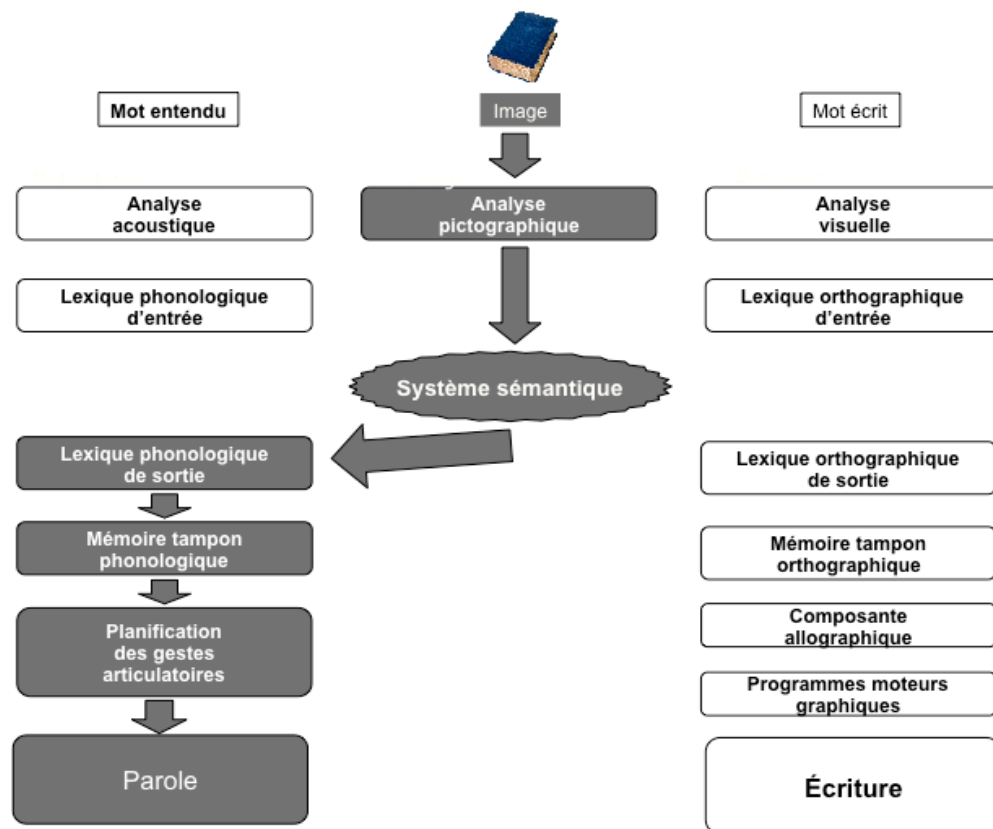


Figure 4 : Représentation de la dénomination d'une image (en gris) suivants les modèles discrets. Les flèches ne sont que dans une direction et l'activation phonologique ne se fait qu'après l'activation du système sémantique.

D'autre part, les modèles dits interactifs ont été proposés pour expliquer les erreurs observées chez certains patients. Pour les tenants de ces modèles, les interactions entre les différents niveaux de traitement sont trop importantes pour ne pas être impliquées dans la production des mots. Dans cette optique, Goldrick et Rapp (2002) ont proposé le Restricted Interaction Activation (RIA, voir figure 5). Ce modèle s'avère très intéressant puisqu'il incorpore l'interaction en incluant une

activation en cascade ainsi qu'une rétroaction du niveau phonémique au niveau lexical. Plus spécifiquement, le processus commence par l'activation des traits sémantiques associés à un concept lexical. L'activation de ces traits s'étend aux niveaux lexical et syntaxique, où les voisins sont aussi activés. Le premier stade s'arrête lors de la sélection de l'unité lexicale la plus activée. Ensuite, au deuxième stade, et contrairement aux modèles discrets, les autres unités lexicales peuvent aussi passer au niveau phonémique. C'est à ce moment que le modèle devient interactif puisque le niveau phonémique peut fournir une rétroaction au niveau lexical, ce qui peut entraîner des erreurs sémantiques et syntaxiques. Donc, d'après ce modèle, une thérapie qui sur-stimule la sémantique devrait conséquemment avoir un impact au niveau lexical, phonémique et ultimement au niveau de la programmation de la parole.

2.3. Impact de ces modèles sur la thérapie orthophonique

Indépendamment du niveau de sévérité de l'aphasie, l'anomie sera minimalement évaluée par une tâche de dénomination afin de permettre de mieux décrire la nature des erreurs, dans le but d'identifier le ou les niveau(x) atteint(s). Selon le niveau touché dans le processus de production des mots, la nature des déficits d'accès au mot varie. Ainsi, on retrouve des anomies de nature phonologique, sémantique ou mixte, avec plus ou moins de composante de programmation

motrice ou articulatoire, si les aires impliquées dans la production de la parole sont aussi touchées par la lésion. L'analyse de la nature de l'anomie permet ainsi de mieux cibler notre intervention afin d'offrir une thérapie orthophonique plus adaptée aux besoins de chaque client.

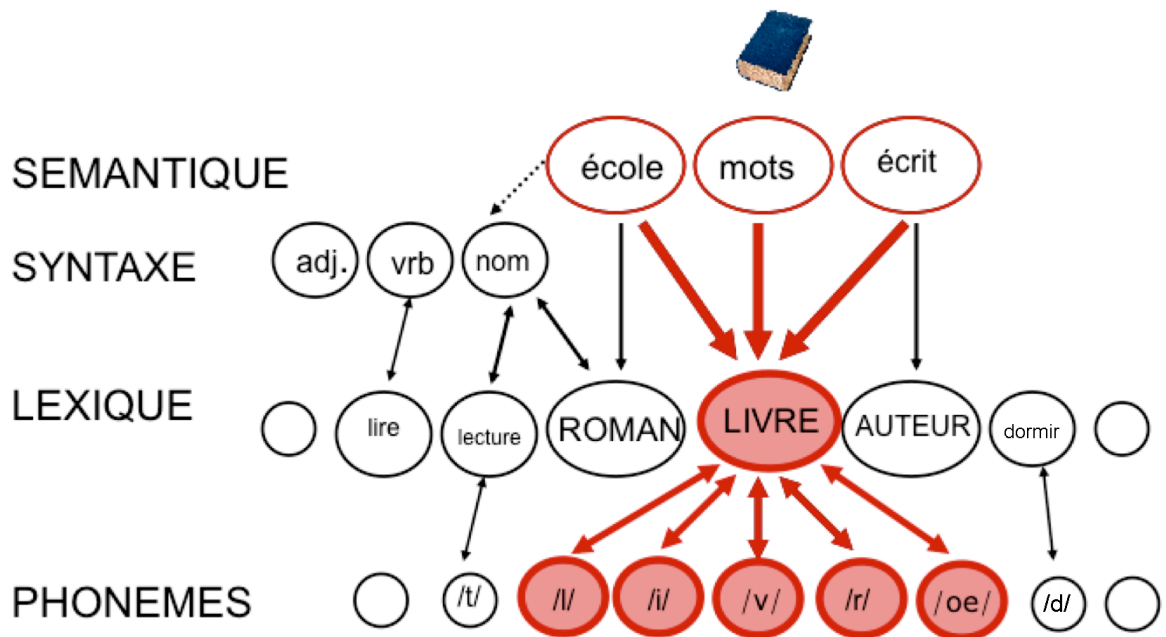


Figure 5 : Représentation de la dénomination du livre suivant le modèle Restricted Interaction Activation proposé par Goldrick et Rapp (2002). L'interaction entre le niveau lexical et le niveau phonologique est représentée par la bidirectionnalité des flèches.

3. Thérapie orthophonique

Le but premier de la thérapie orthophonique est de favoriser le rétablissement d'une communication fonctionnelle. Tel que mentionné précédemment, l'impact de

la thérapie varie grandement selon les individus et pour certains patients, la communication sera plus fonctionnelle que pour d'autres. L'efficacité de la thérapie orthophonique peut aussi varier en fonction du type de thérapie choisie. Ainsi, dépendamment des déficits objectivés lors de l'évaluation et de l'approche thérapeutique choisie, à savoir la réhabilitation des processus atteints ou la compensation par d'autres moyens, la thérapie orthophonique peut prendre différentes formes. Or, bien que le type d'intervention qui risque d'être la plus efficace est choisi en fonction de la nature des déficits des clients, nous ne pouvons toujours pas à ce jour prédire quel type de thérapie sera efficace pour un type donné de déficit (Nickels et Best, 1996; Nickels, 2002). Donc, afin de pouvoir clairement établir qu'une thérapie est efficace, deux types d'études sont requises selon Nickels (2002) : 1-) la thérapie doit être utilisée avec population homogène, par exemple auprès de patients souffrant du même type d'aphasie et 2-) la thérapie doit aussi être appliquée auprès d'une population plus hétérogène afin de voir si la thérapie est plus efficace dans un type d'aphasie ou de déficit précis ou si elle est efficace auprès de tous les patients souffrant d'aphasie.

Essentiellement, deux grands types de thérapie sont utilisés dans l'aphasie, selon leur nature phonologique ou sémantique (Nickels, 2002). Une brève description de ces deux grands types de thérapie sera d'ailleurs exposée.

3.1. Approches phonologiques

Les thérapies orthophoniques de nature phonologique ont comme point central la phonologie, c'est-à-dire l'unité des sons ou phonèmes. Les tâches utilisées dans ces thérapies peuvent s'avérer très variées d'une thérapie à l'autre. Par exemple, l'identification du phonème initial, la production de mots qui débutent par un son ou qui riment avec un mot sont toutes des tâches de nature phonologique. Les thérapies phonologiques seraient plus appropriées chez les patients qui présentent des difficultés à retrouver la forme phonologique du mot dans le lexique phonologique de sortie ou dans les cas d'atteinte du lexique phonologique de sortie en soi (Meinzer et coll., 2006; Miceli, Amitrano, Capasso et Caramazza, 1996). Toutefois, ces thérapies ont aussi prouvé leur efficacité chez des patients présentant des atteintes sémantiques (Nickels et Best, 1996; Raymer, Thompson, Jacobs et Le Grand, 1993). De fait, d'après les modèles interactifs, il y a une interaction entre le niveau lexical et sémantique. De plus, la majorité des approches phonologiques utilisent de vrais mots qui stimulent donc le système sémantique, bien que l'activation ne cible pas spécifiquement le niveau sémantique.

3.2. Approches sémantiques

Alors que les approches phonologiques ciblent les sons, les approches sémantiques visent la stimulation du système sémantique, soit le sens des mots et les liens avec les autres mots. Les thérapies sémantiques entraînent généralement des améliorations langagières et dans certains cas une généralisation (pour une revue complète, voir Nickels, 2002). D'ailleurs, les thérapies qui augmentent l'activation lexicale par la production de traits sémantiques permettent d'améliorer la dénomination par confrontation (Boyle, 2004; Drew et Thompson, 1999; Kiran et Thompson, 2003). Toutefois, l'efficacité des thérapies sémantiques serait plus grande lorsque le mot est produit verbalement (Le Dorze, Boulay, Gaudreau et Brassard, 1994).

Plusieurs études ont montré l'efficacité des approches sémantiques dans la thérapie du langage (Boyle et Coelho, 1995; Boyle, 2004; Davis, Harrington et Baynes, 2006 ; Pulvermüller, Hauk, Zohsel, Neiningen et Mohr, 2005) ; ceci s'explique par le rôle central de la sémantique à tous les niveaux du traitement langagier (Nickels, 2002). Par conséquent, la stimulation des aspects sémantiques devrait avoir un impact sur tous les aspects du traitement langagier, y compris le volet phonologique et la programmation articulatoire. Une approche sémantique

semble donc *a priori* très adaptée dans le cas des anomies sévères et chroniques, où plusieurs niveaux sont souvent touchés.

3.2.1. Thérapie *Semantic Feature Analysis*

Parmi les thérapies sémantiques visant à améliorer la dénomination, l'approche SFA (Boyle et Coelho, 1995; Ylvisaker et Szekeres, 1985) cible l'activation des représentations sémantiques associées aux mots, afin de faciliter l'accès à la représentation phonologique (Boyle et Coelho, 1995; Boyle, 2004; Ylvisaker et Szekeres, 1985).

Selon la théorie 'd'activation étendue' (en anglais *spreading activation theory*, Collins et Loftus, 1975), en activant le réseau sémantique qui entoure la cible, on pourrait activer la cible elle-même, en l'élevant au-dessus de son seuil, ce qui améliore les chances de pouvoir retrouver le mot. Du point de vue des processus cognitifs impliqués, la dénomination impliquerait une transmission continue de l'activité tant inhibitrice qu'excitatrice dans le réseau (Humphreys, Lamote et Lloyd-Jones, 1995). C'est grâce à l'activation-inhibition des informations sémantiques, syntaxiques et phonologiques qu'il ne demeure ultimement qu'une seule unité pour représenter le mot à nommer, ce qui rend alors la dénomination possible (Humphreys, Price et Riddoch, 1999). Selon ce modèle (Humphreys, Lamote et

Lloyd-Jones, 1995), l'activité a lieu au niveau d'un même niveau de traitement, mais aussi entre les différents niveaux.

3.3. Thérapie orthophonique dans l'aphasie chronique

Depuis maintenant plusieurs années, plusieurs thérapies orthophoniques ont été étudiées afin de valider leur efficacité. La majorité des études ont été faites auprès de patients souffrant d'une aphasie chronique puisque dans les phases aiguës et sub-aiguës, il est difficile de départager l'impact de la récupération spontanée de l'impact spécifique de la thérapie orthophonique (Nickels, 2002). Ainsi, afin de confirmer l'efficacité d'une thérapie orthophonique, il est préférable de tout d'abord l'étudier auprès d'une population de personnes souffrant d'une aphasie chronique. Puisque les patients souffrant d'une aphasie chronique ne s'améliorent significativement que lorsqu'ils reçoivent un traitement orthophonique, les gains obtenus suite à une thérapie ne peuvent pas être attribuables à une récupération spontanée, comme c'est le cas dans l'aphasie aiguë et sub-aiguë. Lorsque la thérapie a prouvé son efficacité auprès d'une population chronique, l'efficacité de cette même thérapie peut ensuite être validée dans les phases plus précoces.

Plusieurs facteurs influencent l'efficacité des thérapies orthophoniques, tels que la fréquence d'intervention, le type d'aphasie, le type de thérapie ainsi que la

motivation des patients. Pour ce qui est de la fréquence d'intervention, plusieurs études ont montré l'impact de l'intensité de la thérapie sur l'efficacité (Basso et Caporali, 2001; Davis et coll., 2006; Miceli et coll., 1996). Plus spécifiquement, une méta-analyse des études publiées sur l'efficacité des thérapies orthophoniques a permis de montrer que des effets positifs étaient obtenus lorsque les patients bénéficiaient d'au moins 8.8 heures de thérapie par semaine (Bhogal, Teasell et Speechley, 2003). Tel que mentionné précédemment, comme la plupart des études ont été faites auprès d'une population de personnes souffrant d'aphasie chronique, les résultats peuvent avoir été influencés. De plus, Bhogal et coll. (2003) n'ont pas tenu compte de la nature de la thérapie sur les résultats ou sur le fait de recevoir une thérapie de groupe versus une thérapie individualisée, ce qui peut probablement aussi avoir eu un impact sur les résultats.

Par ailleurs, la durée de la thérapie semble avoir un impact sur l'efficacité de l'intervention. Toutefois, une thérapie langagière non intensive et échelonnée sur une longue période pourrait faussement s'attribuer les effets de la réorganisation corticale non-reliés à la thérapie, induite par des changements d'habitudes ou de stratégies au fil du temps (Pulvermüller et coll., 2001;2005). Donc, dans le cas d'une étude de neuroimagerie fonctionnelle, la thérapie langagière intensive doit être limitée dans le temps afin que les résultats obtenus et les conclusions qui en

soient dégagées soient bien associés à la thérapie (Pulvermüller et coll., 2005). D'ailleurs, des études comportementales utilisant des thérapies langagières intensives et limitées dans le temps ont déjà permis d'obtenir des améliorations significatives chez des personnes présentant une aphasie sévère et chronique (ex. Bhogal et coll., 2003; Pulvermüller et coll., 2001, 2005; Robey, 1998).

D'autre part, comme le nombre de mots utilisés quotidiennement est très vaste, il est impossible de penser que tous les mots qu'une personne souffrant d'aphasie ne peut nommer seront travaillés en thérapie. A cet égard, non seulement la thérapie orthophonique vise à restaurer les mots travaillés, mais elle vise aussi à se généraliser à d'autres mots non préalablement sélectionnés lorsqu'on travaille au niveau du mot isolé. Dans plusieurs articles, la généralisation se mesure justement avec la production d'items non traités (ex. Pulvermüller et coll., 2001, 2005). Toutefois, les effets sur les items non-traités sont généralement faibles et se maintiennent moins dans le temps que pour les items qui ont été traités (Nickels et Best, 1996). Toutefois, en théorie, la généralisation réfère plus spécifiquement aux transferts observés dans les modalités non travaillées en thérapie, tel que les transferts en modalité orale suite à une thérapie en modalité écrite, ou dans différentes situations communicatives, comme le transfert des acquis en conversation spontanée dans les thérapies travaillant au niveau du mot isolé.

La généralisation dépend à la fois des mécanismes intrinsèques de la thérapie, donc définis par la nature de la thérapie elle-même, mais aussi des facteurs extrinsèques, ou reliés à l'environnement. Ainsi, le fait d'apprendre une technique qui peut être appliquée dans leur contexte naturel peut augmenter la motivation des clients. En d'autres termes, une approche où le sujet peut s'auto-induire en se servant d'une stratégie efficace lorsqu'il a un manque du mot dans une conversation naturelle peut possiblement augmenter la motivation de la personne, ce qui contribuera à optimiser l'efficacité de la thérapie. En effet, des recherches récentes montrent que la motivation du client joue un rôle essentiel dans l'efficacité de la thérapie (Ferguson, 1999; Hopper et Holland, 2005).

3.4. Thérapie orthophonique dans l'APP

Peu d'études se sont intéressées à l'impact d'une thérapie orthophonique sur la récupération ou à tout le moins le maintien des habiletés de dénomination dans les maladies dégénératives. Compte tenu de la nature progressive de l'APP, les critères d'amélioration sont différents de ceux utilisés dans l'aphasie chronique faisant suite à un AVC et consistent en l'amélioration de la performance dans une tâche donnée, le maintien des habiletés alors qu'un déclin serait attendu, ou un déclin moins marqué que prévu (Finocchiaro et coll., 2006).

Comparativement à l'aphasie dans les lésions acquises subitement, il est beaucoup plus difficile de mesurer l'efficacité de la thérapie orthophonique dans l'APP en raison du déclin inévitable des habiletés langagières. Certaines études se sont intéressées aux méthodes compensatoires plutôt qu'au ré-apprentissage à proprement parler (ex. Cress et King, 1999). Récemment, quelques études de cas uniques ont été réalisées chez des patients souffrant de démence sémantique en visant le ré-apprentissage. Par exemple, une approche sans erreur ('errorless', (Graham, Patterson, Pratt et Hodges, 1999) ainsi que l'exposition répétée aux mots (Snowden et Neary, 2002) ont montré leur efficacité. De plus, la pratique massive de la dénomination a montré sa plus grande efficacité lorsque travaillée par champs sémantiques (Graham et coll., 1999) que par ordre alphabétique (Graham, Patterson, Pratt et Hodges, 2001). D'autre part, une approche multimodale a aussi montré son efficacité chez une dame souffrant de démence sémantique, ce qui a en partie été maintenu jusqu'à 6 mois après la thérapie (Jokel, Rochon et Leonard, 2006).

Pour l'APP non-fluente, peu d'études ont été rapportées. Tout comme dans la démence sémantique, la thérapie vise principalement la compensation. Certaines études ont toutefois aussi visé le ré-apprentissage. Par exemple, McNeil, Small, Masterson et Fosset (1995) ont utilisé une combinaison d'approches

pharmacologique et comportementale. La thérapie langagière consistait en une série d'indices hiérarchiques et a montré un effet limité alors que le traitement pharmacologique a été inefficace. D'autre part, Schneider, Thompson et Luring (1996) ont travaillé les temps de verbes en offrant un modèle supporté par des gestes. Ce traitement s'est avéré efficace et une généralisation a même été observée à des verbes non-traités. Or, une seule étude s'est intéressée à une thérapie de l'anomie dans l'APP non-fluente. Jokel, Cupit, Rochon et Leonard (2009) ont étudié les effets d'une thérapie informatisée MossTalk Words® (Fink, Brecher, Montgomery et Schwartz, 2001) auprès de deux personnes souffrant d'APP non-fluente. La thérapie était basée sur des modules de nature phonologique et orthographique pour faciliter l'accès au mot. Les deux participants se sont améliorés avec cette thérapie, bien que l'intensité et la durée aient été très différentes. Ces résultats sont prometteurs, mais d'autres études sont requises auprès d'un plus grand nombre de patients pour confirmer démontrer le potentiel de cette population.

3.5. Plasticité cérébrale induite par la thérapie

Tel que décrit précédemment, les mécanismes de plasticité cérébrale soutiennent la récupération des déficits communicatifs. Toutefois, ce n'est seulement que dans la dernière décennie que les études se sont intéressées à l'interaction entre la

neuroplasticité et les effets des thérapies langagières dans l'aphasie. Cette nouvelle ligne de recherche est particulièrement intéressante dans le traitement de l'aphasie puisqu'elle pourrait nous permettre d'identifier les approches de thérapie qui ciblent la réactivation d'aires impliquées dans le traitement du langage ou encore permettre la prise en charge par des aires compensatoires pour soutenir la récupération de l'aphasie. En d'autres termes, l'identification et le croisement de marqueurs comportementaux et neurobiologiques pourrait guider la prise en charge de personnes souffrant d'aphasie afin d'optimiser leur récupération langagière pour ainsi améliorer leur qualité de vie à long terme.

A ce jour, beaucoup plus d'études se sont intéressées aux changements neurobiologiques observés chez les sujets sains que chez les sujets cérébrolésés. Au niveau moteur par exemple, une amélioration de la performance serait associée à une diminution de l'activation suite à un sur-apprentissage moteur (Münte, Altenmüller et Jäncke, 2002). Plus récemment et suite à l'apprentissage d'une langue seconde chez de jeunes adultes sains, notre groupe (Raboyeau, Marcotte, Adrover-Roig et Ansaldo, 2010) a rapporté un nombre plus petit d'activations avec les mots plus automatisés et reliés phonologiquement à la langue maternelle (i.e. *cognates* ; ex. *rose* en français se dit *rosa* en espagnol), comparativement aux mots plus difficiles et non reliés phonologiquement à la

langue maternelle (i.e. *non-cognates* ; *papillon* en français se dit *mariposa* en espagnol). Ainsi, ces résultats suggèrent que l'entraînement provoque des changements au niveau cérébral soutenus par la plasticité cérébrale, cette exceptionnelle capacité du cerveau à pouvoir se moduler. Conséquemment, l'impact d'une thérapie langagière pourrait être identifié en utilisant la neuroimagerie fonctionnelle ce qui nous permettrait de mieux comprendre les mécanismes de plasticité cérébrale induits par une thérapie spécifique. Dans les prochaines sections, nous allons donc revenir brièvement sur les techniques de neuroimagerie ainsi que sur les études de neuroimagerie fonctionnelle portant plus spécifiquement sur la dénomination et sur l'impact des thérapies orthophoniques sur la neuroplasticité dans l'aphasie chronique.

4. Techniques de neuroimagerie fonctionnelle

Plusieurs techniques de neuroimagerie fonctionnelle sont actuellement disponibles et chacune d'entre elles comporte des avantages et des désavantages. Le choix de la ou des technique(s) utilisée(s) dépend principalement des buts visés par l'étude en question. Parmi les techniques les plus utilisées pour étudier le langage, on note la TEP ainsi que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelles (IRMf). Ces deux techniques sophistiquées permettent d'obtenir une mesure indirecte de l'activité neuronale durant une tâche donnée (Crosson, 2010). Elles reposent sur le

principe d'augmentation du flux sanguin dans les régions cérébrales impliquées dans l'accomplissement d'une tâche donnée. Puisque le débit sanguin augmente plus rapidement que le volume sanguin, la consommation d'oxygène augmente rapidement et excède les besoins. La quantité d'oxygène augmente donc par rapport à la quantité de déoxyhémoglobine. Ainsi, ce changement de ratio oxyhémoglobine/ déoxyhémoglobine donne lieu à une hyperintensité du signal, que l'on appelle « effet *BOLD* » (*Blood Oxygen Level Dependant*).

L'IRMf s'avère une des techniques de plus en plus utilisées puisqu'elle permet d'identifier de façon non-invasive les zones du cerveau qui sont activées de manière significative lors d'une tâche cognitive donnée. En utilisant un champ magnétique puissant, l'IRMf utilise les propriétés magnétiques du noyau d'hydrogène, et plus spécifiquement du proton, présent dans les molécules d'eau qui constituent la majeure partie du corps humain. En effet, le proton possède un moment magnétique, connu sous le nom de *spin*. L'IRM et l'IRMf sont constituées de trois grandes phases : la polarisation, la résonance et la relaxation.

Premièrement, lorsque placé dans un champ magnétique puissant et stable, les spins des noyaux d'hydrogène s'orientent dans la direction de ce champ, ce qui constitue l'étape de polarisation. Ensuite, une bobine de radiofréquences émet des

ondes de fréquences variées, sous forme d'impulsions très brèves, qui désorientent les spins des protons. Les protons entrent alors en résonance, c'est-à-dire qu'ils émettent une fréquence égale à celle qui les ont déplacés. Lorsque l'impulsion de fréquence est cessée, les spins retournent spontanément à leur position initiale ce qui constitue la phase de relaxation.

Plus spécifiquement pour l'IRMf, la concentration en oxygène modifie les propriétés magnétiques des molécules. Pour chacun des voxels étudiés, la proportion d'oxyhémoglobine par rapport à la déoxyhémoglobine permet de visualiser les aires activées lors d'une tâche expérimentale. Donc, lorsque la concentration en oxyhémoglobine est élevée, le signal sera plus élevé que lorsque la concentration est plus faible. Ainsi, ce changement de ratio oxyhémoglobine/déoxyhémoglobine perturbe les propriétés du champ magnétique local et donne lieu à une hyperintensité du signal d'IRMf. La soustraction entre un état activé et un état au repos ou une condition contrôle permet de visualiser les zones activées pendant la tâche cognitive étudiée. L'avantage principal de l'IRMf consiste en sa très bonne résolution spatiale, et ce, jusqu'à des régions très profondes du cerveau. Ainsi, l'IRMf est une méthode non-invasive permettant de caractériser les réseaux soutenant le traitement du langage (Price, 2000). En effet, comparativement à la TEP, l'IRMf ne nécessite pas l'administration d'un produit de contraste radioactif et a l'avantage de pouvoir être répétée. Ainsi, l'utilisation de

l'IRMf avant et après une thérapie langagière permet de quantifier et visualiser les changements associés à cette thérapie (Davis et al, 2006). Toutefois, l'IRMf présente une faible résolution temporelle pour des processus cognitifs qui se mesurent en terme de millisecondes. De fait, la meilleure résolution temporelle de l'IRMf est de l'ordre de la seconde (Sassaroli et al, 2006). Or, le traitement langagier implique plusieurs étapes, qui se succèdent beaucoup plus rapidement qu'en l'espace d'une seconde. Ainsi, les activations correspondant aux différentes étapes de traitement ne peuvent pas être distinguées avec l'IRMf car leur déroulement temporel est trop rapide pour la résolution offerte par cette technique.

A ce jour, deux grandes méthodes d'analyse des données imagerie fonctionnelle ont été développées, soit le modèle linéaire général (MLG) et les analyses de connectivité. Un bref survol de ces deux méthodes d'analyse sera présenté dans les prochaines sections.

4.1. Modèle linéaire général

Le modèle linéaire général (MLG) (Worsley et Friston, 1995) est la méthode d'analyse standard en neuroimagerie. Le MLG est en fait une équation qui permet de décrire une réponse (y), qui représente 'l'effet BOLD' en fonction des facteurs

expérimentaux (x) combinés linéairement aux paramètres de régression (β) auxquels une erreur est ajoutée (e). La MLG correspond donc à la formule suivante:

$$y = x\beta + e$$

Cette méthode est très puissante et très utile pour localiser les aires activées dans une tâche donnée. Grâce au MLG, nous avons maintenant une meilleure compréhension des aires impliquées dans la récupération de l'aphasie. Toutefois, cette méthode ne permet pas de nous renseigner sur les différents réseaux fonctionnels qui sont impliqués dans des tâches complexes (van de Ven, Esposito et Christoffels, 2009).

4.2. Analyses de connectivité

Pour cette raison, les analyses de connectivité ont été développées afin de pouvoir mieux comprendre l'organisation ou la ré-organisation des réseaux suite à l'aphasie. D'ailleurs, des analyses de connectivité ont permis de mettre en lumière des réseaux d'activité compensatoire qui n'étaient pas révélés par les méthodes classiques de MLG (Specht et coll., 2009). Les analyses de connectivité pourraient donc nous permettre de mieux comprendre les patrons complexes de récupération de l'aphasie et ajouter un complément d'informations aux résultats d'IRMf plus standards.

A ce jour, trois types d'analyse de connectivité ont été développées, soit la connectivité structurale, effective et fonctionnelle. La connectivité structurale ou anatomique consiste en la présence d'axones qui permettent de connecter les aires entre elles et est étudiée à l'aide de l'imagerie par diffusion de tenseurs. La connectivité fonctionnelle fait référence aux dépendances statistiques entre les différentes régions dans le temps alors que la connectivité effective fait quant à elle référence aux influences causales ou directes entre des neurones ou des groupes de neurones. La connectivité effective est une approche plus précise, qui se base sur l'identification de régions d'intérêt à partir des analyses de MLG et de connectivité fonctionnelle. Les analyses classiques d'IRMf et les analyses de connectivité fonctionnelle sont donc essentielles pour bien identifier les aires qui seront incluses dans le modèle. La connectivité effective a comme avantage de connaître la direction des effets, ce que ne permet pas la connectivité fonctionnelle.

5. Études de neuroimagerie fonctionnelle

5.1. Modèle linéaire général

5.1.1. Sujets sains

Lorsque l'on s'intéresse à la récupération langagière dans l'aphasie, il est nécessaire de bien comprendre les mécanismes ainsi que les aires impliquées

dans des tâches similaires chez les sujets sains pour les comparer et pouvoir ainsi bien interpréter les résultats obtenus.

Pendant de nombreuses années, l'hémisphère gauche était considéré comme seul responsable du langage chez les sujets sains. Jusqu'au début des années 1980, les connaissances de l'organisation du langage portaient sur des observations faites dans la deuxième portion du 19^e siècle et dans la première portion du 20^e siècle, par gens aussi célèbres que Paul Broca, Karl Wernicke et Jules Déjerine. Leurs visions plus 'localisationnistes' se sont progressivement imposées et ont permis la conception d'une zone du langage dans l'hémisphère gauche, et ce, malgré quelques détracteurs tel que Pierre-Marie. D'ailleurs, encore à ce jour, deux aires cérébrales très connues portent le nom de ceux qui ont permis de relier leur localisation et leur rôle dans le langage. Plus précisément, l'aire qui entraîne la perte du langage articulé, localisée dans le pied de la troisième circonvolution frontale de l'hémisphère gauche, se nomme 'aire de Broca' d'après le nom de Paul Broca qui l'a identifiée en 1861. L'autre aire bien connue, nommée 'aire de Wernicke' d'après Karl Wernicke qui l'a découverte en 1874, est située dans la partie postérieure de la première circonvolution temporale et est responsable de la transformation des sons du langage en une signification bien précise et est particulièrement importante pour la compréhension du langage.

A ce jour, nous savons que l'hémisphère gauche demeure l'hémisphère dominant pour soutenir le traitement langagier, mais nous savons aussi que l'hémisphère droit joue un rôle dans le langage. Grâce, entre autres, aux travaux de Joannette et ses collaborateurs (ex. Joannette, Goulet et Hannequin, 1990 ; Joannette et Ansaldo, 1999 ; Ferré et coll., 2011), nous savons maintenant que les gens ayant subi une lésion dans l'hémisphère droit présentent une atteinte communicative dans minimalement 50% des cas (Benton et Ryan, 1996), mais pouvant même en toucher jusqu'à 78% (Ferré, Ska, Lajoie, Bleau et Joannette, 2009). Les atteintes les plus communes associées à une lésion dans l'hémisphère droit sont les atteintes pragmatiques, discursives, sémantiques et prosodiques. Bien que la personne puisse généralement s'exprimer de façon fluente et qu'elle puisse comprendre et suivre une conversation écologique, ses interactions sociales, et conséquemment sa communication, en sont affectées.

Bien que l'étude des troubles de la communication chez les gens ayant subi une lésion dans l'hémisphère droit ait permis de mettre en lumière des déficits communicatifs, le rôle de l'hémisphère droit dans la récupération de l'aphasie est demeuré controversé. Pour étudier le rôle de chacun des hémisphères dans la récupération de l'aphasie, Ansaldo, Arguin et Lecours (2002b) ont utilisé l'étude des champs visuels dans une perspective longitudinale auprès d'un patient de 52

ans souffrant d'une aphasie de Broca. Les résultats ont montré un avantage de la présentation dans l'hémichamp visuel gauche, donc de l'hémisphère droit dans le traitement des mots isolés plus marqué en début d'évolution suivi par une participation des deux hémisphères au fil de l'évolution (Ansaldo et coll., 2002b). Cette étude a ensuite été reproduite auprès d'un participant souffrant d'une aphasie de Wernicke et les résultats ont montré que l'amélioration de la compréhension des mots isolés était alors soutenue par une participation des deux hémisphères (Ansaldo, Arguin et Lecours, 2004). Ainsi, la localisation de la lésion semble avoir un impact sur le rôle de l'hémisphère droit dans la récupération de l'aphasie, puisque l'hémisphère droit a montré une implication plus marquée en début d'évolution dans les cas où la lésion touchait le lobe frontal gauche (Ansaldo, Arguin et Lecours, 2002a ; 2002b).

Toutefois, ce n'est que par l'avènement des nouvelles techniques de neuroimagerie fonctionnelle, entre autres utilisées chez des sujets normaux, que les méthodes anatomo-cliniques classiquement enseignées ont réellement été remises en question (Habib, Giraud, Rey et Robichon, 1999). Grâce à ces nouvelles techniques, il a été démontré que les aires classiquement associées au traitement langagier sont encore et toujours impliquées, mais elles sont maintenant

intégrées dans des réseaux plus larges et distribués dont l'activité soutend la production et la compréhension du langage (van de Ven et coll., 2009).

Selon la tâche langagière, les activations cérébrales diffèrent grandement. Dans le cadre de la présente thèse, un intérêt plus marqué est porté sur le volet expressif du langage, et plus particulièrement sur la dénomination d'images. Compte tenu du nombre très grand d'études et en raison des différences d'activation entre chacune des tâches, les études portant principalement sur ce volet du langage seront donc rapportées.

En raison des défis méthodologiques associés au mouvement lors de la production orale de mots, beaucoup d'études ayant pour tâche de nommer les images ont utilisé la dénomination silencieuse plutôt que la dénomination à voix haute. Toutefois, la dénomination silencieuse et à voix haute diffèrent non seulement par la sortie verbale, mais aussi par les aires cérébrales activées. Par exemple, trois études ont comparé directement des conditions silencieuses et à voix haute : plus de foyers d'activation furent observés dans la condition à voix haute que silencieuse dans une tâche de Stroop (Barch et coll., 1999) et dans une tâche de répétition (Shuster et Lemieux, 2005). Toutefois, et contrairement aux hypothèses émises, le contraire a été observé dans une tâche de fluence verbale (Basho, Palmer, Rubio, Wulfeck et Muller, 2007). Compte tenu de ces différences entre les

conditions, le choix de la tâche s'avère donc crucial afin de pouvoir bien répondre aux questions de recherche initialement posées.

Majoritairement, les tâches langagières recrutent des aires dans l'hémisphère gauche chez les sujets contrôles, la production de mots ne faisant pas exception. Tel que mentionné précédemment, la tâche de dénomination fait figure de tâche de référence en aphasie, mais elle est aussi très utilisée chez les sujets sains afin de mieux comprendre les erreurs (Gordon, 1997 ; Schwartz, Dell, Martin, Gahl et Sobel, 2006). Toutefois, beaucoup d'études de neuroimagerie portant sur la dénomination, appelée '*naming*' en anglais, sont en fait des études d'évocation lexicale. Dans ces tâches, on demande aux sujets de produire plusieurs mots à partir d'un critère sémantique, par exemple les fruits, ou à partir d'un critère orthographique, par exemple nommer des mots débutant par la lettre P, ce qui est très différent en termes de processus impliqués et demande beaucoup plus de contrôle exécutif.

D'après une revue de la littérature faite par Démonet, Thierry et Cardebat (2005), les études de TEP portant sur la dénomination n'ont pas pu démontrer la dominance de l'hémisphère gauche dans la réalisation de la tâche de dénomination. De cette revue, seules les études portant spécifiquement sur la

dénomination à voix haute ont été extraites et rapportées dans le Tableau 1. Ainsi, la majorité des études ont rapporté des activations bilatérales chez de jeunes adultes sains (Murtha, Chertkow, Beauregard, Dixon et Evans, 1996 ; Murtha, Chertkow, Beauregard, et Evans, 1999 ; Moore et Price, 1999 ; Chao et Martin, 1999 ; Etard et coll., 2000). Seule l'étude de Damasio et coll. (1996) n'a rapporté que des activations dans l'hémisphère gauche. Ainsi, bien que l'aphasie et conséquemment l'anomie font principalement suite à une lésion dans l'hémisphère gauche, les études n'ont pas permis de démontrer cette latéralisation du langage dans la tâche de dénomination chez des sujets sains (Démonet et coll., 2005)

En IRMf, nous avons répertorié trois études qui ont inclus un groupe contrôle ayant fait une tâche de dénomination orale. En 2007, Fridriksson et ses collaborateurs ont comparé leurs participants souffrant d'aphasie à un groupe contrôle de 10 personnes. Les analyses de groupe ont montré un recrutement bilatéral du cortex prémoteur et moteur ainsi que les aires de Broca et de Wernicke. Des aires sous-corticales étaient aussi activées, plus spécifiquement le thalamus bilatéralement ainsi que le putamen gauche.

Tableau 1: Synthèse des études de neuroimagerie portant sur la dénomination à voix haute réalisées auprès de participants sains.

Auteurs	An- née	Tech- nique	n	Âge (ans)	HG	HD
Damasio et coll.	1996	TEP	9	22 à 49	✓	
Murtha et coll.	1996	TEP	10	18 à 29	✓	✓
Moore et Price	1999	TEP	8	22 :09 à 64 :06	✓	✓
Murtha et coll.	1999	TEP	10	18 à 29	✓	✓
Chao et Martin	1999	TEP	12	28.8 ± 5.6	✓	✓
Etard et coll.	2000	TEP	9	22 ± 2	✓	✓
Fridriksson et coll.	2007	IRMf	10	35 à 77	✓	✓
Menke et coll.	2009	IRMf	9	36 à 64	✓	✓
Postman- Caucheteux et coll.	2008	IRMf	4	49 à 64	✓	✓

n= Nombre de participants ; HG= Hémisphère gauche ; HD = Hémisphère droit ; TEP= Tomographie par émission de positrons ; IRMf= Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

La seconde étude répertoriée a inclus un groupe contrôle de 9 participants, mais n'a rapporté que les activations obtenues pour la dénomination au temps 1, bien

que la tâche avait aussi été répétée deux semaines après comme pour les sujets aphasiques (Menke et coll., 2009). Des activations bilatérales ont été identifiées, plus spécifiquement dans les gyri temporal supérieur, frontal inférieur, pariétal supérieur ainsi que le gyrus cingulaire antérieur gauche. Au niveau sous-cortical, l'insula droite, le thalamus droit et le gyrus parahippocampique droit étaient aussi activés. L'étude la plus récente ayant comme tâche la dénomination d'images incluait un groupe contrôle de 4 personnes saines (Postman-Caucheteux et coll., 2010). Au niveau individuel, les sujets contrôles ont significativement activé le gyrus frontal inférieur et l'insula gauche et des activations étaient aussi observées dans l'hémisphère droit. Au niveau du groupe, les activations étaient plus importantes dans l'hémisphère gauche, spécifiquement au niveau du lobe frontal ainsi que du gyrus pré-central. Dans l'hémisphère droit, les activations étaient situées dans le gyrus frontal moyen et le gyrus précentral. Ainsi, ces trois études nous indiquent que la dénomination implique un recrutement cortical bilatéral et non pas seulement de l'hémisphère gauche. L'activation d'aires dans l'hémisphère droit ne doit donc pas seulement être vu comme une compensation chez les sujets aphasiques, puisqu'elle est présente chez les sujets contrôles.

5.1.2. Aphasie chronique

Bien que les données obtenues auprès de sujets normaux aient permis de raffiner nos connaissances au fil des années, il n'en demeure pas moins que l'étude des personnes souffrant de troubles acquis du langage, tel qu'à l'époque de Broca et de Wernicke, demeure essentielle pour mieux comprendre les mécanismes de récupération. Alors que le rôle de l'hémisphère droit est maintenant mieux reconnu dans le langage chez les sujets normaux, son rôle dans la récupération de l'aphasie demeure encore à ce jour controversé. Pour certains groupes de recherche, la récupération de l'aphasie est plus grande lorsque les changements s'observent dans l'hémisphère gauche (Cornelissen et coll., 2003; Fridriksson, Baker et Moser, 2009; Meinzer et coll., 2008), alors que d'autres ont rapporté une amélioration associée à une réorganisation dans l'hémisphère droit (Crosson et coll., 2005; Peck et coll., 2004) et même bilatérale (Fridriksson, Morrow-Odom, Moser, Fridriksson & Baynes, 2006; Fridriksson et coll., 2007). D'ailleurs, une récente revue de la littérature a montré le manque de convergence des résultats des différentes études au sujet du rôle de chacun des deux hémisphères dans la récupération de l'aphasie (Meinzer, Harnish, Conway et Crosson, 2011). Toutefois, de robustes corrélations entre l'amélioration suite à une thérapie et l'activation d'aires dans l'hémisphère gauche ont récemment été rapportées (Breier et coll., 2004; Cao, Vikingstad, George, Johnson et Welch, 1999; Crinion et Price, 2005;

Heiss et Thiel, 2006; Meinzer et coll., 2008), ce qui suggère qu'une meilleure amélioration langagière est associée à un recrutement de l'hémisphère gauche.

Plusieurs études ont décrit les aires recrutées dans la phase chronique de l'aphasie (ex. Crinion et Price, 2005; Musso et coll., 1999; Rosen et coll., 2000; van Oers et coll., 2010; Warburton et coll., 1999;). Bien que peu d'études se soient penchées sur le processus de réorganisation en soi au fil de l'évolution (Saur et coll., 2006), un nombre grandissant d'études se sont penchées sur les mécanismes de plasticité cérébrale de récupération de l'aphasie suite à la thérapie orthophonique (ex. Belin et coll., 1996; Breier, Maher, Schmadeke, Hasan et Papanicolaou, 2007; Cornelissen et coll., 2003; Fridriksson et coll., 2006,2007 ; Fridriksson, 2010; Léger et coll., 2002; Meinzer et coll., 2004,2006; Pulvermüller et coll., 2005; Richter, Miltner et Straube, 2008; Vitali et coll., 2007). Seules les études portant sur l'impact au niveau du mot isolé seront rapportées dans les prochains paragraphes puisque la thérapie faisant l'objet de cette thèse s'appliquait à ce niveau. Une synthèse de ces études est rapportée dans le tableau 2.

Parmi ces études, Léger et coll. (2002) ont utilisé l'IRMf pour explorer les bases neurobiologiques de la récupération de l'anomie à l'aide d'une thérapie

phonologique chez une personne présentant une anomie. Après la thérapie, le patron d'activation était plus similaire à celui observé chez les sujets sains, avec plus d'activations dans les aires périlésionnelles gauches, et plus particulièrement dans le gyrus frontal inférieur. Des activations étaient aussi observées dans l'hémisphère droit. Puis, le gyrus supramarginal gauche était aussi activé suite à la thérapie, ce qui représente probablement une stratégie compensatoire induite par la nature de la thérapie, reflétant une plus grande attention aux traits phonologiques des mots (Léger et coll., 2002). Des résultats similaires ont été montrés par Cornelissen et coll. (2003) à l'aide de la magnétoencéphalographie (MEG). Ils ont étudié les mécanismes neuronaux d'une tâche de dénomination pré et post-thérapie chez trois individus présentant une anomie modérée due à un déficit au niveau du lexique phonologique de sortie. Pour les trois patients, une amélioration suite à la thérapie était associée à une plus grande activation dans l'hémisphère gauche, plus spécifiquement dans le lobe pariétal inférieur, région reconnue pour son rôle dans le traitement phonologique. Ainsi, la nature de la thérapie semble donc se refléter au niveau des activations cérébrales suite à une thérapie de l'anomie.

Tableau 2: Synthèse des études de neuroimagerie portant sur la dénomination à voix haute réalisées auprès de participants souffrant d'aphasie suite à une thérapie langagière.

Auteurs	An- née	Techni- que	Thérapie	HG	HD
Léger et coll.	2002	IRMf	Phono	✓	✓
Cornelissen et coll.	2003	MEG	Phono	✓	
Davis, Harrington et Baynes	2006	IRMf	Sém	✓	✓
Fridriksson et coll.	2006	IRMf	Phono	✓	✓
Fridriksson et coll.	2007	IRMf	Phono et Sém	✓	✓
Vitali et coll.	2007	IRMf	Phono	✓	✓
Raboyeau et coll.	2008	TEP	Phono		✓
Meinzer et coll.	2009	IRMf	CILT	✓	✓
Fridriksson	2010	IRMf	Phono et Sém	✓	✓

HG= Hémisphère gauche ; HD= Hémisphère droit ; IRMf= Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ; MEG= Magnétoencéphalographie ; Phono= Phonologique ; Sém= Sémantique ; CILT= Constraint Induced language therapy

D'autres études ont rapporté des activations bilatérales. Par exemple, Fridriksson et coll. (2006) ont étudié l'impact d'une thérapie de type '*errorless*' à l'aide d'indices phonologiques. La thérapie était donnée en petits groupes, à raison de 4 heures par jour pour une durée de deux semaines. Trois patients, dont deux souffrant d'une aphasie non-fluente et un d'une aphasie fluente, ont été recrutés. Afin de minimiser la variabilité des résultats, trois séances d'IRMf ont été faites avant et après. Les résultats ont montré une augmentation de l'activité bilatérale associée à l'amélioration langagière chez les deux patients pour qui la thérapie a été efficace. A l'aide d'une thérapie de nature sémantique, Davis et coll. (2006) ont montré une amélioration au niveau de la tâche de dénomination chez un patient souffrant d'aphasie, ainsi qu'une généralisation au niveau du discours spontané. Ces améliorations comportementales étaient associées à une activation accrue du cortex frontal inférieur gauche ainsi que du cortex temporal inférieur postérieur droit.

Comme les patients diffèrent d'une étude à l'autre, Fridriksson et coll. (2007) ont directement comparé l'impact d'une thérapie de type phonologique et sémantique auprès des mêmes patients. Tout comme dans leur étude précédente (Fridriksson et coll., 2006), deux patients présentant une aphasie non-fluente et un patient présentant une aphasie fluente ont été recrutés. Pour les deux types de thérapie,

les patients présentant une aphasie non-fluente se sont le plus améliorés, alors que le patient avec l'aphasie fluente n'a pas montré d'amélioration significative. Encore une fois, les résultats montrèrent un recrutement bilatéral chez les sujets qui se sont améliorés, spécifiquement dans le précunéus, alors que le troisième sujet a eu une activation du cortex enthorinal droit ainsi que du thalamus postérieur droit. Selon les auteurs (Fridriksson et coll., 2007), ces résultats montrent que la récupération de l'aphasie peut être associée à l'activation d'aires non classiquement impliquées dans le langage. Toutefois, les résultats étaient plus difficiles à généraliser puisque les trois participants présentaient un profil différent. Donc, Fridriksson (2010) a refait une étude similaire mais en incluant cette fois le plus grand nombre de patients jusqu'à présent recrutés dans une étude portant sur l'impact d'une thérapie dans l'aphasie. Vingt-six patients souffrant d'une aphasie chronique ont reçu une semaine de thérapie d'indiçage phonologique et une semaine d'indiçage sémantique, à raison de 3 heures par jour. Les analyses de régression ont montré qu'une plus grande activation d'aires de l'hémisphère gauche, telles que le gyrus précentral, *pars opercularis*, ainsi que les lobules pariétal inférieur et supérieur, était associée à une meilleure amélioration comportementale. Les analyses lésionnelles ont permis de montrer qu'une moins bonne amélioration langagière était présente lorsque le gyrus temporal moyen et le lobe occipital étaient lésés. Toutefois, tout comme dans l'étude précédente,

l'auteur ne s'est pas intéressé aux différences d'activation entre les deux types de thérapie, bien que deux séances d'IRMf furent réalisées avant et pendant chacune des semaines de traitement.

De leur côté, Vitali et coll. (2007) ont rapporté des résultats soutenant l'hypothèse du recrutement de l'hémisphère droit dans le cas de lésions étendues dans une étude portant sur l'impact d'une thérapie phonologique auprès de deux patients souffrant d'aphasie chronique. Le premier patient, qui avait souffert d'un traumatisme crânien et qui avait la plus petite lésion, s'est le plus amélioré au plan comportemental, et cette amélioration était supportée par la réactivation d'aires périlésionnelles dans l'hémisphère gauche. A l'opposé, le patient s'étant le moins amélioré au niveau comportemental avait des activations dans l'aire homologue de Broca dans l'hémisphère droit. Bien que les deux patients aient une étiologie différente, il est intéressant de remarquer que bien que les deux patients aient reçu la même thérapie, les activations étaient différentes, et ce, en fonction de la localisation de la lésion. Cette étude nous rappelle donc l'importance des études de cas uniques compte tenu de la grande hétérogénéité de cette population.

Dans le même ordre d'idée, Raboyeau et coll. (2008) avaient déjà proposé que les activations dans l'hémisphère droit suite à une thérapie serait le reflet du

processus d'apprentissage plutôt qu'un recrutement maladapté dans les cas de lésions étendues dans l'hémisphère gauche (ex. Fridriksson et coll., 2010; Meinzer et coll., 2006; Vitali et coll., 2007). Raboyeau et coll. (2008) ont comparé le ré-apprentissage à l'aide d'une thérapie informatisée auprès d'un groupe de sujets sains avec des mots en espagnol ou en anglais qui avaient déjà été connus par la personne et d'un groupe de patients souffrant d'aphasie avec des mots en français. Les résultats ont permis de montrer que dans les deux groupes, l'impact de la thérapie se faisait dans le cortex insulaire et le cortex frontal inférieur droits. D'après les auteurs, ces résultats similaires chez les patients et les sujets sains suggèrent que les activations dans l'hémisphère droit sont le fait de l'apprentissage lexical plutôt que la conséquence d'une lésion dans l'hémisphère gauche.

D'autre part, peu d'études se sont intéressés au maintien des effets de la thérapie. A cet égard, Meinzer, Paul, Wienbruch, Djundja et Rockstroch (2009) ont étudié l'impact d'une thérapie *Constraint Induced Language Therapy* (CILT) auprès de huit patients qui ont été entraînés à raison de trois heures par jour et ce pendant deux semaines. Trois séances d'IRMf ont été faites soit avant, immédiatement après et huit mois après la thérapie ; pendant ces séances, une tâche de dénomination d'items traités et non-traités était réalisée. Même 8 mois après la thérapie, l'amélioration langagière s'était relativement maintenue. Les analyses de

régression ont montré que l'amélioration à court terme était prédite par un recrutement accru du gyrus hippocampique bilatéral, du précunéus et du gyrus cingulaire droits ainsi que le gyrus fusiforme bilatéralement. Toutefois, l'amélioration à long terme était mieux prédite par un recrutement accru de l'aire homologue de Wernicke dans l'hémisphère droit ainsi que des aires périlésionnelles temporales gauches, mais à un moindre degré. Ces résultats démontrent que l'impact d'une thérapie langagière dans l'aphasie est un processus dynamique qui change au fil du temps. Les auteurs avaient d'ailleurs suggéré qu'à court terme, le succès de la thérapie langagière semblait dépendre de l'intégrité d'aires reliées à l'encodage et la mémoire en raison de l'activation du gyrus hippocampique. A partir de ces résultats, une autre étude a été faite afin de déterminer si l'amélioration langagière était corrélée à l'intégrité de l'hippocampe (Meinzer et coll., 2010) auprès de dix patients. Ainsi, en utilisant la volumétrie, une corrélation entre l'amélioration langagière et l'intégrité de l'hippocampe gauche a été démontrée, alors que l'étendue de la lésion n'était pas corrélée avec l'amélioration. Les résultats de cette étude ont permis de démontrer l'importance de l'hippocampe dans la récupération de l'aphasie chronique, une structure bien connue pour son rôle central dans la mémoire.

Ainsi, l'impact de certaines thérapies spécifiques sur la plasticité cérébrale fait

l'objet d'un nombre grandissant d'études. Toutefois, de grands défis méthodologiques sont présents dans les études de neuroimagerie portant sur l'aphasie. Par exemple, le choix des items à analyser constitue un réel défi puisque statistiquement, il peut être intéressant d'augmenter le nombre d'items en incluant les erreurs. Or, la spécificité des activations liées à la dénomination correcte ne peut être identifiée. Afin de déterminer si la production correcte des mots se distingue de la productions incorrecte, une étude très intéressante a été faite par Meinzer al coll. (2006) auprès d'une dame souffrant d'une aphasie de Wernicke chronique. Après deux semaines de thérapie CILT (Pulvermüller et coll., 2005), une amélioration fut observée dans la tâche de dénomination. Les analyses d'IRMf ont montré que suite à la thérapie la dénomination correcte activait le gyrus frontal inférieur droit, alors que cette aire n'était pas activée pour les erreurs. Ils ont aussi regardé les différences entre les mots traités réussis après la thérapie et leur production incorrecte avant la thérapie. Ils ont aussi observé un recrutement accru du gyrus frontal inférieur droit lorsque les mots étaient correctement nommés. Dans le même esprit, Fridriksson et coll. (2010) ont aussi étudié les différences entre les bonnes réponses et les paraphasies auprès d'un groupe de onze patients souffrant d'aphasie chronique. Tel qu'observé par Meinzer et coll. (2006), la dénomination correcte était associée à des activations dans l'hémisphère droit, comme dans les aires homologues de Broca et de Wernicke, gyrus pré-central et

aire supplémentaire motrice. Ces résultats signifient que l'hémisphère droit semble donc soutenir l'amélioration langagière dans l'aphasie chronique. De plus, ces résultats soulignent l'importance d'analyser distinctivement les bonnes réponses des erreurs puisqu'elles se distinguent au niveau des activations obtenues.

En résumé, les recherches portant sur l'impact d'une thérapie langagière sur le substrat neurobiologique ont augmenté au cours de la dernière décennie. A ce jour, la majorité ont utilisé des études de cas multiples, mais plus récemment, certaines études portant sur des groupes ont été publiées. D'une part, les études de multiples cas uniques ont l'avantage de permettre d'identifier les différences individuelles assurément présentes dans l'aphasie. D'autre part, les études de groupes ont l'avantage de pouvoir montrer l'efficacité et permettent de généraliser les effets de la thérapie à toute la population (Basso et Paulin, 2003). Tel que mentionné précédemment, un nouveau domaine de recherche fait maintenant le pont entre les données obtenues en neuroimagerie fonctionnelle et les changements comportementaux induits par la thérapie. En s'intéressant à la plasticité cérébrale induite par la thérapie, on vise à identifier des approches de thérapie spécifiques qui peuvent favoriser la réactivation ou la réorganisation cérébrale afin de maximiser la récupération langagière des individus. En d'autres termes, l'identification de données comportementales et neurobiologiques clés

permettront éventuellement de guider l'intervention et optimiser la qualité de vie des personnes souffrant d'aphasie. Pour ce faire, malgré un développement rapide dans le domaine, plus d'études sont requises afin d'identifier ces données comportementales et neurobiologiques en utilisant différentes thérapies (Berthier et Pulvermüller, 2011).

5.1.3. Aphasie progressive primaire

Dans l'APP, seules deux études publiées portent sur les modifications du substrat neurobiologique soutenant l'amélioration langagière suite à une thérapie langagière. La première s'est intéressée à une personne souffrant d'une démence sémantique pour laquelle une thérapie mixte, phonologique et sémantique, a été administrée pendant 4 semaines (Dressel et coll., 2010). Suite à la thérapie, les résultats d'IRMf ont montré un plus grand recrutement dans les aires temporales, plus spécifiquement les gyri temporal supérieur et inférieur droits. Puisqu'associées à l'amélioration comportementale, ces activations représentent donc possiblement des mécanismes compensatoires, compte tenu de leur localisation dans l'hémisphère droit, permettant au sujet de pouvoir nommer les images traitées.

La deuxième étude a été réalisée par Beeson et coll. (2011) chez un patient souffrant d'APP logopénique pour lequel une thérapie de nature sémantique a été

administrée pendant deux semaines. Une amélioration significative suite à la thérapie et une généralisation ont été observés jusqu'à 6 mois après la thérapie. À l'aide d'une tâche de dénomination orale effectuée dans l'IRMf avant et après la thérapie, l'amélioration langagière après la thérapie était associée à un plus grand recrutement du cortex préfrontal gauche, ce qui suggère l'amélioration serait soutenue par cette aire déjà connue pour son rôle dans les tâches de fluence verbale (Meinzer et coll. 2009; Perani et coll., 2003; Warburton et coll. 1996).

5.2. Études de connectivité

5.2.1. Sujets sains

Parmi les approches de connectivité fonctionnelle, l'approche *Independent Component Analysis* (ICA) est une méthode exploratoire, qui est guidée par les données et qui ne nécessite donc pas d'hypothèses précises. ICA a montré son efficacité dans quelques études portant sur le langage chez les sujets sains (Karunanayaka et coll., 2007, 2010 ; Schmithorst, Holland et Plante, 2006).

Du côté de la connectivité effective, de nombreuses études à l'aide de l'approche *Dynamic Causal Modeling* (DCM, Friston et coll., 2003) ont aussi été réalisées chez les sujets normaux, à l'aide de différentes tâches langagières, tel que dans

les tâches de fluence verbale (Eickhoff, Heim, Zilles et Amunts, 2009), de discours spontané, de production de phrases à partir d'un verbe, de récitation des phrases connues (Horwitz et Braun, 2004) et de production de syllabes (Paus, Marrett, Worsley et Evans, 1996). Or, aucune étude n'a été faite à ce jour sur les réseaux impliqués dans la tâche de dénomination chez des sujets contrôles.

5.2.2. Aphasie chronique

Des résultats intéressants ont émané d'études très récentes faites auprès de groupes de personnes souffrant d'aphasie. Une seule étude exploratoire a été réalisée à l'aide de l'approche ICA chez les personnes souffrant d'aphasie. En 2009, Specht et coll. ont comparé un groupe de patients présentant une aphasie à un groupe de sujets contrôles à l'aide d'une tâche de décision lexicale, en utilisant l'approche *joint* ICA (jICA). Précisément, jICA permet de déterminer l'impact d'une lésion sur les patrons d'activations dans les aires non-lésées (Calhoun et coll. 2006). Les résultats ont non seulement permis de reproduire les résultats du MLG, mais aussi de détecter d'autres activations compensatoires (Specht et coll., 2009). Plus spécifiquement, une diminution de l'activation a été observée dans les aires lésées, soit le cortex postérieur frontal inférieur gauche, mais aussi dans les aires non-lésées comme le gyrus temporal inférieur gauche (BA 38/20) et le cortex occipital (BA 19).

Du côté de la connectivité effective, des études ont aussi permis d'obtenir des résultats intéressants. Par exemple, en utilisant les analyses de corrélation temporelle, une corrélation positive entre le degré d'intégration fonctionnelle entre le cortex temporal supérieur gauche et droit et la sévérité des déficits de compréhension a été mise en évidence (Warren, Crinion, Lambon Ralph et Wise, 2009). En utilisant la même méthode, Sharp, Turkheimer, Bose, Scott et Wise (2010) ont montré que l'exposition à des conditions d'écoute difficiles résultait en l'augmentation de l'intégration dans la région fronto-pariétale gauche, tant chez les sujets sains que chez les sujets souffrant d'aphasie. Ces études sont très intéressantes mais ne permettent pas d'identifier l'influence possible d'autres régions du cerveau.

De leur côté, Abutelabi, Rosa, Tettamanti, Green et Cappa (2009) ont utilisé l'approche DCM dans leur étude auprès d'un sujet souffrant d'aphasie bilingue (espagnol/italien) pour décrire le patron de connectivité. Compte tenu de la méthode choisie, les régions d'intérêt sélectionnées étaient les régions classiquement impliquées dans le langage, soit le gyrus temporal inférieur et le gyrus frontal inférieur gauche, ainsi que les aires de contrôle chez les bilingues, soit la tête du noyau caudé et le gyrus cingulaire antérieur gauches. Le réseau langagier était plus intégré dans la langue traitée, soit l'italien, alors que

l'intégration a diminué pour l'espagnol, la langue non-traitée. Pour ce qui est du réseau de contrôle des bilingues, le patron inverse a été observé, donc l'intégration était plus marquée pour la langue non-traitée que la langue traitée. Ainsi, l'impact d'une thérapie peut avoir des effets bien différents selon les différents réseaux impliqués dans la tâche.

Une autre étude intéressante a été réalisée en utilisant l'approche Structural Equation Modelling (SEM) auprès de deux sujets souffrant d'une aphasie chronique (Vitali et coll., 2010). Les régions d'intérêts ont été sélectionnées à partir des résultats du MLG (rapportés dans Vitali et coll., 2007). Contrairement à Abutalebi et coll. (2009), les régions d'intérêt étaient bilatérales et non pas exclusivement dans l'hémisphère gauche. Suite à la thérapie phonologique qui leur a été prodiguée, des patrons différents de connectivité effective ont été observés chez les deux patients et ces patrons étaient dépendants de l'étendue et de la localisation de la lésion, tel que déjà proposé par Crosson et coll. (2007). Plus d'aires dans l'hémisphère gauche montraient une augmentation de la connectivité suite à la thérapie chez le sujet ayant la plus petite lésion et s'étant le plus amélioré suite à la thérapie. Tout comme dans les analyses de MLG, ces résultats de connectivité effective montrent le rôle très important de l'hémisphère gauche pour soutenir une meilleure récupération langagière

5.2.3. Aphasie progressive primaire

Une seule étude de connectivité a été répertoriée chez les personnes souffrant d'APP (Sonty et coll., 2007). A l'aide de l'approche DCM, la connectivité effective a été mesurée auprès de 8 participants souffrant d'APP et de 8 participants contrôles dans une tâche d'appariement sémantique et d'appariement visuel de lettres. Alors que les analyses standard d'IRMf n'ont pas permis de mettre en lumière des différences significatives entre les sujets contrôles et les participants aphasiques, les analyses de connectivité ont donné des résultats intéressants. A partir de six régions d'intérêt sélectionnées dans l'hémisphère gauche, les analyses de DCM ont montré une réduction de la connectivité effective entre l'aire de Broca et de Wernicke chez les patients souffrant d'APP. De plus, le degré de connectivité permettait de prédire le score dans la tâche d'appariement sémantique.

Ces résultats de connectivité nous montrent l'importance de non seulement étudier les aires activées suite à une thérapie, mais d'aussi étudier les réseaux soutenant la réalisation d'une tâche. L'information ressortant de ces études nous permet de mieux comprendre les mécanismes de récupération de l'aphasie suite à un AVC ainsi que les mécanismes d'installation de l'APP en ayant un portrait plus complet de la plasticité cérébrale.

Chapitre II. Présentation du projet de thèse

1. Position du problème

Au Québec, les personnes présentant une aphasie sévère ne bénéficient pas toujours d'une réadaptation orthophonique intensive puisqu'elles n'ont pas le potentiel en phase aiguë et sub-aiguë pour bénéficier d'une telle thérapie. L'endurance est souvent limitée et ces personnes sont orientées vers des soins de longue durée. Ces personnes vivent des situations de handicap importantes desquelles découlent une stigmatisation et un isolement social. Or, selon les intervenants qui oeuvrent dans les associations de personnes souffrant d'aphasie chronique, les proches ainsi que les personnes présentant une aphasie chronique elles-mêmes, une certaine amélioration langagière est observée parfois plusieurs années après l'AVC. De plus, des études récentes montrent que la neuroplasticité peut se déclencher suite à une thérapie et que, lorsqu'administrées avec une intensité suffisante, elles peuvent avoir un impact sur le substrat neurobiologique et favorisent soit la réactivation d'anciens circuits ou la réorganisation fonctionnelle (Berthier et Pulvermüller, 2011).

Il est donc crucial de comprendre les mécanismes de plasticité cérébrale de plusieurs thérapies du langage afin de pouvoir éventuellement prédire la thérapie

orthophonique qui risque de soutenir une récupération optimale de l'aphasie. Plus d'études de neuroimagerie sont donc requises afin de bien comprendre les aires essentielles qui doivent être préservées pour bénéficier d'un type de thérapie donné. Bien que ce courant de recherche se soit développé rapidement dans les dernières années, notre compréhension de ces mécanismes demeure encore à ce jour embryonnaire. Nous savons que l'hémisphère gauche semble très important pour assurer une meilleure récupération, mais d'autres études ont montré une bonne amélioration langagière associée à des activations dans l'hémisphère droit. Une meilleure compréhension des aires les plus souvent recrutées suite à une thérapie nous permettra de guider les recherches futures pour maximiser l'impact des thérapies langagières. Par exemple, des récentes études (ex. Baker, Rorden et Fridriksson, 2010) ont utilisé les aires recrutées dans les études de neuroimagerie pour les stimuler avec une stimulation transcrânienne afin d'examiner si elle pouvait améliorer l'efficacité d'une thérapie de l'anomie dans l'aphasie chronique. De plus, bien que notre compréhension soit meilleure, nous ne pouvons pas encore choisir une thérapie langagière à partir des résultats de neuroimagerie fonctionnelle. Peu d'études se sont attaquées à la question des régions clés dont l'activation avant la thérapie permet de prédire le potentiel à bénéficier d'une thérapie donnée (ex. Fridriksson, 2010).

Parmi les thérapies qui n'ont pas encore fait l'objet d'études en neuroimagerie, on retrouve la SFA. Cette thérapie a montré son efficacité auprès de patients souffrant d'aphasie (Boyle et Coehlo, 1995; Boyle, 2004; Ylvisaker et Szekeres, 1985), mais aucune étude n'a été faite jusqu'à présent sur le potentiel de ce type d'approche, comme élément déclencheur de la neuroplasticité permettant l'amélioration langagière dans l'aphasie chronique. Puis, bien que la thérapie SFA ait montré son efficacité auprès de personnes souffrant de troubles communicatifs suite à un trauma crânien (Ylvisaker et Szekeres, 1985) et suite à un AVC (Boyle et Coehlo, 1995 ; Boyle, 2004), aucune étude n'en a étudié l'impact dans l'APP.

2. Objectifs spécifiques et hypothèses

L'objectif principal de cette thèse est de fournir des données probantes de nature neurobiologique et comportementale au sujet de la neuroplasticité induite par une thérapie orthophonique spécifique. Plus précisément, nous nous intéressons à trois questions centrales dans la pratique orthophonique : la question de l'efficacité de la thérapie, la question du choix de thérapie et la question du pronostic de récupération. Par ce projet de recherche, nous souhaitons mieux comprendre pourquoi la thérapie SFA est efficace. Nous voulons aussi identifier non seulement les aires qui semblent essentielles pour qu'un client puisse en bénéficier, mais aussi les réseaux fonctionnels impliqués dans la dénomination. Ce faisant, nous

pourrons identifier les meilleurs candidats pouvant bénéficier de cette approche, en fonction d'indices neurobiologiques obtenus préalablement à l'intervention orthophonique. Enfin, nous tenterons de répondre à ces questions en étudiant des clientèles qui ne sont actuellement pas desservies dans la clinique orthophonique, du moins dans le système québécois, soit l'aphasie chronique suite à un AVC et l'APP, afin de démontrer le potentiel d'amélioration de ces deux clientèles qui vivent parfois avec de lourdes situations de handicap.

Selon la littérature, des changements cérébraux sont observés suite à la thérapie dans l'aphasie chronique. De plus, plusieurs études ont montré qu'une meilleure récupération langagière est associée à des activations dans l'hémisphère gauche (Cornelissen et coll., 2003; Fridriksson et coll., 2009; Meinzer et coll., 2008). D'ailleurs, de robustes corrélations entre l'amélioration et l'activation d'aires de l'hémisphère gauche ont aussi été rapportées (ex. Fridriksson, 2010; Heiss et Thiel, 2006; Meinzer et coll., 2008). Enfin, la nature de la thérapie peut se refléter dans les activations cérébrales suite à la thérapie (Léger et coll., 2002).

Dans ce contexte, les hypothèses avancées sont les suivantes:

- 1- La plasticité cérébrale s'opèrera plusieurs années après une lésion cérébrale et dans des cas d'aphasie définies comme chroniques.

- 2- Une amélioration comportementale suite à la thérapie SFA sera associée à des modulations dans le recrutement d'aires cérébrales et l'ensemble des aires activé lors de la dénomination ressemblera d'avantage à celui retrouvé chez des sujets sains.
- 3- Les aires recrutées suite à la thérapie seront reliées à la nature sémantique de la thérapie.
- 4- Suite à la thérapie, une plus grande amélioration sera associée à des activations dans l'hémisphère gauche.
- 5- Suite à la thérapie, la connectivité fonctionnelle des réseaux identifiés ressemblera d'avantage à celle que l'on retrouve chez des sujets sains, pour les mêmes réseaux.

La confirmation de l'ensemble des hypothèses fournira des pistes importantes pour l'intervention auprès de personnes présentant des aphasies chroniques. L'objectif ultime est de fournir un ensemble de données sur la nature et l'ampleur des processus de plasticité cérébrale induits par une thérapie spécifique s'opérant après une lésion cérébrale et dans l'APP, afin d'éventuellement permettre de cibler l'approche de thérapie qui offrira une récupération optimale. Parallèlement, ces données probantes pourraient aussi remettre en question les critères de pronostic actuels qui veulent que ce soient l'étendue de la lésion, la sévérité de l'aphasie en

phase sub-aiguë ainsi que l'aspect aigu versus dégénératif qui déterminent les candidats pour la réadaptation.

3. Méthodologie

3.1. Approche méthodologique

Le but de la présente thèse est de montrer que la plasticité cérébrale peut être induite par une thérapie spécifique dans l'aphasie suite à un AVC et dans l'APP, en se servant de l'IRMf. Plus spécifiquement, nous allons tenter d'identifier les changements au niveau des aires et des réseaux activés avant et après la thérapie. Pour se faire, nous allons utiliser un devis expérimental de multiples études de cas uniques à mesures répétées, avant et après une thérapie inspirée de la SFA (Boyle et Coelho, 1995; Ylvisaker et coll., 1985). Le devis de multiples cas uniques est très pertinent lorsque l'on s'intéresse à des populations cliniques, car il permet de tenir compte de facteurs individuels (localisation de la lésion, scolarité, genre, motivation, etc.) pouvant avoir un impact sur les résultats de l'intervention orthophonique. Par ailleurs, ce type de devis est compatible avec une analyse de groupe que nous effectuerons en deuxième lieu.

Compte tenu des mesures répétées requises dans le devis expérimental choisi, l'IRMf s'est avérée être la technique de neuroimagerie la plus indiquée dans le

cadre des présents travaux. L'utilisation de l'IRMf avant et après une thérapie langagière permet de quantifier et visualiser les changements associés à cette thérapie (Davis et coll., 2006), ce que ne permet pas de faire la TEP par exemple. L'IRMf est une des techniques de plus en plus utilisée puisqu'elle permet d'identifier de façon non-invasive les zones du cerveau qui sont activées de manière significative lors d'une tâche cognitive donnée, en utilisant un champ magnétique puissant.

3.2. Participants

Les participants recrutés pour la présente étude sont au nombre de onze et âgés de plus de cinquante ans. Dix des sujets recrutés souffrent d'aphasie suite à un AVC unique dans l'hémisphère gauche alors qu'un patient souffre d'une APP non-fluente. Pour les sujets ayant subi un AVC, les critères d'inclusion pour cette étude étaient : 1) avoir subi un seul AVC dans l'hémisphère gauche au moins deux ans avant l'étude ; 2) présenter une aphasie modérée à sévère ; 3) ne pas recevoir de thérapie orthophonique autre que celle du projet au moment de la recherche ; 4) être droitier ; 5) avoir une vue normale ou corrigée adéquatement. Les critères d'exclusion étaient : 1) présenter une maladie dégénérative, tel que la démence ou un déficit cognitif léger ; 2) présenter d'importants troubles de santé, tels que problèmes pulmonaires ou cardiaques ; 3) être porteur d'éléments métalliques

incompatibles avec l'appareil d'IRMf. Pour le sujet souffrant d'APP non-fluente, les critères d'inclusion étaient : 1-) avoir un profil langagier similaire à un des sujets recrutés l'étude ; 2) présenter une aphasie modérée à sévère ; 3) ne pas recevoir de thérapie orthophonique autre que celle du projet au moment de la recherche ; 4) être droitier ; 5) avoir une vue normale ou corrigée adéquatement. Les critères d'exclusion étaient : 1) présenter d'importants troubles de santé, tel que problèmes pulmonaires ou cardiaques ; 2) porteur d'éléments métalliques incompatibles avec l'appareil d'IRMf.

3.3. Devis expérimental

Avant de débiter l'expérimentation, chaque sujet fut soumis à certains tests langagiers et neuropsychologiques. Ainsi, chaque sujet a été évalué à l'aide du Montréal-Toulouse 86, version bêta (Nespoulous et coll., 1986) pour avoir un profil langagier précis. De plus, afin de préciser le degré de latéralité de chacun des sujets, le test d'Edinburgh (Oldfield, 1971) a aussi administré. Puis, afin de faire un court dépistage de problèmes cognitifs, le *Montreal Cognitive Assesment* (Nasreddine et coll. 2005) a aussi été administré.

Afin de déterminer les items à traiter et pour établir le niveau de base, le Snodgrass et Vanderwart (1980) fut administré à deux reprises, à une semaine

d'intervalle, pour s'assurer que les patients étaient tous dans une phase chronique et qu'ils n'étaient pas dans une période d'amélioration spontanée, tel que recommandé par Nickels (2002). L'intervalle d'une semaine a été choisi pour minimiser le nombre de retraits de l'étude en raison de délais trop grands. La liste des items réussis, à traiter et non-traités a été individualisée et établie à partir des performances de chacun des sujets au Snodgrass et Vandewart (1980). Finalement, afin d'implémenter le principe de soustraction propre à l'IRMf, des images prises à partir des stimuli à traiter ont été distorsionnées numériquement afin de constituer la condition contrôle. Lorsque les sujets voyaient une telle image, ils étaient entraînés à dire 'BABA', afin que la condition contrôle soit la plus comparable possible à la condition expérimentale.

Le déroulement des études en IRMf fut le suivant : suite à la première séance d'IRMf, on identifiait les bonnes et les mauvaises réponses produites au cours de la séance d'IRMf. A partir des items non réussis durant la première séance d'IRMf, une liste de mots à traiter et une liste contrôle de mots non-traités ont été personnalisées pour chacun des participants, tout en les balançant au niveau de la fréquence, de la longueur des mots et de leur complexité syllabique. Par la suite, les sujets recevaient alors la thérapie inspirée de la SFA (Boyle et Coelho, 1995; Ylvisaker et Szekeres, 1985), administrée par une orthophoniste expérimentée et

entraînée afin que tous les sujets reçoivent la même thérapie. La thérapie fut administrée jusqu'à ce que les patients soient capables de nommer 80% des items traités, pour un maximum de 6 semaines. Suite à la thérapie, une seconde séance d'IRMf fut réalisée, dans laquelle la même tâche de dénomination était reprise. Pour un schéma graphique du design expérimental, voir la Figure 6.

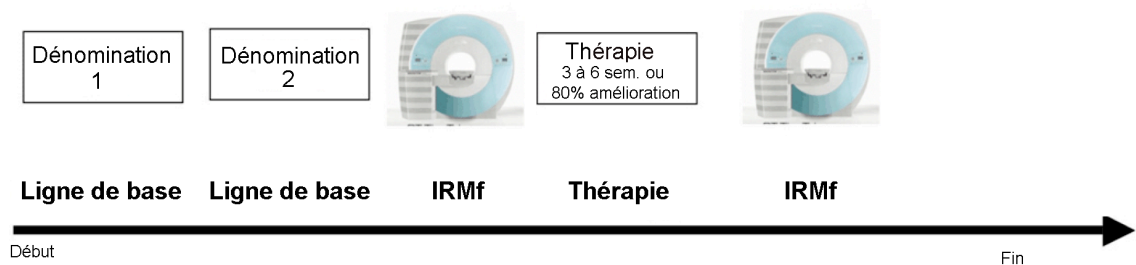


Figure 6 : Représentation chronologique du design expérimental.

3.4. Thérapie

La thérapie utilisée est inspirée de la SFA (Boyle et Coelho, 1995; Ylvisaker et Szekeres, 1985), mais elle a été légèrement modifiée pour mieux répondre aux besoins de la population ciblée.

D'après la thérapie SFA originale, l'image à nommer est placée au centre d'un schéma et on demandait aux patients de nommer l'image cible. Ensuite, indépendamment de la réussite à dénommer l'image, on demande aux patients de nommer six traits sémantiques prédéterminés et constants pour chacune des

images (Boyle et Coehlo, 1995) (Figure 7). Lorsque le patient n'arrive pas à nommer ces traits sémantiques, le clinicien donne la réponse au patient oralement et ensuite par écrit.

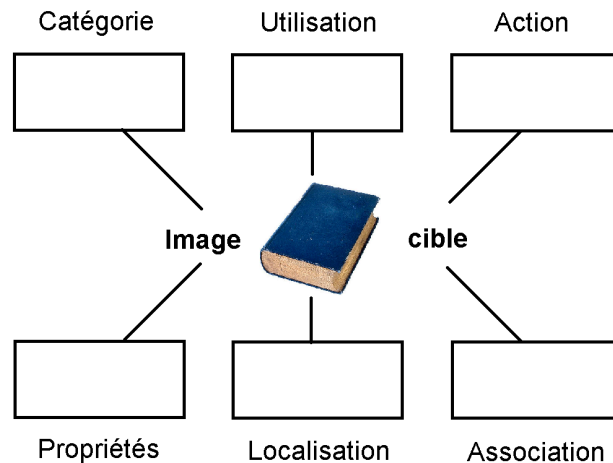


Figure 7 : Adaptation en français du schéma de la thérapie SFA originale telle que décrite par Boyle et Coehlo (1995).

Compte tenu de la sévérité de l'aphasie des participants, seulement trois traits sémantiques étaient demandés à la personne avant de lui donner la cible (Figures 8 et 9), comparativement à 6 dans la thérapie originale (Figure 7). Ainsi, les stimuli étaient présentés individuellement dans un ordre aléatoire et le sujet devait nommer chacune des images. Lorsque l'image était nommée correctement, l'orthophoniste pouvait passer immédiatement au stimulus suivant ou offrir le choix de nommer jusqu'à trois traits sémantiques tel que fait en thérapie, ce qui pouvait être fait par le participant et l'orthophoniste. Par contre, lorsque le sujet n'arrivait

pas à nommer l'image, des questions visant à accéder aux représentations sémantiques lui étaient posées, tout en intégrant les réponses données par le sujet. Ces questions pouvaient faire référence à la catégorie, la fonction, les propriétés physiques ou toute autre association sémantique en lien avec l'image, tout comme dans la thérapie originale. Après trois questions, la cible était donnée oralement et le sujet devait répéter le mot une seule fois. Conséquemment, au début de la thérapie, l'orthophoniste participait plus activement au processus de recherche du mot et le retrait des indices se faisait à mesure que le sujet s'induisait lui-même, en produisant oralement les traits sémantiques qui précédaient l'accès au mot cible.

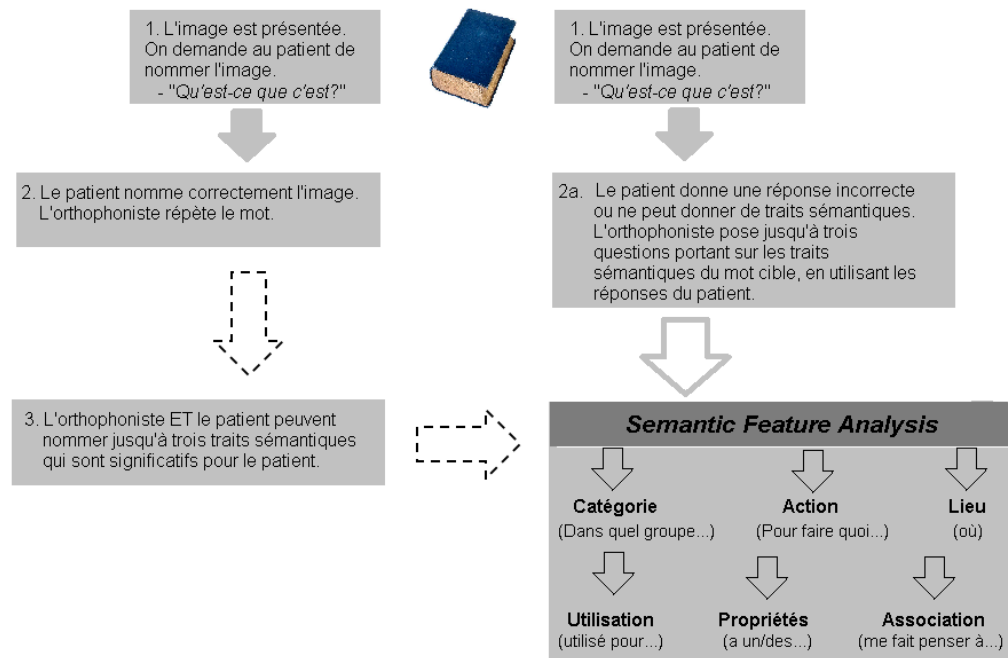



Figure 8 : Représentation de la thérapie SFA modifiée appliquée dans le cadre des trois études de cette thèse.

SFA-modifiée



Participant: Maison
 Orthophoniste: Oui, on en retrouve à la maison. Que fait-on avec cet objet?
 Participant: Lire
 Orthophoniste: Et dans votre maison, où placez-vous cet objet que l'on peut lire?
 Participant: Bibliothèque
 Orthophoniste: Dans votre maison, quel objet que vous pouvez lire est rangé dans votre bibliothèque?
 Participant: Un livre
 Orthophoniste: Un livre, très bien.

Figure 9 : Exemple de réponses produites par un participant pour l'image du livre en utilisant la thérapie SFA modifiée.

3.5. Méthodes d'analyse

Les méthodes d'analyses comportementales et neurobiologiques seront présentées dans chacun des articles soumis dans le cadre de cette thèse et qui sont présentés dans le chapitre qui suit.

Chapitre III. Articles publié et soumis

Article I.

Marcotte, K. et Ansaldo, A.I. (2010). The Neural Correlates of Semantic Feature Analysis in Chronic Aphasia: Discordant Patterns According to the Etiology. *Seminars in Speech and Language*, 31(1) : 52-63.

The Neural Correlates of Semantic Feature Analysis in Chronic Aphasia: Discordant Patterns According to the Etiology

Karine Marcotte, M.O.A.,^{1,2,3} and Ana Inés Ansaldo, Ph.D.^{1,3,4}

¹ Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal.

² Faculty of Medicine, Université de Montréal

³ Unité de neuroimagerie fonctionnelle, Research Center, Institut
Universitaire de Gériatrie de Montréal

⁴ Speech-Language Pathology, Faculty of Medicine, Université de Montréal,
Montréal, Québec, Canada.

Address for correspondence and reprint requests:

Karine Marcotte, M.O.A.,
4565 Queen Mary Road,
Montreal,
Quebec,
H3W 1W5,
Canada

Abstract

This event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI) study reports on the impact of semantic feature analysis (SFA) therapy on the neural substrate sustaining the recovery from severe anomia in two patients: one participant was diagnosed with primary progressive aphasia (PPA) 2 years before this study; the other participant acquired aphasia 8 years before this study. The participant with PPA showed severe progressive nonfluent aphasia (PNFA), the language profile being similar to a Broca's aphasia; the stroke patient presented with Broca's aphasia and a severe apraxia of speech (AOS).

To examine the neural substrate allowing for recovery, both patients received brief and intensive therapy with SFA; behavioral and event-related (ER)-fMRI measures during oral picture naming were obtained pre- and post-therapy. Both patients benefitted from SFA to improve their naming performance. Functional MRI performances on trained and correct pretraining items were contrasted. Adaptive brain plasticity appeared to operate differently in each patient, despite the similarity of naming recovery profiles.

KEYWORDS: er-fMRI, aphasia, language therapy, stroke, primary progressive aphasia

Learning Outcomes

As a result of this activity, the reader will be able to (1) identify positive outcomes in both progressive nonfluent aphasia and chronic aphasia after semantic therapy and, (2) distinguish the differential brain plasticity mechanisms thought to sustain these improvements.

Introduction

The term “aphasia” is generally used to refer to an acquired language impairment, which affects language production and/or comprehension, as a result of a stroke. However, aphasia can also be observed as a result of neurodegenerative changes affecting the frontotemporal region, as in the case of primary progressive aphasia (PPA)¹ a neurodegenerative disease characterized by a progressive language impairment, which eventually evolves to dementia.¹ A distinction is made between the fluent and nonfluent variants of PPA. Progressive nonfluent aphasia (PNFA) corresponds to the agrammatic subtype of PPA and is characterized by a progressive deficit in phonology and syntax. At the first stage of PNFA, the language profile resembles that of post-stroke Broca’s aphasia and then gradually develops into global aphasia.¹

Anomia is observed in both PPA and stroke-induced aphasia. In most cases of aphasia from stroke, a lessening in the severity of anomia is observed. However, the degree of recovery varies from one patient to another. In many cases, major recovery is observed in the subacute phase, shortly after brain injury; however, in other cases very little recovery is observed during that period. It has generally been assumed that early intervention during the acute phase has a positive outcome² whereas improvement in the chronic stage is assumed to be unlikely. However, this idea has recently been challenged by studies showing language improvement resulting from intensive therapy with patients in the chronic phase.³⁻⁶

Approaches to anomia therapy

Language therapy has been shown to be effective in triggering recovery from anomia in post-stroke aphasia. Essentially, two broad groups of approaches are used to work on anomia in post-stroke aphasia: phonological approaches and semantic approaches. Phonological approaches consist of a series of therapy strategies with a focus on word phonology. Phonological strategies are most frequently used with patients with impairments in the retrieval of phonological forms, at the access or representation levels of the phonological output lexicon.^{5,7}

Conversely, semantic approaches seek to improve word retrieval by stimulating the

semantic system with a wide variety of tasks.² Some evidence suggests that both approaches can result in improvement of naming ability and also lead to some generalization of therapy effects to untreated items.² Among the semantic approaches to therapy, semantic feature analysis (SFA) therapy⁸ aims at the activation of semantic representations of a word. This therapy's approach is based on spreading activation theory⁹ according to which the activation of the semantic features of a target word results in the activation of the target's semantic system, which itself contributes to the activation of the target's corresponding phonological information and word production. Thus, stimulation of the semantic system is considered to spread out to all language processing levels, including phonological processing and articulatory planning.

The only published study of therapy for anomia in PNFA is by Jokel et al.¹⁰ who examined the impact of the computer-based MossTalk Words¹¹ therapy program in two cases. Although the intensity of therapy differed in each case, both participants showed improvement with trained items, and some generalization of therapy effects were seen at the syntactic level immediately after treatment. However, the score returned to the baseline after 6 months. Considering the impact of PPA on communication abilities, there is a clear need for further studies in this field, particularly given up-to-date, that no specific treatment approach for this population

is available in most clinical settings.¹²

Neuroimaging evidence

Recent advances in neuroimaging provide a new perspective on the study of recovery from anomia; thus, research on therapy-induced brain plasticity in the recovery from anomia has increased considerably in the last decade. Brain plasticity is defined as the brain's potential to modify neural networks in both healthy and damaged tissue. Most research has approached the issue of brain plasticity with reference to two neurobiological mechanisms: functional reactivation and functional reorganization.

Functional reactivation is observed when after a period of functional inactivity resulting from brain damage, areas enclosed in the language network recover their function.¹³ Functional reorganization consists of the activation of neural networks that differ from those that serve processing in healthy participants. Evidence from neuroimaging studies on functional reorganization in post-stroke aphasia has shown that reorganization may engage perilesional areas in the left hemisphere (LH)¹⁴ or it may recruit right hemisphere (RH) areas homologous to the damaged LH areas, particularly when permanent damage to LH areas is observed.^{15,16} However, recent neuroimaging studies also suggest that the recovery of aphasia

may also be supported by both hemispheres together.¹⁵ Further, some studies suggest that in cases of small LH lesions and mild aphasia, language recovery may be associated with LH activations¹⁴, whereas in cases of extended LH lesions and severe aphasia, recovery supported by RH activation has been reported.^{3,17} Thus, the relative contribution and efficacy of either cerebral hemisphere to the recovery from aphasia is likely to be affected by several factors, including time post-onset, and extent and location of the lesion.

A small number of studies describing the functional network that supports recovered language in the chronic phase of aphasia have been published.^{14,16} A few studies have investigated the reorganization process by describing the neural correlates associated with the recovery of naming following specific speech-language therapy.⁴⁻⁶ For instance, Fridriksson et al.⁴ studied the effect of therapy focused on 15 words chosen by the patient. These researchers found an increase of bilateral neural activity associated with language performance in the two patients for whom the therapy was effective. However, considering that the analyses were made with both correct responses and paraphasia, it is difficult to discriminate between those areas contributing to recovery and those responsible for error production. Two studies provide evidence for RH contribution to aphasia recovery, and both concern participants with extended LH lesions. Meinzer et al.⁵ compared

correct responses to errors in a naming task during fMRI, with a chronic Wernicke's aphasia participant. The results showed the activation of homologous areas in the RH with correct responses after 2 weeks of constraint-induced language therapy.⁴ These results support the idea that the RH may contribute to recovery from aphasia in the case of extended lesions.^{3,17} Similarly, Vitali et al.⁶ investigated the impact of phonological therapy in two patients with chronic aphasia. The patient with the larger lesion showed less improvement than the one with a smaller lesion; activations in the former patient were observed in the right frontal area, homologous to Broca's area.

Only one neuroimaging study on the neural substrate of naming improvement in PPA patients has been published to date. Finocchiaro et al.¹⁸ stimulated the left anterior midfrontal gyrus with a high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocol. The authors found a therapy-specific effect (rTMS stimulation) on verb naming. Similar to Finocchiaro et al.¹⁸, Cotelli et al.¹⁹ reported improvement in verb naming in a group of 15 participants with anomia following Alzheimer's disease (AD). In line with previous evidence²⁰, these results suggest a potential for brain plasticity in the first stages of AD and in cases of PPA.¹⁸

The present study describes therapy-induced brain plasticity in chronic and severe

aphasia. A pre/post-therapy event-related fMRI design was used to examine the impact of intensive SFA therapy on the neural substrate that is sustaining the recovery from anomia in two patients, one with a PNFA and the other with post-stroke aphasia.

Materials and Methods

Participants

CM is a 66-year-old, right-handed man who was 8 years post-onset from a left frontotemporal stroke, which resulted in severe nonfluent aphasia and apraxia of speech (AOS). He had received individual language therapy intermittently over the previous 8 years. At the beginning of the study, he was not receiving language therapy. Aphasia testing conducted at that point showed severe chronic Broca's aphasia and AOS. (For both participants, Table 1 contains clinical and sociodemographic information, and Fig. 1 shows structural magnetic resonance imaging [MRI]).

FC is a 60-year-old, right-handed man who was 2 years post-diagnosis with a non-fluent PPA, which was associated with frontotemporal degeneration. At the time of the study, FC had severe nonfluent aphasia. He had never received language therapy. Aphasia testing showed a profile similar to a chronic Broca's aphasia

Table I: Clinical and socio-demographic parameters of CM and FC

Patient ID	Age	Sex	Education (Years)	Handedness	Etiology	Months Post-Onset	Aphasia Syndrome	Aphasia Severity	# of TX
CM	66	M	18	Right	CVA	84	Broca	Severe	9
FC	60	M	16	Right	Atrophy	24	Broca	Severe	9

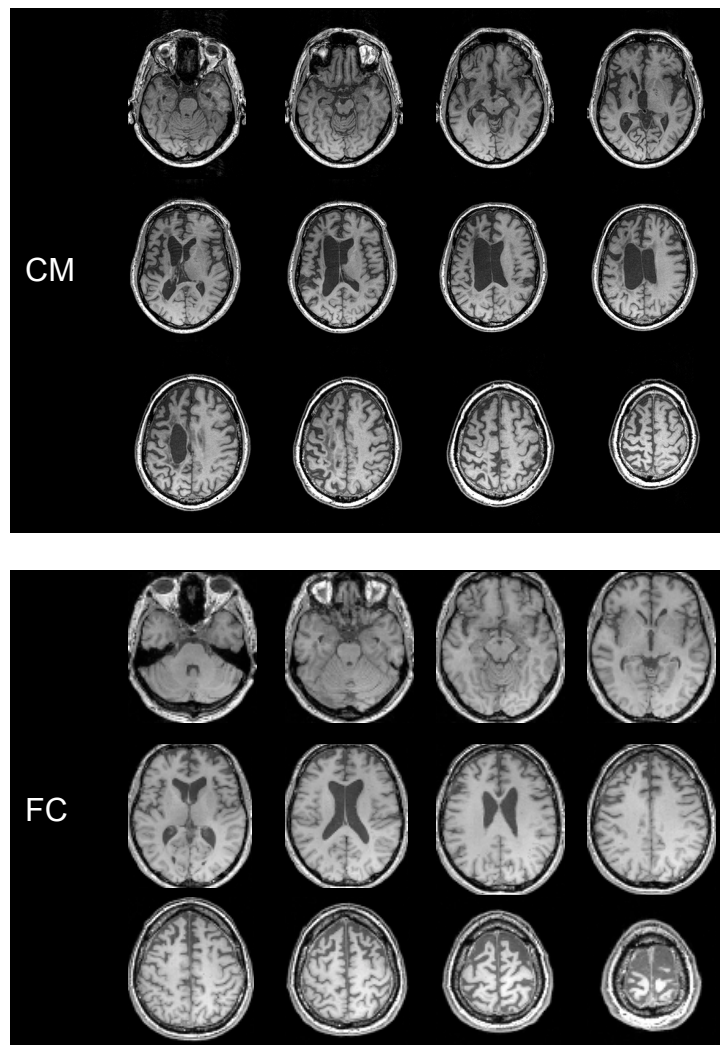


Figure 1 : Anatomical MRI (T1) of the stroke patient (CM) and of the NFPA patient (FC).

Procedure and Design

Before treatment, both participants were examined with the Montreal-Toulouse 86 Beta version²¹ to describe their aphasia profile, and the Edinburgh Inventory²² to assess handedness. They underwent two baseline naming assessments with Snodgrass and Vandewart's²³ 260 object images within a 1-week interval; both participants showed a stable oral naming performance. From the pretherapy scanning results, a list of 30 correctly and 30 incorrectly named items was built for both nouns and verbs. Thirty numerically distorted images served as the control condition. Participants were instructed to name the randomly presented pictures of nouns and verbs, and to say 'baba' to distorted pictures. Oral responses were audio recorded.

Therapy

Both patients attended three 60-minute sessions per week for 3 weeks. Training stimuli, 15 objects and 15 verbs chosen from the incorrectly named pictures prior to therapy from the Snodgrass and were presented individually and in random order, and patients were asked to name each picture. If they accurately named the picture, the speech-language pathologist (SLP) moved on to another stimulus. When the participant was unable to name the picture, he was prompted with semantic features from SFA to activate a semantic network and thereby facilitate

word retrieval. Thus, if the participant gave an incorrect response that was related to the picture, prompts were generated based on what he said. After three prompts, the target word was presented orally to the patient, who was then asked to repeat the word. After 3 weeks, both CM and FC reached a criterion level of 80% correct for both nouns and verbs.

Functional Imaging

For the functional images, 28 contiguous 3-mm slices were obtained using a 3T Magnetom TRIO (Siemens, Germany). A standard T1 was also acquired during each session for high-resolution anatomical images of the patients' brains. The functional MRI (fMRI) data were analyzed using a conventional statistical parametric mapping (SPM) analysis (SPM-2, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). A single statistical analysis combining the data from the first and second fMRI sessions was performed for both participants. Effects of interest (successful naming with treated/ untreated/correctly named items pretherapy) were independently modeled in the statistical analysis.

Results

Stroke Patient: CM

By the end of the therapy period, CM was able to name all 15 trained objects and

12 out of 15 verbs. During post-therapy scanning, however, he performed less well compared with his last therapy session (Fig. 2). Thus, during scanning, CM correctly named 12 trained objects and 10 trained verbs. He also named four untrained objects and verbs, which he was unable to name before therapy. Similarly, CM improved his naming ability on the Snodgrass and Vandewart set²³ mainly with the trained items.

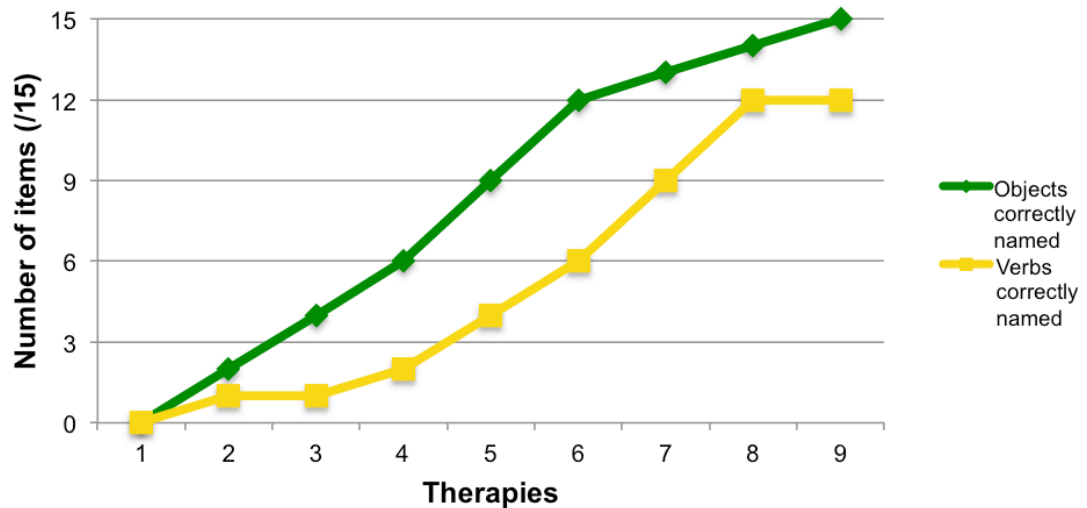


Figure 2 : Number of trained nouns and verbs correctly named in each session by stroke patient (CM).

Compared with correctly named objects before therapy, trained objects revealed activations in the right precentral gyrus (PreCG), the superior frontal gyrus (SFG) bilaterally, the inferior occipital gyrus (IOG) bilaterally, and the left globus pallidus.

Thus, post-therapy activation maps with objects were larger in the LH (Fig. 3). With trained verbs, however, post-therapy activations were bilateral and specifically included the left inferior temporal gyrus (ITG), the superior temporal gyrus (STG), the middle temporal gyrus (MTG), the left middle occipital gyrus (MOG), the right cuneus, the right PreCG, the right middle frontal gyrus (midFG), the right dorso-lateral prefrontal cortex, the right cingulate gyrus, and the right parahippocampal gyrus (PHipG) (Fig. 4) (voir l'annexe I de la présente thèse pour le détail des activations obtenues).



Figure 3 : Significant BOLD signal increase with trained objects (left panel) versus spontaneously named objects prior to therapy (right panel) in CM. (The images are presented according to the radiological convention: left is right and right is left.)

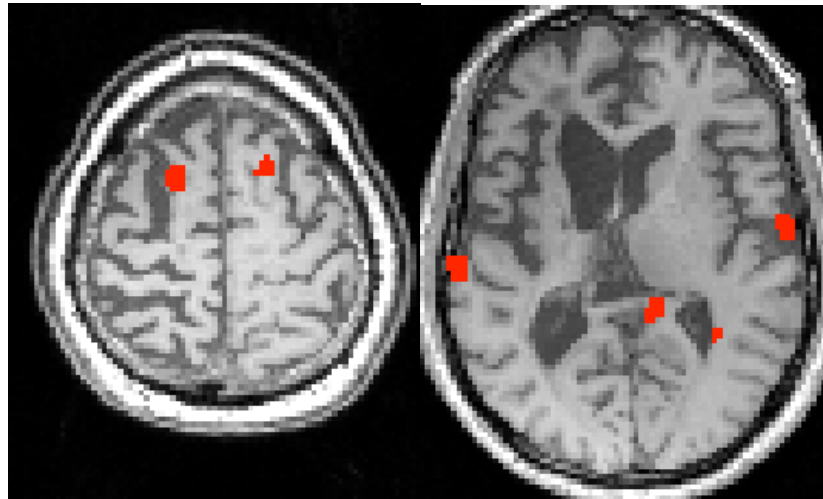


Figure 4 : Significant BOLD signal increase with trained verbs (left panel) versus spontaneously named verbs prior to therapy (right panel) in CM. (The images are presented according to the radiological convention: left is right and right is left.)

Because the goal of the present study was to look at therapy-induced brain plasticity with SFA, we wanted to compare the network for spontaneous correct naming before therapy with the one observed post-therapy. Before therapy, activation maps of accurate object naming included the bilateral PHipG, the right MTG, the superior parietal lobule (SPL) and STG bilaterally, the left cuneus, the right fusiform, right postcentral gyrus (PostCG), and the right cerebellum (Fig. 3). Thus, most activations were in the RH; this was also the case with accurately named verbs before therapy, which significantly activated the right ITG, the MTG, the STG, the postCG, the PHipG, and the cerebellum. The LH activations included the thalamus, the postCG, and the SPL (Fig. 4). After therapy, fewer areas were recruited with trained nouns and verbs compared with pre-therapy activation maps

for spontaneously named items. Moreover, post-therapy significantly activated more naming-specific areas, compared with those recruited before therapy.

Nonfluent Primary Progressive Aphasia Patient (FC)

After nine SFA therapy sessions, FC could name 14 trained objects and 14 trained verbs. Like CM, his performance in the scanner was less accurate compared with the last therapy session. Thus, FC correctly named 10 trained objects and 10 trained verbs during the fMRI scan, but could not name any untrained items, which shows a training-specific therapy effect (Fig.5).

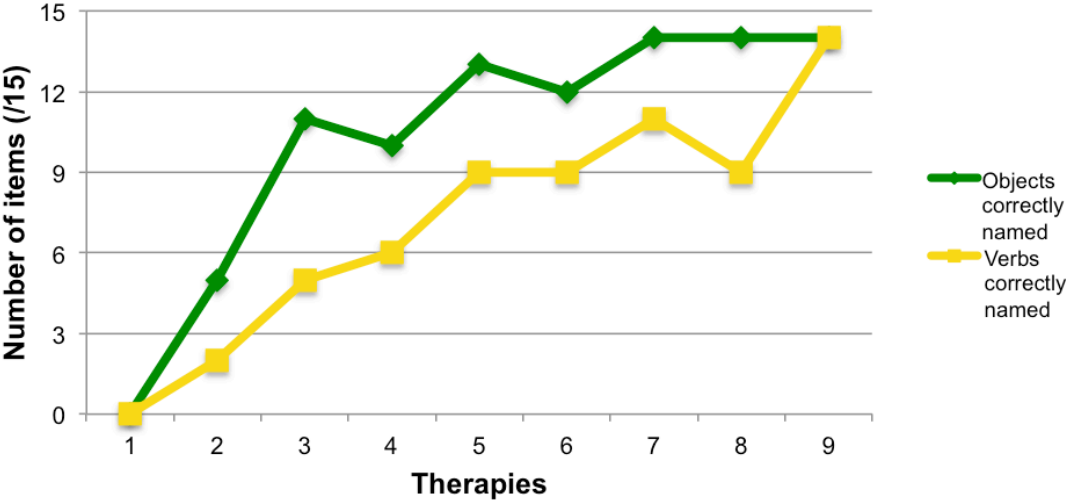


Figure 5 : Number of trained nouns and verbs correctly named in each session by progressive nonfluent aphasia (PNFA) patient (FC).

Correctly named trained objects recruited mostly RH areas. These included the SPL and the IPL bilaterally, the precuneus, the right PHipG, and the paracentral gyrus. Significantly activated LH areas were subcortical and included the thalamus, the putamen, and the lateral globus pallidus. The left STG and MTG were also recruited with trained objects after therapy (Fig. 6). With verbs, the activations were slightly larger in the LH, although RH areas were also recruited. In particular, trained verbs recruited bilateral inferior parietal areas, the MFG, the IFG, the left ITG and fusiform gyri, the right MTG, the left SPL, the left lingual gyrus, the left MOG, and the right precuneus (Fig. 7).

Correct object naming before therapy recruited the inferior parietal lobule (IPL), the preCG, the MOG, and the cuneus—all in the RH—and the cerebellum bilaterally (Fig. 6). With verbs, FC significantly activated the right SFG and STG; further, smaller clusters were observed in the left precentral and cingulate gyri (Fig. 7). Hence, before therapy, recruitment was slightly larger in the RH, both with nouns and verbs. Unlike CM, FC showed larger post-therapy activation maps compared with pre-therapy ones, and more significantly activated semantic processing areas. (Detailed imaging data for both participants may be obtained from the authors.)

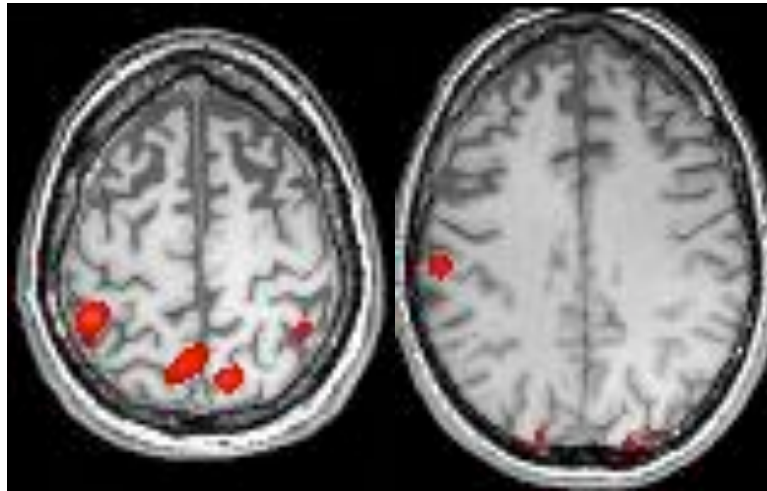


Figure 6: Significant BOLD signal increase with trained objects (left panel) and spontaneously named objects prior to therapy (right panel) in FC. (The images are presented according to the radiological convention: left is right and right is left).

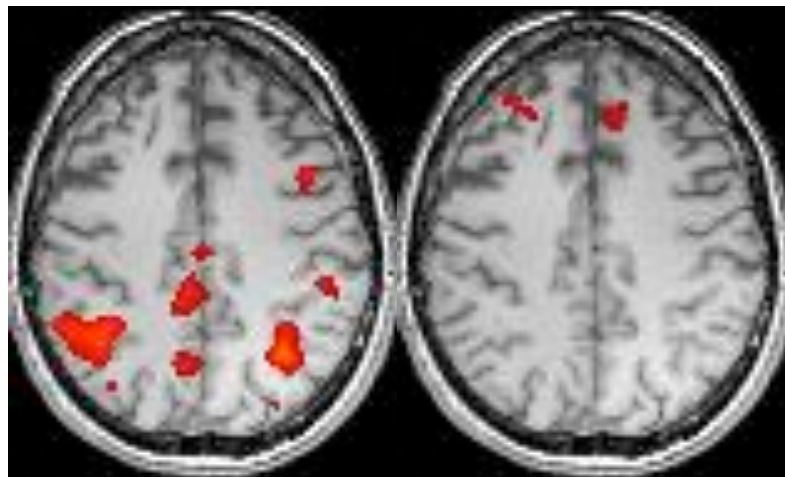


Figure 7 : Significant BOLD signal increase with trained verbs (left panel) and spontaneously named verbs prior to therapy (right panel) in FC. (The images are presented according to the radiological convention: left is right and right is left).

Discussion

This study examined the neural correlates of efficient SFA therapy in two cases of chronic aphasia. This is the first study to show the efficacy of SFA in a case of chronic anomia resulting from degenerative brain lesion. Concurrently with behavioral improvement, changes in the neural substrate of naming were observed in both participants. In line with previous longitudinal studies²⁴, these results show that brain plasticity is still possible even several years after aphasia onset. Further, our results show different spontaneous and therapy-induced brain plasticity mechanisms in both participants. In the case of post-stroke aphasia (CM), compensation mechanisms developed before the present study resulted in predominantly RH recruitment. Conversely, pretherapy activations were bilateral in the participant with PNFA (FC). These results suggest that spontaneous brain plasticity mechanisms could differ depending on aphasia etiology; thus the progressive nature of PNFA may have allowed for gradual bilateral compensation. Differences across participants were also observed in the therapy-induced brain plasticity activation patterns. Thus, the post-stroke participant showed contraction of the network, specifically recruited phonological processing, and speech programming areas, whereas the PNFA participant recruited the left IPL, STG and MTG with objects and the left IFG, ITG and fusiform gyrus with trained verbs. Thus, the PNFA participant mostly recruited semantic processing areas after training.

Interestingly, despite the differences in the spontaneously developed neural networks across patients, both of them showed bilateralization of efficient naming networks following SFA.

Stroke Patient: CM

In the case of CM, post-therapy activations included the right preCG and the SFG bilaterally, both of which are known for being involved in speech production and articulatory planning.²⁵ Interestingly, CM showed no significant activation in semantic processing areas, which is surprising given that SFA focuses on the stimulation of the semantic features of words. However, considering that CM's comprehension abilities were relatively preserved in comparison with his phonological processing and speech and motor programming abilities, it is possible that the activation seen in the post-therapy fMRI session reflect the speech programming processing, which was in fact the most disrupted, as a result of spreading activation from the semantic system. Interestingly, SFA therapy appears to have had a different impact with verbs, with greater activity for trained verbs observed in the MTG and STG in the LH, including Wernicke's area. Activation in the left MTG has been reported in a wide range of semantic tasks²⁶, whereas the activation of Wernicke's area is generally associated with access to the lexical word form²⁷. Before therapy, activations were observed in the ITG, MTG and STG,

but in the RH rather than the LH. Reactivation of perilesional LH areas is considered to result in better aphasia recovery.⁵ Thus, the results of the present study suggest that intensive training with SFA may lead to the reactivation of perilesional brain areas, in patients with chronic aphasia.^{3,17} It is plausible that the semantic nature of SFA contributed to the reactivation of the LH semantic network, particularly with verbs; thus, it is possible that the severe verb naming deficits observed before therapy included some semantic processing component. A pre/post-therapy description of semantic versus phonological components of CM's anomia with nouns and verbs could have provided some cues to better understand the distinct impact of SFA with verbs and nouns.

Significant activation occurred in the right dorsolateral prefrontal cortex with trained verbs only; this is consistent with previous studies on naming in healthy populations²⁸, as well as with lesion studies²⁹ that report an RH take-over in cases of permanent damage to LH language processing areas. As proposed by Hecaen³⁰ and Sergent³¹, it is likely that this takeover is facilitated by anatomical and neurofunctional similarity between the damaged areas and their contralateral equivalents.

Finally, CM showed a post-therapy contraction of the activation pattern; thus,

specifically with nouns, the number of voxels and brain areas significantly activated following therapy was much smaller than before therapy. With verbs, the number of significantly activated areas was also smaller, but activation clusters were larger. Previous studies have shown that motor overtraining³² and improved performance on language tasks³³ result in a concentration of activation maps. In line with this evidence^{32,33}, the results of the present study suggest that the naming strategy induced by SFA considerably reduced naming effort in CM, which resulted in lesser recruitment needs to support word retrieval. It is possible that verbs remained more effortful to produce than nouns.

Nonfluent Primary Progressive Aphasia: Patient: FC

Following SFA, FC's efforts to name trained objects resulted in the recruitment of temporal areas. Specifically, the left MTG and STG were recruited, both of which have been shown to be active in a variety of picture naming tasks.³⁴ The bilateral activation of the IPL, which has been related to semantic integration^{34,35} was observed as well following SFA. Moreover, trained verbs also recruited semantically related areas, more specifically the left ITG and the right MTG, as well as the fusiform gyrus bilaterally. These activations are consistent with the semantic nature of SFA and therefore are likely to have been therapy-induced.

As discussed earlier, previous studies have found evidence that verb naming is associated with activations in the frontal lobes.^{28,29} Martin et al.³⁶ observed selective activation in the left IFG with action naming, which is also true in the case of FC. Accordingly, the post-therapy naming network showed a more “normalized” pattern, as opposed to what was observed in case of the stroke patient, CM. As discussed by Fridriksson et al.⁴ and Musso et al.³⁷, a stroke may lead to compensatory cortical adaptation of areas not specific to language processing. This does not appear to be the case with FC, who has a degenerative disease. In fact, the evidence shows that SFA therapy worked well with FC and led to the activation of semantic processing areas that were not activated before therapy. Further, the present results concur with previous reports on the reactivation of preexisting networks in participants with PNFA, whereas a reorganization factor seems to be underlying adaptive plasticity mechanisms observed in the post-stroke participant, CM.

Before therapy, the activations obtained with objects were less specific to the naming task than that observed post-therapy, for both objects and verbs. Interestingly, activation in the right preCG, which is implicated in speech production and articulatory planning, and in the right IPL, which is involved in the phonological loop of verbal working memory, suggest that FC was relying more on a phonemic

strategy than on a semantic strategy to retrieve words. Thus, following therapy, FC may have changed his word retrieval strategy with verbs from a phonologically based to a semantically based strategy. This claim is further supported by the activation encountered with correctly spontaneously named verbs before therapy. Hence, FC showed significant activation of the preCG and the cingulate, which have been previously associated with articulatory planning³⁸ and persistent effortful articulatory processing of phonological sequences in lexical learning³⁹; he also showed significant activation in the right MFG and IFG (Brodmann area 8), both of which have been reported to occur during articulatory processing.⁶

Contrary to CM, FC recruited larger network after therapy. With objects, more voxels were activated after therapy, but the number of areas did not increase. With verbs, both number of voxels and number of areas were larger after therapy. Previous evidence showed greater recruitment of the same brain regions in patients with Alzheimer's disease as a means of compensation.⁴⁰ This greater need for recruitment was associated with improved performance, which in the present case consists of improved naming abilities. Thus, SFA appears to induce brain plasticity changes in stroke patients, but also triggers compensatory brain plasticity mechanisms in degenerative disease. Further, this evidence suggests that degenerative diseases do not preclude adaptive brain plasticity, at least in the

short term following intensive intervention. The efficacy of SFA to trigger adaptive plasticity in cases of degenerative disease should be further explored.

In general, recent studies of motor and language recovery have suggested that RH activation may reflect maladaptive brain plasticity mechanisms, unrelated to functional performance.⁴¹ More specifically, Naeser et al.⁴¹ showed that the inhibition of the RH areas with repetitive transcranial magnetic stimulation resulted in improved language. The present findings do not appear to support this point of view; only good responses were associated to RH activations, suggesting that they support efficient language performance. Our results agree with previous studies reporting RH activation in association with language improvement.²⁵

Heiss et al.⁴² demonstrated that better recovery was observed in the case of a reactivation of left temporal regions. Cardebat et al.⁴³ also showed that with improved performance, less activation was observed in normal participants, whereas the patterns tend to “normalize” in patients. Accordingly, because naming tasks normally recruit the LH predominantly⁴³ normalization of the activations patterns in patients who recruited the RH before therapy should lead to larger LH recruitment with improved performance following therapy, as shown by CM with object naming.

Regarding therapy intensity, in a recent meta-analysis, Bhogal et al.³ claim that positive treatment effects are associated with at least 8.8 hours of therapy per week. In our study, both CM and FC showed positive outcomes with 3 hours of therapy per week. Although it is possible that the outcome could have been even better with more intensive therapy, we chose this frequency because it is relatively close to the amount of speech-language therapy patients receive from external services, at least in Quebec. The implementation of more than 8.8 hours of treatment per week appears to be expensive and difficult to put into practice, largely because it requires patients to stop their daily activities during the duration of the therapy.⁴⁴ Further, Bhogal et al.³ did not consider the type of the therapy provided or whether it was delivered on an individual or group basis. Thus, the fact that both of the participants in the present study received individual therapy, with intensive training of a limited number of items over the course of the entire therapy, contributed to their achieving improvement; however, that may be a function not only of the number of weekly hours provided, but also of the number of items trained during those hours.

It is interesting to note that therapy-induced activation varied across participants, despite equivalent behavioral improvement. It is possible that these differences arise from their differing etiologies. This working hypothesis should be further

explored by multiple single-case studies, with a larger number of post-stroke Broca's aphasia and PNFA subjects.

Research on the neural correlates associated with specific aphasia therapy effects may provide a better understanding of which aphasia profiles are likely to benefit from a given therapy approach.⁴⁴ Multiple single-case studies may provide insights into brain plasticity, which will contribute to better design group studies. However, because brain damage may disrupt the cognitive system in multiple ways⁴⁵, averaging over a group of patients has to be done carefully, with very precise hypotheses.⁴⁶

Acknowledgments

This study was possible thanks to a Canadian Institute in Health Research Doctoral grant to KM and a Fonds de recherche en santé du Québec grant to AIA.

NB : Les activations détaillées de chacun des participants n'ont pas été publiées dans cet article mais sont rapportées dans l'Annexe A.

References

1. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001;49(4):425–432
2. Nickels L. Therapy for naming disorders: revisiting, revising, and reviewing. *Aphasiology* 2002;16 (10/11):935–979
3. Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003; 34(4):987–993
4. Fridriksson J, Morrow-Odom L, Moser D, Fridriksson A, Baylis G. Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *NeuroImage* 2006;32(3):1403–1412
5. Meinzer M, Flaisch T, Obleser J, et al. Brain regions essential for improved lexical access in an aged aphasic patient: a case report. *BMC Neurol* 2006;6:28
6. Vitali P, Abutalebi J, Tettamanti M, et al. Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2007;21(2):152–160
7. Miceli G, Amitrano A, Capasso R, Caramazza A. The treatment of anomia resulting from output lexical damage: analysis of two cases. *Brain Lang* 1996;52(1):150–174

8. Boyle M, Coelho CA. Application of semantic feature analysis as a treatment for aphasic dysnomia. *Am J Speech Lang Pathol* 1995;4:94–98
9. Collins AM, Loftus EF. A spreading activation theory of semantic processing. *Psychol Rev* 1975; 52:407–428
10. Jokel R, Cupit J, Rochon E, Leonard C. Relearning lost vocabulary in nonfluent progressive aphasia with MossTalk Words1. *Aphasiology* 2009;23(2):175–191
11. Fink RB, Brecher A, Schwartz MF, Robey RR. A computer-implemented protocol for treatment of naming disorders: evaluation of clinician-guided and partially self-guided instruction. *Aphasiology* 2002;16:1061–1086
12. Nickels L, Croot K. Progressive language impairments: intervention and management [editorial]. *Aphasiology* 2009;23(2):1–2
13. Cappa SF. Recovery from aphasia: why and how? *Brain Lang* 2000;71(1):39–41
14. Warburton E, Price CJ, Swinburn K, Wise RJ. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(2): 155–161
15. Nhan H, Barquist K, Bell K, Esselman P, Odderson IR, Cramer SC. Brain function early after stroke in relation to subsequent recovery. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24(7):756– 763

16. Crinion J, Price CJ. Right anterior superior temporal activation predicts auditory sentence comprehension following aphasic stroke. *Brain* 2005;128(Pt 12):2858–2871
17. Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41(1):172–187
18. Finocchiaro C, Maimone M, Brighina F, Piccoli T, Giglia G, Fierro B. A case study of Primary Progressive Aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment. *Neurocase* 2006;12(6):317– 321
19. Cotelli M, Borroni B, Manenti R, et al. Action and object naming in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Neuropsychology* 2006;20(5):558– 565
20. Bäckman L, Andersson JL, Nyberg L, Winblad B, Nordberg A, Almkvist O. Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52(9):1861– 1870
21. Nespoulous J-L, Lecours AR, Lafond F, et al. Protocole Montréal-Toulouse d'examen linguistique de l'aphasie MT-86 Beta version. 1986 ; Isebergues : L'Ortho Edition
22. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9(1):97–113

23. Snodgrass JG, Vanderwart M. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol [Hum Learn]* 1980;6(2):174–215
24. Ansaldo AI, Arguin M, Lecours AR. Recovery from aphasia: a longitudinal study on language recovery, lateralization patterns, and attentional resources. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26(5):621–627
25. Luzzatti C, Aggujaro S, Crepaldi D. Verb-noun double dissociation in aphasia: theoretical and neuroanatomical foundations. *Cortex* 2006;42(6):863–875
26. Démonet JF, Pernet C, Kouider S, Musso M. The dynamics of language-related brain images. *Neurocase* 2005;11(2):148–150
27. Gaillard WD, Sachs BC, Whitnah JR, et al. Developmental aspects of language processing: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Hum Brain Mapp* 2003;18(3):176–185
28. Shapiro KA, Mottaghy FM, Schiller NO, et al. Dissociating neural correlates for nouns and verbs. *NeuroImage* 2005;24(4):1058–1067
29. Luzzatti C, Aggujaro S, Crepaldi D. Verb-noun double dissociation in aphasia: theoretical and neuroanatomical foundations. *Cortex* 2006;42(6): 875–883

30. Hécaen H. Introduction à la neuropsychologie. Paris, France: Masson; 1972
31. Sergent J. L'asymétrie fonctionnelle du cerveau. In: Botez MI, ed. Neuropsychologie Clinique et Neurologie du Comportement. Montréal, Canada: Les Presses de l'Université de Montréal; 1987:205–214
32. Münte TF, Altenmüller E, Jäncke L. The musician's brain as a model of neuroplasticity. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(6):473–478
33. Cardebat D, Démonet JF, De Boissezon X, et al. PET Language Activation Study. Behavioral and neurofunctional changes over time in healthy and aphasic subjects: a PET Language Activation Study. *Stroke* 2003; 34(12):2900–2906
34. Indefrey P, Levelt WJM. The neural correlates of language production. In: Gazzaniga M, ed. *The New Cognitive Neurosciences*. 2nd ed. Cambridge, MA: MIT Press; 2000
35. Chou TL, Booth JR, Burman DD, et al. Developmental changes in the neural correlates of semantic processing. *NeuroImage* 2006;29(4): 1141–1149
36. Martin A, Haxby JV, Lalonde FM, Wiggs CL, Ungerleider LG. Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science* 1995;270(5233):102–105
37. Musso M, Weiller C, Kiebel S, Müller SP, Bülow P, Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 1999;122(Pt 9):1781–1790

38. Perani D, Cappa SF, Schnur T, et al. The neural correlates of verb and noun processing. A PET study. *Brain* 1999;122(Pt 12):2337–2344
39. Raboyeau G, Marie N, Balduyck S, Gros H, Démonet JF, Cardebat D. Lexical learning of the English language: a PET study in healthy French subjects. *NeuroImage* 2004;22(4):1808–1818
40. Gould RL, Arroyo B, Brown RG, Owen AM, Bullmore ET, Howard RJ. Brain mechanisms of successful compensation during learning in Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67(6):1011–1017
41. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient—case report. *Neurocase* 2005;11(3):182–193
42. Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol* 1999;45(4):430–438
43. Indefrey P, Levelt WJ. The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition* 2004;92(1-2):101–144
44. Fridriksson J, Moser D, Bonilha L, et al. Neural correlates of phonological and semantic-based anomia treatment in aphasia. *Neuropsychologia* 2007;45(8):1812–1822

45. Sokol SM, McCloskey M, Cohen NJ, Aliminosa D. Cognitive representations and processes in arithmetic: inferences from the performance of brain-damaged subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1991;17(3):355–376
46. Cherney LR, Small SL. Task-dependent changes in brain activation following therapy for nonfluent aphasia: discussion of two individual cases. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12(6):828–842.

Article II.

Marcotte, K., Adrover-Roig, D., Damien, B., de Préaumont, M., Généreux, S., Hubert, M. et Ansaldo, A.I. (Soumis). Therapy-induced neuroplasticity in chronic aphasia.

Therapy-induced neuroplasticity in chronic aphasia

Karine Marcotte, M.O.A. ^{a,b}, Daniel Adrover-Roig, Ph.D. ^{a,c},

Brigitte Damien, Lic. Log. ^d, Mathilde de Préaumont, D.E.S.S. ^d, Suzanne

Généreux, M.O.A. ^d, Michelyne Hubert, M.O.A. ^d

and Ana Inés Ansaldo, Ph.D. ^{a,b,e}

^a Unité de neuroimagerie fonctionnelle, Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, 4565 Queen Mary Road, Montreal, Quebec, H3W 1W5, Canada

^b Faculty of Medicine, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry, bureau P-707 2900 boul. Édouard-Montpetit, Montréal (Québec), Canada H3T 1J4

^c Evolutionary psychology area, Balearic Islands University, Carretera de Valldemossa, km 7,5, Palma, Mallorca, Illes Balears, Spain

^d Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, 4565 Queen Mary Road, Montreal, Quebec, H3W 1W5, Canada

^e Speech-Language Pathology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Pavillon 7077 avenue du Parc, local 3001-1, Montréal (Québec), Canada, H3N 1X7

Corresponding author:

Karine Marcotte, M.O.A.

Address: 4565 Queen Mary Road, Montreal, Quebec, H3W 1W5, Canada

Phone number: 514-340-3540

Fax number: 514-340-3548

Abstract

Research on the neural substrate of aphasia recovery has consistently increased since the advent of functional neuroimaging. The evidence from therapy-induced aphasia recovery studies shows that better recovery results from the reactivation of left hemisphere function; still, the specific left hemisphere key areas that sign successful outcome with a specific therapy approach remain to be identified. Nine participants suffering from aphasia received brief and intensive therapy with Semantic Feature Analysis (SFA). Behavioural and neuroimaging data during overt picture naming were obtained prior to and after therapy. This paper reports on the largest group having benefited from SFA, and two distinct patterns of improvement.

Correlational analysis showed that differences in outcome were not related to lesion size, but were negatively correlated with damage to Broca's area (BA45). Moreover, a group analysis showed that therapy-induced recovery following SFA was characterized by a) a significant correlation between improvement and activation in the left precentral gyrus (BA4/6) before therapy, and b) the recruitment of the left inferior parietal lobule, an area known for its role in semantic integration, following therapy with SFA. Individual fMRI analyses showed that although adaptive brain plasticity appeared to operate differently in each patient, best responders to SFA therapy recruited less areas after training

compared to participants having shown less recovery who showed a larger number of activated areas sustaining recovery. The results of the present study suggest that a significant activation of BA4/6 could indicate the use of SFA to achieve successful outcome. Also our results suggest that greater SFA improvement in chronic aphasia is associated with recruitment of areas in the left hemisphere.

Highlights

- We are reporting on the largest group (9) of participants that benefited from SFA therapy.
- We examined therapy-induced brain plasticity with fMRI using both individual and group analysis.
- Most successful responders recruited less after therapy whereas less successful recruited more.
- Group analysis showed the recruitment of the left inferior parietal lobule after therapy.
- Correlational analysis showed that outcome was predicted by the left precentral gyrus activation.

Keywords : er-fMRI - aphasia - language therapy - stroke – brain plasticity

Number of words : 7319

Introduction

Following a stroke, despite the availability of neuroimaging techniques, predicting the outcome of aphasia still is difficult (Pedersen, Vinter et Olsen, 2004). For many patients, a major recovery is observed rapidly after the lesion in the phases known as acute and sub-acute. However, for others, recovery of language is very small during the same time period, and these persons may present a relatively severe aphasia one year after brain insult. According to Wade, Hewer, David et Enderby (1986), one in eight stroke survivors will present with persisting chronic aphasia. In addition among the patients who initially suffered from aphasia, two in five patients will still present with aphasia one year after the stroke, so called chronic aphasia (Pedersen et al., 2004). In the past, intensive language therapy was considered to be efficient only with acute and sub-acute patients. However, several recent studies have shown that intensive language therapy is associated with language improvements even in chronic aphasia (Cornelissen et al., 2003; Fridriksson, Morrow-Odom, Mosser, Fridriksson et Baylis, 2006; Fridriksson et al., 2007; Meinzer et al., 2007; Peck et al., 2004; Vitali et al., 2007).

The potential of aphasia therapy to trigger recovery is limited by a number of factors, among them the initial degree of severity (Pedersen et al., 1995) and the size and location of the lesion (Basso, 1992). The role of lesion size has been

examined more extensively. Specifically, a significant relationship between lesion size and aphasia severity has been found when both cortical and subcortical areas were damaged (Demeurisse & Capon, 1987); but when the lesion was restricted to cortical areas, aphasia outcome could not be predicted (Demeurisse & Capon, 1987; Lazar, Speizer, Festa, Krakauer & Marshall, 2008; Naeser, Helm-Estabrooks, Haas, Auerbach & Srinivasan, 1987). Thus, smaller lesions including core language areas have shown to induce more severe language impairments than larger lesions and are better predictors of aphasia recovery (Naeser & Palumbo, 1994). For example, Naeser et al. (1987) reported that lesions in Wernicke's area and beyond the middle temporal gyrus (Dronkers, Wilkins, Van Valin, Redfern & Jeager, 2004) produced more severe and more persistent comprehension impairments than larger brain damage in other areas. Furthermore, increased activation of the hippocampus has been associated with improvement in naming (Menke et al., 2009) allowing the role of the hippocampus in intensive naming improvement to be further investigated (Meinzer et al., 2010). Results have shown that greater therapy outcomes were associated with less proximal middle cerebral artery infarcts and smaller volume loss in the hippocampus, whereas no correlations were detected between therapy improvement and lesion size (Meinzer et al., 2010). Hence, Parkinson, Raymer, Chang, Fitzgerald & Crosson (2009) investigated the relationship between the lesion extent and naming abilities and

reported that larger lesions in anterior areas were associated with better naming abilities and greater improvement in therapy, which supported previous findings (Vitali et al., 2007; Zahn et al., 2004). This suggests that the brain mechanisms underlying aphasia recovery are complex and are determined by multiple factors (Lazar et al., 2008) that have not yet been fully explored.

Recently, the advent of functional neuroimaging techniques has greatly contributed to our understanding of therapy-induced brain plasticity in aphasia. Neuroplasticity is a concept that refers to the brain's potential to modify neural circuits; this potential is not only reflected during development (developmental neuroplasticity) but also through the lifespan and following brain damage. In the latter two types of plasticity have been described: adaptive neuroplasticity which results in neuroplastic changes that support successful outcome and maladaptive neuroplasticity which interferes with recovery and leads to the persistence of pathological symptoms (Belin et al., 1996; Martin et al., 2004; Rosen et al., 2000). A better understanding of the ways in which neuroplasticity interacts with language therapy may eventually contribute to improved prognoses and help orient therapy choices that will best trigger adaptive brain plasticity resulting in a successful outcome.

Recovery from aphasia has been related to two mechanisms of neuroplasticity: functional reactivation and functional reorganisation. Functional reactivation implies a functional recovery of perilesional classical language areas in the left hemisphere (LH) (Cappa, 2000; Heiss, Thiel, Kessler & Herholz, 2003), and has been associated with better outcome (Heiss & Thiel, 2006; Rosen et al., 2000; Saur et al., 2006). Functional reorganisation consists in the activation of non-classical language areas, either perilesional areas in the LH (Karbe, Kessler, Herholz, Fink & Heiss, 1995; Léger et al., 2002; Warburton, Price, Swinburn & Wise, 1999) or right hemisphere (RH) homologous to the damaged areas which can be recruited when there is permanent damage to the LH language processing areas (Crinion & Price, 2005; Musso et al., 1999; Pizzamiglio, Galati & Committeri, 2001; Pulvermüller et al., 2001, Pulvermüller, Neininger, Elbert, Mohr, Rockstroh & Koebbel, 2005; Rosen et al., 2000; Sharp, Scott & Wise, 2004; Weiller et al., 1995). Thus, some research groups associate recovery to neuroplastic changes in the LH (Cornelissen et al., 2003; Fridriksson, Baker & Moser, 2009; Meinzer et al., 2008), whereas others report recovery following functional reorganisation in the RH (Crosson et al., 2005; Peck et al., 2004) and some others argue that therapy-induced recovery from aphasia relies upon bilateral neuroplasticity (Fridriksson et al., 2006, 2007).

In view of this disparity, the role of both the LH and RH in the recovery from aphasia has triggered a growing interest and a recent review of the literature shows the lack of convergence of this research highlighting the roles of both cerebral hemispheres in aphasia recovery (Meinzer, Harmish, Conway & Crosson, 2011). Although some studies associate language improvement with RH activation (Thulborn, Carpenter & Just, 1999; Winhuisen et al., 2005), the role of the RH in aphasia recovery remains controversial. For instance, Belin et al. (1996) suggested that the recruitment of the RH could harm the language recovery in the LH, which could lead to a persistence of the language deficits. In line with this perspective, Naeser et al. (2005) used repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to inhibit the right pars triangularis. The authors reported improved oral naming in a severe non-fluent global aphasic patient and argued that their findings provided evidence for a maladaptive functional reorganization involving the RH. In another study, Winhuisen et al. (2005) used rTMS with sub-acute aphasic patients in the inferior frontal gyrus (IFG) bilaterally. As opposed to patients who had an effect when applied to both left and right IFG, participants for which the rTMS stimulation only had an effect when applied to the left IFG had a significantly better performance 10 days after suffering a stroke. In this vein, Heiss and Thiel (2006) proposed that RH activations suppress activations in the LH and thus prevent recovery. However in their follow-up study, Winhuisen et al. (2007) reported

equivalent improvement on 2 participants showing a bilateral significant activation of the inferior frontal gyrus 8 weeks after their stroke compared to 4 others showing significant activations in the left inferior frontal gyrus only. These results suggest that RH activations might not be considered as a negative factor for prognosis and that the RH potential for adaptive neuroplasticity needs further exploration.

One of the factors that has been consistently associated with the type of RH contribution to aphasia recovery is lesion size. For instance, Vitali et al. (2007) reported a significant improvement in two patients with aphasia (PWA), following a phonological therapy. The participant who showed the best improvement had the smallest lesion, and presented post-therapy activations in LH perilesional areas. Conversely, the other participant who had a more extensive brain lesion showed a more modest improvement concurrently with a significant activation of the homologous of Broca's area in the RH. In their study on syntax therapy, Wierenga et al. (2006) reported that a reactivation of Broca's area was associated with post-therapy recovery in two patients with small lesions, including the temporal lobe and the basal ganglia. Cornelissen et al. (2003) also reported on the importance of the LH in the recovery from aphasia. Here the authors used magnetoencephalography (MEG) to study the effect of a contextual priming therapy in naming and showed that only the left inferior parietal cortex increased its

activation in all three patients. Recently, in a study by van Oers et al. (2010), a positive correlation between the activation of left IFG and improved picture and sentence naming has been reported. Robust correlations between post-therapy aphasia recovery and significant activations in the left hemispheric language areas have been consistently reported (Breier et al., 2004; Cao, Vikingstad, George, Johnson, & Welch, 1999; Crinion & Price, 2005; Heiss & Thiel, 2006; Meinzer et al., 2008) and suggest that better language recovery is associated with LH activation.

In summary, research on therapy-induced neuroplasticity in aphasia recovery has considerably increased in the last years. Most studies have adopted a multiple single-case perspective, and more recently a few group studies have been published (Fridriksson, 2010; Meinzer et al., 2008; van Oers et al., 2010). On the one hand, multiple single-case studies have the advantage of accounting for individual differences while on the other hand by investigating individuals who share common symptoms (e.g. severe anomia), group studies have the advantage of allowing for generalization and may demonstrate the efficacy of the therapy (Basso, 2003). Therefore, in the present study, we have used a combination of multiple single-case and group studies to investigate the recovery of chronic

aphasia and to better understand both the individual differences and the common areas recruited by a specific therapy.

The purpose of this study was to identify the neuroplastic changes associated with therapy-induced recovery from aphasia following SFA therapy (Boyle & Coehlo, 1995; Ylvisaker & Szekeres, 1985) in chronic aphasia. Nine participants with moderate to severe non-fluent chronic aphasia were evaluated during a pre-post therapy event-related functional magnetic resonance imaging session (fMRI). In addition activation maps associated with oral naming performance were obtained before and after 3 weekly sessions of SFA, which lasted for a maximum of 6 weeks, or until participants were able to name 80% of the trained items on two successive therapy sessions. Given the extended lesions and aphasia severity, we hypothesized that : (1) successful naming improvement following SFA would be associated with the significant activation of a bilateral network and (2) the most successful improvement in naming would be associated with a significant activation of perilesional areas in the LH.

Materials and Methods

Participants

Nine participants with chronic aphasia (4 women; mean age: 62 ± 6.0 years) participated in the present study. Demographic information of all participants is presented in Table 1. Aphasia severity and typology was determined by an experienced speech-language pathologist (SLP ; KM). Inclusion criteria were: (1) a single LH stroke; (2) a diagnosis of moderate to severe aphasia, as per the Montreal-Toulouse battery (Nespoulous et al., 1986); (3) the presence of anomia in a standardized naming task (Snodgrass & Vandewart, 1980); (4) to have French as their mother tongue and (5) to be right-handed prior to the stroke (Edinburgh Inventory-Oldfield, 1971). Exclusion criteria were: (1) the presence of neurological or psychiatric diagnosis other than stroke; (2) incompatibility with fMRI testing; (3) diagnosis of mild cognitive impairment or dementia prior to stroke. Participants gave written informed consent according to the Declaration of Helsinki. The present study was approved by the Ethics Committee of the Regroupement de Neuroimagerie, Québec.

Experimental procedure

The experimental protocol is similar to that of a previous study by our group (Marcotte & Ansaldo, 2010). In brief, a baseline language assessment was conducted prior to therapy, followed by an initial fMRI session (T1), which served to identify the neural substrate of spontaneous correct naming. Participants then

received the SFA therapy from a trained SLP. A second fMRI session (T2) was performed when participants attained 80% performance on treated items or at a maximum of 6 weeks. This session allowed for identifying therapy-induced neuroplasticity patterns. During both fMRI sessions, an overt naming task was conducted.

Complete language assessment

Before SFA therapy, all participants were examined with the Montreal-Toulouse 86 Beta version (Nespoulous et al., 1986) that allows for the description of their aphasia profiles. Also before therapy, all participants underwent two baseline naming assessments using 260 object images (Snodgrass & Vandewart, 1980). Both baselines were separated by a 1-week interval; all participants showed a stable oral naming performance.

Table 1 : Patient characteristics, language evaluations and therapy results.

Patient information	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	P08	P09
Age (years)	67	67	66	55	67	50	62	63	64
Sex	M	M	M	M	F	F	M	F	F
Time post-stroke (months)	72	54	241	61	300	65	72	77	50
Scolarity (years)	20	15	12	12	12	12	17	22	12
Lesion volume (cm ³)	167,84	117,84	84,77	14,55	172,21	64,16	118,39	295,76	215,31
<i>Pre-therapy language assessment</i>									
Comprehension (max. 47) (MT-86)	42	41	39	41	43	40	35	21	26
Repetition (max. 33) (MT-86)	27	27	28	27	25	23	24	1	9
Evocation (MT-86)	6	4	12	5	12	2	6	0	4
Naming (max.260) (Snodgrass & Vandewart)	200	128	156	152	187	54	86	50	28
Aphasia and speech profile (according to MT-86)	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Wernicke's aphasia and AoS	Broca's aphasia and AoS
Severity	Moderate	Moderate to severe	Moderate to severe	Moderate to severe	Severe	Severe	Moderate to severe	Severe	Severe
<i>Post-therapy language assessment</i>									
Comprehension (max. 47) (MT-86)	42	41	40	41	39	40	38	23	26
Repetition(max. 33) (MT-86)	30	27	28	28	23	23	25	7	9
Evocation (MT-86)	7	5	14	7	14	3	8	1	4
Naming (max.260) (Snodgrass & Vandewart)	241	157	201	198	210	70	100	65	55
<i>Language Training Results</i>									
Trained objects (%)	100	85	80	90	90	80	80	60	60
Untrained objects (%)	20	25	20	35	20	25	15	17,5	20
Therapy lengths (# sessions)	9	11	9	9	9	18	14	18	18

AoS= Apraxia of speech

In order to provide a more personalized therapy, the selection of stimuli was based on participant's performance. Stimuli for SFA therapy were thus selected on the basis of individual performance on the Snodgrass and Vandervart naming task (Snodgrass & Vandervart, 1980). The presented pictures were different for each

participant and by selecting stimuli in a personalized manner, it was expected that therapy would increase in efficacy (Fridriksson et al., 2007).

fMRI sessions: Stimuli and procedure

Before the first fMRI session, all participants underwent a practice session in the simulator so they became accustomed to the scanner noise and environment. In doing so, stressful situations caused by the fMRI were minimised and a decrease in participant performance might be avoided (LaPointe, 2005). During the practice session, the task was the same so they could be familiar with the sequence during the real fMRI but the stimuli were different.

Stimuli for the naming task were colour pictures from the Hemera© set (www.hemera.com) presented on a white background and digitally distorted images of the same pictures served for the control condition. Two sets of items were created : correctly named (n=20) and incorrectly named (n=60). Both sets were matched for number of phonemes, word frequency and syllabic complexity. In the pre-therapy fMRI session (T1), each run included 20 spontaneously correctly named items, 60 incorrectly named items and 20 control items, which consisted of distorted images. After therapy (T2), the same items were presented. From the 60 incorrectly named items only 20 were trained, and the remaining 40 items allowed

to measure generalization of therapy effects to untreated items. As in the pre-therapy session, all sets of items (spontaneous, trained and untrained) were matched for number of phonemes, word frequency and syllabic complexity.

Participants lay supine on the MRI scanner bed with their head stabilized by foam. Stimuli were randomly projected by means of Presentation software v.10.0 (www.neurobs.com) from a computer onto a screen at the head of the bore, and were visible in a mirror attached to the head coil. Each picture was presented for 4500 ms, with an interstimulus interval (ISI) ranging from 4500 ms to 8500 ms. Participants were instructed to name each picture, as clearly and accurately as possible, and to say “baba” each time they saw a distorted picture, while avoiding head movements. A compatible MRI microphone was placed close to the participant’s mouth and Sound Forge software (www.sonycreativesoftware.com) was used to record oral responses.

Imaging Parameters

Images were acquired using a 3T MRI Siemens Trio scanner, with a standard 8-channel head coil. The image sequence was a T2*-weighted pulse sequence (TR = 2200 ms; TE = 30 ms; matrix = 64 × 64 voxels; FOV = 192 mm; flip angle = 90°; slice thickness = 3 mm; acquisition = 36 slides in the axial plane, with a distance

factor of 25%, so as to scan the whole brain, including the cerebellum). A high-resolution structural image was obtained before the two functional runs using a 3D T1-weighted pulse sequence (TR = 2300 ms, TE = 2,91ms, 160 slices, matrix = 256 × 256 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, FOV = 256 mm).

Language Therapy with SFA

A trained SLP provided SFA therapy for the duration of one hour three times a week. During each session, participants were trained on naming 20 objects. If the participant could not name the word within 5 to 10 seconds, a series of semantic prompts corresponding to the semantic features of the target (Boyle & Coehlo, 1995) were given in form of a question by the SLP. After three prompts, the word was given to the participant, who was asked to repeat the word once.

Data analysis

Behavioural data

Correct responses on the naming task were computed prior to and after therapy. Following therapy, accuracy was calculated with trained and untrained stimuli, the latter allowing for testing generalization of therapy effects to untreated items. The degree of improvement was calculated by reference to the number of correctly named trained items after therapy (Non-parametric analysis; Wilcoxon and Mann-

Withney-Wilcoxon test). Given the knowledge on the impact of lesion extension on prognosis, we explored the possibility that the degree of recovery could be related to lesion size. Thus, a Spearman correlation between lesion size and post-therapy improvement was performed. Moreover, Spearman correlations were calculated between a variety of scores in the pre-therapy language assessment, and therapy outcome, so as to identify those language abilities that could best predict naming improvement following SFA.

Patient-lesion deficit mapping

A qualitative lesion-symptom analysis with voxel-lesion symptom mapping (VLSM ; Bates et al., 2003) was performed. First, a lesion overlap image was constructed for all nine participants using the MRICron (version of April 1st 2010) software (Rorden, Karnath & Bonilha, 2007; www.mricron.com/mricron). Given the group size, a nonparametric Brunner-Munzel (BM) test (Brunner & Munzel, 2000) was used to control for multiple comparisons (Nichols & Holmes, 2002) intended to reduce type I errors (Medina, Kimber, Chatterjee & Cosslett, 2010). This test was implemented in the new version of Non-Parametric Mapping (version of April 1st 2010) software (Rorden et al., 2007; www.mricron.com/npm) which allowed for the permutation of the derived correction. Statistical comparisons were made for each eligible voxel; only voxels affected in at least four cases out of nine were included.

Figure 1 shows the lesion coverage in our sample and indicates the regions where VLSM could test for potential lesion–behavior relationships. BM tests were performed at each eligible voxel with the degree of improvement in therapy entered as a continuous and dependant variable.

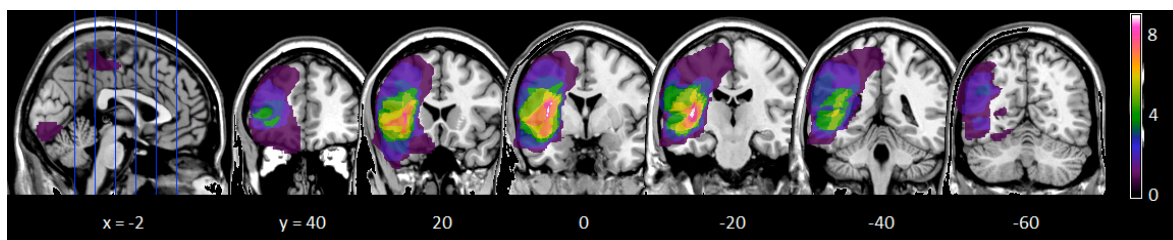


Figure 1 : Lesion overlay plot representing the lesion size averaged for all participants superimposed on a standard brain template. The colors indicate the number of subject that do share a lesion in a specific brain area.

fMRI data analysis

Preprocessing and statistics were performed using SPM5. Preprocessing included slice timing, realignment, segmentation, normalization, and smoothing by using a spatially smoothed 10-mm Gaussian filter. Analyses were performed to separate BOLD responses for each trial type (i.e., responses associated with spontaneous object naming and trained object naming). Phonological and semantic paraphasias, as well as correct naming of untrained objects after therapy, were modeled separately; however, the number of items per paraphasia type was insufficient for further analysis. For each subject, task-related BOLD changes were

examined by convolving a vector of naming onset with the hemodynamic response function (HRF) and its temporal derivative.

Pre-processed data were analyzed using the general linear model implemented in SPM5. Statistical parametric maps were obtained for each individual subject, by applying linear contrasts to the parameter estimates for the events of interest; this resulted in a t-statistic for every voxel. Neuroimaging data analyses were performed only on correct responses. Individual maps as well as group averages were calculated for each condition of interest by employing a one-sample t-test without constant term (random effects) on the resulting contrast image. Main contrasts (Naming vs. Baba) were performed with cluster size (k) superior to 10 voxels and $p < .005$ (uncorrected).

In order to explore brain regions involved in larger improvements as a function of time, correlations between the BOLD signal and number of trained objects correctly named after training (i.e. improvement) were calculated both before and after therapy. Thus, correlations between the naming improvement and its HRF signal amplitude in the contrast (Spontaneous Object Naming_{T1} – Baba_{T1}) were gathered so as to identify the areas that could predict the best responders to SFA therapy. Correlations between naming improvement and the contrast (Trained Object

Naming_{T2} – Baba_{T2}) were determined in order to identify brain areas that would be specifically recruited by therapy. Furthermore, signals from cluster maxima were extracted and non-parametric correlation analyses (Spearman rank, SPSS® v19.0) were computed between signal values and naming improvement in order to obtain a more conservative estimation of these effects. Only the results of the correlations that remained after these second analyses are reported.

Results

Behavioural results

Improvement following SFA therapy was measured using the number of trained objects that participants were able to correctly name during the second fMRI (T2). All participants benefited from SFA therapy, with a mean improvement of 80% ± 13,3. These gains were obtained after 3 to 6 weeks of intensive SFA therapy, with a mean of 4,3 weeks and with an average number of sessions of 12,7 ± 4,2. All participants showed some degree of generalization of SFA effects to untrained material. Specifically, at the group level (n=9), the mean improvement with untrained stimuli was 21,3% ± 5,8 as compared to 80% ± 13,3 with trained items (see Table 1). Still, the difference in improvement with trained and untrained items was statistically significant ($W(16)=-2.67$, $p=0.008$).

When considering the improvement in naming and the number of sessions together two profiles of 'therapy responders' emerged. Specifically the most successful responders to therapy (MSR, participants P01-P02-P03-P04-P05, see Table 1) reached a mean improvement of $89\% \pm 7,4$ in an average of $9,4$ sessions $\pm 0,9$ whereas the less successful responders to therapy (LSR; participants P06-P07-P08-P09, See Table 1) reached $70\% \pm 11,5$ in an average of 17 ± 2 sessions. A statistical analysis allowed the verification of these differences in terms of improvement and therapy length between the two groups. These two groups significantly differed in terms of improvement with trained items ($U=1$, $n_1=5$, $n_2=4$, $z=-2.262$, $p=0.024$) and average of therapy length ($U=20$, $n_1=5$, $n_2=4$, $z=2.606$, $p<0.005$). However, the degree of generalization of therapy effects to untreated items did not differ across the groups ($U=5$, $n_1=5$, $n_2=4$, $z=-1,285$, $p=0.286$); $25\% \pm 6,1$ for MSR and $18,3\% \pm 2,4$ for LSR.

Spearman's correlation between lesion size and post-therapy improvement showed no relation between lesion size and more or less successful outcome ($r=-0,368$, $p=0.330$). Conversely strong correlations between post SFA outcome and pre-intervention language abilities were observed. A positive correlation between pre-therapy score on the Snodgrass and Vandewart naming task (Snodgrass & Vanderwart, 1980) and post-SFA improvement was observed

($r=0.881$, $p=0.002$). Equally positive correlations were found between post SFA improvement and pre-therapy sentence comprehension ($r=0.940$, $p<0.001$) and between SFA improvement and word repetition scores ($r=0.670$, $p=0.049$).

Patient Lesion-Deficit Mapping Results

The lesion-deficit analysis revealed that a lesser degree in naming improvement was strongly correlated with damage to the left IFG (BA 45; MNI: -31, 28, 2 ; $Z = 3.89$) and this effect survived a 1% false discovery rate to control for multiple comparisons.

fMRI results

Group results

To further identify the brain regions associated to correct naming after SFA a second-level of analysis was performed. Figure 2 (section A) shows all significantly activated regions at the group level ($p<0.005$, $k>10$). Prior to therapy these included the right precentral gyrus (PCG) and the left middle frontal gyrus (MFG) both corresponding to BA6, as well as the left middle occipital gyrus (BA 19). Following SFA therapy the only area showing a significant activation was the left inferior parietal lobule (IPL) (BA 40).

In order to better relate activation patterns to behavioural improvement, a correlational analysis between cerebral activation and the degree of improvement was performed on the contrasts (Spontaneous Object Naming_{T1} – Baba_{T1}) and (Trained Object Naming_{T2} – Baba_{T2}). These analyses help identify brain areas whose significant activations correlated with recovery, both prior and post therapy (see Figure 2, sections B and C). The significant pre-therapy activations that positively correlated with recovery following SFA therapy included the left PCG (BA 4/6), the right postcentral gyrus (BA 3), the right superior frontal gyrus (SFG, BA 8) and the right thalamus, the left medial frontal gyrus (BA 6) and left cingulate (BA 32). A positive correlation was observed between the significant post-SFA activation of the left PCG (BA 4/6) and naming improvement following SFA.

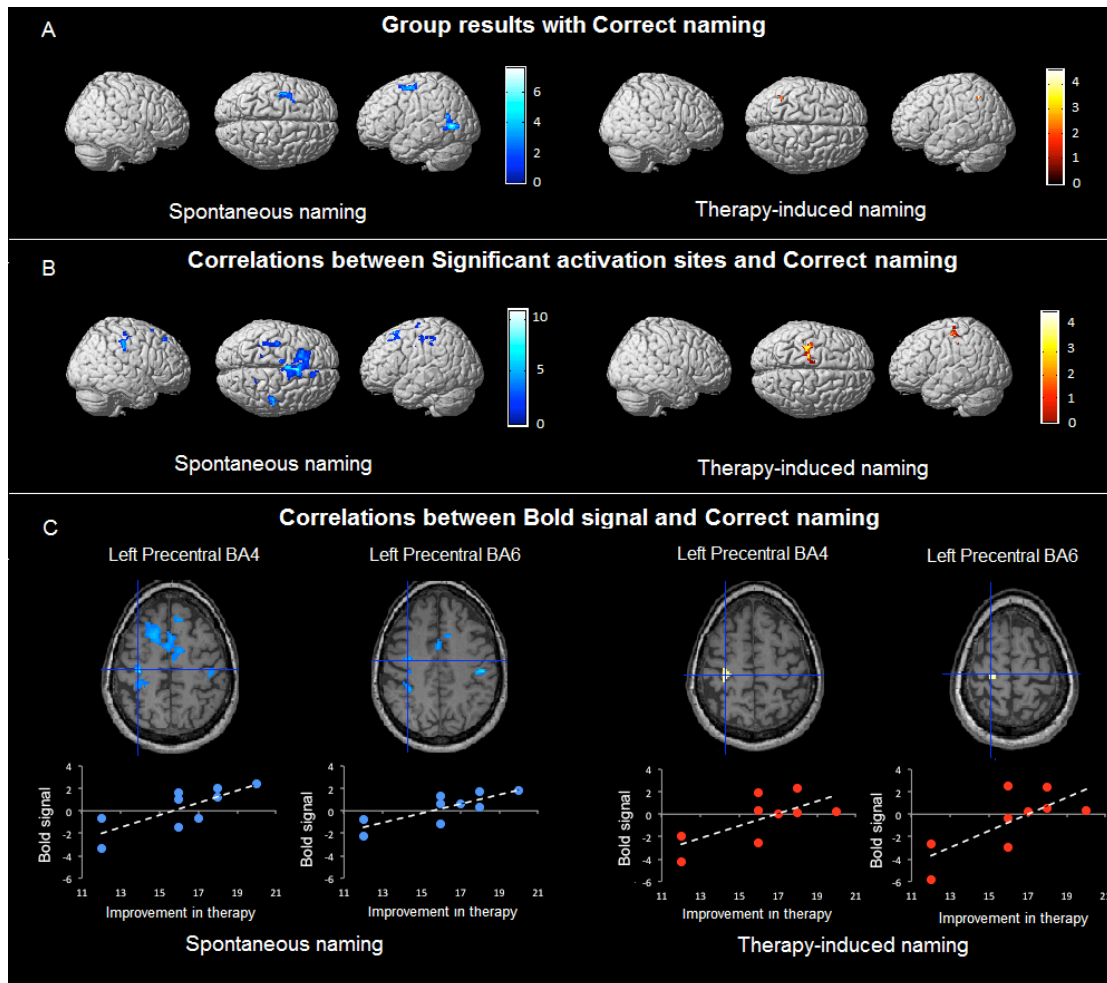


Figure 2 : Group activations maps (A) and correlational analysis with improvement (B,C), before (left side) and after SFA therapy (right side) ($k > 10$, $p < 0.001$). Color-coding reflects t-values.

Individual results related to naming improvement

Considering the two distinct patterns that have ‘emerged’ from behavioural data, further fMRI analyses focused on individual patterns related to both MSR and LSR. For each participant within each group, voxels with the highest Z-scores are listed in Table 2. In the case of MSR, pre-therapy adaptive plasticity was reflected by

significant activations in the left PCG (BA 4/6), the superior frontal gyrus bilaterally (BA 6/9), the left superior and inferior temporal gyri (STG and ITG, BA 38 and BA 37), the left inferior parietal lobule (IPL, BA 40), as well as the right STG (BA 22), the right middle temporal gyrus (MTG, BA 21/39) and the right ITG (BA 19). Significant activations were also observed in the left parahippocampal gyrus (BA 20/30), the right cuneus (BA 18/19) and the cerebellum. Regarding LSR, the pre-therapy activation pattern included significant bilateral activations in the lingual gyrus (BA 17/18), as well as significant activations in the left MTG (BA 39) and the left PCG (BA 9). Also in this group two participants (participants 8 and 9), showed no significant activation prior to therapy when contrasting the correctly named items to the distorted images.

Regarding therapy-induced neuroplasticity, detailed activations are listed in Table 3. Four out of five MSR showed fewer and/or smaller activated clusters after therapy as compared to prior to therapy activation maps. Conversely, the LSR group showed more significantly active areas following therapy than prior to therapy. MSR showed significant activations in the left PCG (BA 4/6), the right PCG (BA 6), the left IPL (BA 40) and the MTG bilaterally (BA 21). In one participant, the inferior frontal gyrus (BA 44) was also significantly activated. With regard to LSR, therapy induced neuroplasticity was reflected by the significant

activation of occipital areas, including the right cuneus and precuneus (in two participants only) the left supramarginal gyrus (BA 40), as well as the left MTG (BA 39), the right STG (BA 22), and the medial frontal gyrus bilaterally (MedFG, BA 6/10). As it was the case with MSR, two participants in the LSR group (5 and 7) showed a significant activation in the the left PCG (BA 6).

Discussion

The purpose of this work was to explore brain plasticity mechanisms associated with intensive SFA therapy in a group of patients presenting with moderate to severe chronic aphasia. Our results showed that SFA therapy led to positive results in a group of 9 patients who had concomitant neuroplastic changes, even many years after a stroke. Correlational analysis showed that SFA outcome was negatively correlated with damage to Broca's area (BA 45) whereas no relation was found with lesion size. Moreover the group analysis revealed a significant correlation between improvement and activation in the left precentral gyrus (BA 4/6) before therapy as well as after. Following therapy, the semantic nature of the therapy was reflected in the neuroplasticity by the recruitment of the left inferior parietal lobule. On the other hand, individual fMRI analyses showed two patterns of responders; best responders to SFA therapy recruited less areas after training, as compared to less successful responders who recruited a larger number of

activated areas to sustain improvement. Thus, by using both group and single-case analysis, the present study provides complementary results that allow a better comprehension of the neural substrate of SFA therapy in chronic aphasia.

As discussed by Fridriksson et al. (2010), the type of analysis employed might be crucial for the differences reported between studies that have addressed therapy-induced brain plasticity. For instance, group analyses using whole-brain templates have statistical limitations in brain areas where more than one patient has a lesion. On the other hand, Volume of Interest (VOI) and Region of Interest (ROI) analyses also have major issues because crucial areas may not be included in the selection of the VOIs and the ROIs. Finally, when using single or multiple-single case studies, it is difficult to generalize the results to the population. Interestingly our fMRI data analysis combined a group and an individual analysis to better understand the impact of SFA in our group of participants. On the one hand, Barch et al. (1999) have shown that artifacts induced by overt production can be averaged in group studies in normal controls. Considering that we used an overt naming task, we thought it was important to control for these artifacts using group analysis.

Table 2. Significant activated areas before SFA therapy for each PWA (k>10, p<0,001).

Most successful responders													
Left							Right						
Regions	BA	x	y	z	T-score	Cluster size	Regions	BA	x	y	z	T-score	Cluster size
Spontaneous Naming													
Participant 1													
Inferior temporal gyrus/ Fusiform	37	-44	-72	-6	4.11	1081	Superior frontal gyrus	6	4	-12	80	4.56	37
Cerebellum (Culmen)		-8	-28	-26	3.60	411	Middle temporal gyrus	39	54	-56	-14	4.13	23
Precentral gyrus	4	-38	-30	76	3.19	13	Postcentral gyrus	7	4	-54	78	3.19	19
Precentral gyrus	4	-42	-14	62	2.94	11	Thalamus		18	-34	2	3.10	24
Parahippocampal gyrus	20	-14	-50	0	2.92	12	Inferior temporal gyrus	19	48	-72	-8	3.00	31
Precentral gyrus	4	-18	-28	64	2.80	16	Medial frontal gyrus	6	10	-20	58	3.00	11
Precentral gyrus	6	-42	-12	52	2.72	18							
Parahippocampal gyrus	30	-14	-50	0	2.92	12							
Precentral gyrus	4	-18	-28	64	2.80	18							
Precentral gyrus	6	-42	-12	52	2.78	18							
Participant 2													
Angular gyrus	39	-50	-70	34	4.03	851	Cerebellum (pyramis)		12	-68	-50	4.01	1490
Inferior parietal lobule	40	-68	-30	28	3.57	218	Cingulate	31	4	-42	-44	2.98	52
Thalamus		-14	-10	4	3.23	40	Cerebellum		34	-58	-18	2.91	19
Supramarginal gyrus	40	-64	-50	34	3.15	78							
Participant 3													
Precentral gyrus	44	-62	18	2	6.07	1914	Superior frontal gyrus	6	8	-2	74	3.89	338
Precentral gyrus	4	-44	-16	42	4.91	1630	Caudate		20	-22	-8	3.74	109
Middle/Superior frontal gyrus	6	-20	-2	68	4.37	1080	Cuneus	19	8	-94	34	3.45	13
Cingulate		-18	6	30	3.90	145	Precentral gyrus	6	54	-12	32	3.07	87
Globus pallidus		-22	-10	-6	3.68	19	Middle occipital gyrus	19	48	-56	-14	2.96	5
Superior temporal gyrus	38	-44	24	-34	3.23	19	Transverse gyrus	41	34	-28	4	2.80	7
Superior frontal gyrus	9	-38	36	32	3.09	19	Middle temporal gyrus	21	64	-10	-14	2.78	5
Parahippocampal gyrus	36	-44	34	-14	2.86	10	Superior frontal gyrus	6	18	4	68	2.70	7
Inferior parietal lobule	40	-44	-52	66	2.84	6							
Participant 4													
							Postcentral gyrus	40	68	-28	16	3.68	41
							Superior temporal gyrus	22	64	-6	4	3.68	95
Participant 6													
							Cuneus	18	4	-92	14	3.59	173
Less successful participants													
Spontaneous Naming													
Participant 5													
Lingual gyrus	18	-10	-78	4	3.66	106	Putamen		28	-14	4	3.84	184
Middle temporal gyrus	39	-44	-64	16	3.04	28	Lingual gyrus	17	20	-76	2	3.77	220
							Cerebellum		8	-34	-12	2.90	19
Participant 7													
Precentral gyrus	9	-40	6	42	2.87	26							
Participant 8													
No significant cluster													
Participant 9													
No significant cluster													

Table 3 : Significant activated areas after SFA therapy for each PWA ($k > 10$, $p < 0,001$).

Most successful responders													
Left							Right						
Region	BA	x	y	z	T-score	Cluster size	Region	BA	x	y	z	T-score	Cluster size
Therapy-induced Naming													
Participant 1													
Thalamus		-22	-20	8	3.34	24	Middle temporal gyrus	21	60	-40	-6	2.81	21
Participant 2													
Superior frontal gyrus	6	-4	10	56	3.82	196	Postcentral gyrus	2	12	-68	-50	4.01	718
Cingulate	31	-10	26	44	3.29	71	Posterior cingulate	31	4	-42	-44	2.98	64
Inferior frontal gyrus	44	-66	14	14	3.11	11	Cuneus	18	34	-58	-18	2.91	38
							Lingual gyrus	18	26	-78	-6	3.12	51
							Precentral gyrus	9	42	6	40	3.11	59
							Paracentral gyrus	5	2	-46	64	3.05	11
							Postcentral gyrus	3	10	-36	72	2.85	10
							Postcentral gyrus	3	56	-18	26	2.73	10
Participant 3													
Precentral gyrus	6	-62	2	36	4.16	124							
Inferior parietal lobule	40	-56	-46	56	3.63	24							
Precentral gyrus	4	-48	-18	40	3.15	21							
Middle frontal gyrus	9	-38	18	-36	2.84	12							
Participant 4													
Angular gyrus	39	-48	-78	42	3.62	454	Cerebellum		2	-64	-18	2.82	47
Inferior parietal lobule	40	-66	-34	48	3.27	67							
Middle temporal gyrus	21	-64	-40	-2	3.07	108							
Cerebellum		-8	-66	-30	3.01	44							
Precuneus	19	-36	-90	46	2.79	14							
Inferior parietal lobule	40	-66	-36	24	2.71	20							
Participant 6													
Caudate		-11	-4	25	2.58	39							
Less successful participants													
Therapy-induced Naming													
Participant 5													
Cingulate	31	-10	42	32	5.01	8098	Middle frontal gyrus	9	30	36	40	2.81	8098
Middle temporal gyrus/ Supramarginal gyrus	39/ 40	-46	-72	18	4.92	3018	Cuneus	19	32	-86	26	3.00	14
Precentral gyrus	6	-52	0	40	3.05	28	Precuneus	31	22	-76	24	2.76	26
Participant 7													
Postcentral gyrus	2	-34	-44	78	4.35	638	Superior temporal gyrus	22	58	-56	-14	4.45	24
Medial frontal gyrus	6	-6	-30	82	3.14	29	Postcentral gyrus	7	18	-54	78	3.47	143
Superior frontal gyrus	9	-14	56	22	3.05	20	Superior parietal lobule	7	32	-60	70	3.37	33
Precentral gyrus	6	-24	-22	80	3.05	59							
Participant 8													
Supramarginal gyrus	40	-50	-54	24	2.96	73	Precentral gyrus	4	64	-14	36	3.62	347
Cerebellum		-16	-48	-14	2.76	28	Precentral gyrus	4	38	-16	38	2.80	20
							Cingulate gyrus	32	16	28	28	2.79	39
Participant 9													
Fusiform gyrus	18	-28	-86	-24	3.06	38	Lingual gyrus	18	16	-90	-22	3.92	434
							Parahippocampal gyrus	36	30	-14	-30	3.79	60
							Inferior frontal gyrus	47	54	26	-14	3.19	56
							Cuneus	17	12	-98	-10	3.08	23
							Precuneus	7	2	-78	56	2.89	21
							Medial frontal gyrus	10	16	60	8	2.89	21

On the other hand, considering that this is the first study to look at the impact of SFA therapy on the neural substrate, single-case studies were still important to have a better understanding of brain areas that may be recruited in some individuals and that may be crucial for their recovery. Single-case analyses may

account, at least in part, for the limitations of the whole-brain group analysis and are more appropriate in exploring perilesional activations (Postman-Caucheteux et al., 2010) meaning both approaches may add different pieces of information to ensure a better understanding of the recovery from aphasia. In an interesting article about clinical challenges, Pouratian & Bookheimer (2010) have recently suggested that both types of analysis will answer different clinical questions in the near future, when fMRI are expected to be used in clinical settings. For instance, considering the heterogeneity of the individual results, group analyses have the potential of highlighting brain regions that may be essential when trying to predict which individual could benefit from a specific therapy and these analyses may be more appropriate for diagnostic purposes. Conversely, individual analyses are optimal when aiming to target the localization of a particular function such as naming. For these different clinical purposes, using both analyses provides a more complete understanding of aphasia and aphasia improvement following therapy. To our knowledge this is the first study to combine these two types of analyses in the study of therapy-induced plasticity in chronic aphasia.

Ultimately, the goal of studying the impact of language therapy in aphasia is to predict and identify the best responders that would benefit from a specific therapy. To date, few studies have tried to identify areas that would predict better

improvement. One of these, Richter, Miltner & Straube (2008) reported activation in the right PCG, but also showed that this area predicted therapy-related behavioural improvement. In a recent study, Fridriksson (2010) used regression analysis to show that the left precentral gyrus, *pars opercularis* as well as the inferior and superior parietal lobules were associated with greater behavioural improvement. In the present study, we also used correlational analysis in our group of patients in order to identify the areas that would predict, before therapy, better improvement. We found a positive correlation between naming improvement and the left PCG, both before and after therapy. These results suggest that the left PCG could play an important role in the recovery from chronic aphasia, especially when using SFA. Interestingly this area is already known for its role during overt naming in healthy controls but not during covert naming (Shuster & Lemieux, 2005). As the PCG is located in the primary motor and premotor cortex, it has been mainly associated with the articulation of speech (Pulvermüller et al., 2006). However a recent study has shown a stronger functional connectivity between the PCG and the supplementary motor area in a group of participants who learned words of a new language, as compared to a group of participants who did not learn the words with the same exposure to the new language (Veroude, Norris, Shumskaya, Gullberg & Indefrey, 2010). We can therefore hypothesize that this area could have a role not only in speech programming, but also in language processing. Even if the left PCG

has been associated mainly with speech programming, its activation was associated with a greater improvement following SFA therapy and seems to be a good predictor of improvement.

Since one of the major clinical issues in aphasia is to predict improvement, we used not only correlational analysis with fMRI data but also with the lesions and also with behavioural data. Whereas no relationship has been found between the lesion size and the magnitude of the improvement, we did show that a lesion in Broca's area (BA 45) was a negative predictor of naming improvement in our group of participants using patient lesion deficit mapping. The role of Broca's area in language processing has been extensively reported; specifically, the *pars triangularis* (BA45) of Broca's area which contributes to lexico-semantic control and retrieval processes (Badre, Poldrack, Pare-Blagoev, Insler & Wagner, 2005; Miceli et al., 2002). Previous studies have shown that semantic encoding revealed selective activations in the left IFG (BA45/46) (Demb et al., 1995). Considering that SFA therapy focuses on the activation of most distinguishing semantic features in order to select the targeted word and then retrieve its phonological form (Boyle, 2004), it is not surprising that a lesion of brain areas involved in semantic encoding and lexical retrieval becomes a negative predictor of improvement following SFA. Another recent study also reported that transcranial direct-current stimulation in left

frontal areas was associated with a better naming improvement when combined with computerized language therapy (Baker, Rorden & Fridriksson, 2010). Conversely, our results differ from those of Fridriksson (2010) who showed that patients with lesions in the left middle temporal lobe and temporal-occipital junction were those improving the least using a cueing hierarchy therapy (Wambaugh et al., 2001, Wambaugh, Cameron, Kalinyak-Fliszar, Nessler & Wright, 2004). These contradictory results could be explained in two ways. First, the nature of the therapy was different; in both cases cues were given to the patients, but the cueing therapy uses both semantic and phonologic cues and does not specifically target the semantic prompts of the words as it is the case with SFA therapy. Second, and probably most importantly the patients in our study were all non-fluent except one (P08; 88,9% of the participants) whereas 14 out of 26 patients (53,4%) were fluent in the Fridriksson study (2010). Previous studies have also demonstrated that better spontaneous language recovery is associated with the greater activation of LH structures in non-fluent aphasia (e.g. Karbe et al., 1998; Warburton et al., 1999). LH activations were also associated with greater language improvement following therapy in nonfluent aphasic patients (Cornelissen et al., 2003), while patients with fluent aphasia have shown greater improvement when the left temporal lobe was well preserved (Gainotti, 1993). Thus, the contradiction

observed between our results and Fridriksson's results (2010) could be explained by the typology of the patients recruited in each study.

Conversely to lesion size, premorbid language abilities showed strong correlations with naming improvement. These correlations between language abilities prior to therapy and SFA-driven improvement are in line with a recent study which showed that initial deficit severity in naming, comprehension and repetition were strong predictors of mild to moderate aphasia recovery in the first three months after brain insult (Lazar et al., 2010). This relationship between initial severity and improvement has also been shown in global aphasia, and would be the main factor in predicting the final outcome (Mark, Thomas & Berndt, 1992). The present results support this theory. Even in the chronic phase, naming and comprehension measurements prior to SFA therapy as well as repetition were good predictors of therapy outcomes. However, even if the improvements are more modest in LSR, these patients benefited from SFA as well. In cases of severe aphasia, increasing the expressive vocabulary by 12-15 words is still clinically significant and can make an important change in daily communication needs when the words are well targeted. This means SFA can still be a good therapy choice for the patients with lower comprehension and naming scores prior to training, though the expected naming improvement is not as large.

While correlational studies suggests that there is a relationship between the left precentral gyrus and improvement, this type of analysis does not provide the general activation pattern. Group analysis showed that post-therapy adaptive plasticity included the left IPL (BA40), an area known for its contribution to the integration of semantic information, and its coupling with phonological information (Lau, Phillips & Poeppel, 2008). This result led us to consider that the participants had in fact learned a semantic strategy to support word retrieval. Moreover, the left IPL has been associated with the integration of a word features and semantic categorization (Chou et al. 2006) so stronger semantic associations would involve more integration because of the increased overlap of semantic features (Fletcher, Shallice & Dolan, 2000). This result is interesting considering the nature of the therapy approach that we used, namely SFA which boosts semantic representations to the activation of the phonological form of the target. Moreover, one main clinical purpose of the neuroimaging studies is the identification of key regions that would allow PWA to benefit from a specific aphasia therapy. Considering the number of participants of the present study, it is evident more research is still needed in this field, but we can raise the hypothesis that the left IPL plays a crucial role in SFA therapy.

Regarding the individual neuroimaging individual results as a whole, MSR showed a contraction of the adaptive network and no significant post-therapy RH activations compared to pre-therapy activation maps. Conversely, LSR showed more activation clusters and RH activations following therapy. This dissociation suggests that the distinct post-therapy activation patterns in MSR and LSR may somehow relate to distinct levels of therapy success across groups. Better improvement, in terms of accuracy and rapidity, is either associated with the higher efficiency of the initial strategy or with the use of a new strategy (Jonides, 2004). In complex cognitive functions, a decrease of activation is associated with the better efficiency of the neural network (Kelly & Garavan, 2005). In this regard, Cardebat et al. (2003) showed that improvement in word generation performance was reflected by a contraction of the activations. This decrease in activation has also been shown in motor overtraining (Münte, Altenmüller & Jäncke, 2002) which resulted in improved performance. In line with this evidence (Cardebat et al., 2003 ; Münte, Altenmüller & Jäncke, 2002), the present results could suggest that the naming strategy induced by SFA considerably improved word retrieval efficiency in MSR which resulted in less recruitment needs to support the naming task. Conversely, LSR may have improved their naming abilities by adding more resources, but did not restore more 'normalized' processes (Breier, Maher, Scmadeke, Hasan & Papanicolaou, 2007) or more efficient language strategies

(Richter, Miltner & Straube, 2008). LSR showed an expansion of the naming network following SFA but included more non-specific-to-language processing areas such as the lingual gyrus and the cuneus. And interestingly, these areas were activated prior to therapy in MSR. As suggested by Breier et al. (2007), the RH recruitment is larger in the LSR than the best responders after therapy. At the end of their training, LSR probably reached the pre-therapy efficiency of the MSR. We could hypothesize that, by continuing the therapy for a few more weeks, LSR might have reached the same of efficiency as the MSR and we would then have seen a decreased activation compared to their activations after therapy. We did not include a follow-up fMRI a few weeks after the study to support this assumption and neither did we continue the therapy to test this hypothesis. Another possible explanation for this dissociation is the automaticity of the strategies employed. In this line, our research group observed a lesser number of cerebral active areas with more automatized words (cognates/easier), as compared to larger activation networks when retrieving more difficult words (non-cognates) with equivalent performances in both word types in young healthy controls (Raboyeau, Marcotte, Adrover-Roig & Ansaldo, 2010). According to this concept, LSR may have improved their naming abilities in the present study, but the process was probably not as automatic as it was for the MSR.

Regarding the behavioural results, all participants benefited from SFA therapy. To date, SFA has proven to be effective in smaller samples; studies reporting on SFA therapy in aphasia (Antonucci, 2009; Boyle & Coehlo, 1995 ; Boyle, 2004, Marcotte & Ansaldo, 2010) have included no more than three patients. This is the first study to report on SFA therapy effects in a large group of chronic PWA. We report two distinct patterns were observed across participants: one group improved more and in a smaller number of sessions (MSR), whereas the other improved less in a larger number of sessions (LSR). Regarding lesion size, it has classically been shown to be a negative predictor of aphasia improvement, though according to Basso (1992), when the effect of initial severity of aphasia is controlled for, the effect of lesion size is not so strong. The present study supports this idea, since we did not find significant correlations between lesion size and naming improvement. The specific localization of a brain lesion better predicts therapy outcomes than lesion size (Dronkers et al., 2004; Kertesz, Lau & Polk, 1993; Meinzer et al., 2010; Naeser et al., 1987; Naeser & Palumbo, 1994; Parkinson et al., 2009) and in fact damage to core language areas has been shown to lead to more severe language impairments than larger lesions falling outside linguistic areas. In the present case, damage to Broca's area, a core language area, was a negative predictor of improvement following SFA. This suggests that the identification of preserved brain areas after brain insult could be a useful predictor for therapy improvement.

From a methodological point of view, the use of covert versus overt naming task is a major issue in neuroimaging studies when studying language. One major problem with the use of overt naming tasks is the induction of movements and artifacts, which could lead to false-positive activations or even mask brain activations (Barch et al., 1999). A common belief is that covert and overt naming are only different in terms of the speech production of the word. Because of this trend many studies have used covert naming and have discussed naming in general. However, some studies that have used fMRI have shown that overt and covert naming task do not activate the same cortical areas (e.g. Barch et al., 1999; Shuster & Lemieux, 2005). Moreover, the ultimate goal of language therapy in PWA is the overt production of words that they were not able to name before therapy. Many of the participants may access some semantic information, but they are not able to retrieve the phonological form of the word. Thus, by using a covert naming task we cannot distinguish correct naming and incorrect naming, that characterizes both anomia and paraphasias. In order to minimize these artifacts, the use of an event-related paradigm aimed at minimizing these controversial issues in the present study (Shuster & Lemieux, 2005).

In conclusion, this study shows that SFA therapy significantly improved naming abilities many years after the onset of aphasia. Despite the heterogeneity of the

aphasia population, the group analyses have been able to identify key areas recruited by SFA therapy and associated with successful improvement. Therapy-induced brain plasticity allowed for the recruitment of the left IPL, a brain region involved in semantic integration, which supports the idea that fMRI is a suitable technique to investigate the effect of a language therapy in aphasia. The importance of the LH has been highlighted in other studies which have reported the recruitment of preserved LH areas associated with improved naming in aphasic patients (Fridriksson, Bonilha, Baker, Moser & Rorden, 2010; Meinzer et al., 2007; Postman-Caucheteux et al., 2010; van Oers et al., 2010). The present results add a further piece of evidence in favor of the role of the LH in the optimal recovery from aphasia. As hypothesized, activation of perilesional areas in the LH was associated with a larger improvement. Moreover, the participants who improved the most activated a lesser number of areas and more specific-to-language areas. Most of the MSR patients activated almost exclusively LH areas, which is favourable for better improvement when LH areas can be recruited.

By identifying key areas that are recruited by specific therapy, such as SFA, the potential for aphasia recovery will be dramatically increased by their stimulation. Two research groups have used group results to build a treatment that couples traditional aphasia therapies, transcranial direct current stimulation (Baker et al.,

2010) and transcranial magnetic stimulation (Naeser et al., 2005, 2010). Following the present results, it would be interesting to study the role of the left IPL in SFA using either direct current stimulation or repetitive transcranial stimulation. Based on the results of our correlational analysis, the left PCG also seems to have great potential for future studies considering its correlated activation with naming improvement both prior and after SFA. Finally, functional connectivity analyses could also shed light on and help to better understand naming improvements following SFA in chronic aphasia.

Acknowledgments

This study was made possible thanks to a *Canadian Institute of Health Research* Doctoral grant to KM and a *Fonds de recherche en santé du Québec* grant to AIA. We also would like to thank the nine participants and their families for their time and their great implication to this study.

References

- Antonucci, S.M. (2009). Use of semantic feature analysis in group aphasia treatment, *Aphasiology*, 23, 854-866.
- Badre, D., Poldrack, R.A., Pare-Blagoev, E.J., Insler, R.Z. & Wagner, A.D. (2005). Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron*, 47, 907-918.
- Baker, J.M., Rorden, C. & Fridriksson, J. (2010). Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke*, 41, 1229-123.
- Barch, D.M., Sabb, F.W., Carter, C.S., Braver, T.S., Noll, D.C. & Cohen, J.D. (1999). Overt verbal responding during fMRI scanning: empirical investigations of problems and potential solutions. *NeuroImage*, 10, 642 – 657.
- Basso, A. (1992). Prognostic factors in aphasia. *Aphasiology*, 6, 337-48.
- Basso, A. (2003). *Aphasia and its therapy*. Oxford University Press : Oxford.
- Bates, E., Wilson, S.M., Saygin, A.P., Dick, F., Sereno, M.I., Knight, R.T. & Dronkers, N.F. (2003). Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nature Neuroscience*, 6, 448-450.

- Belin, P., Van Eeckhout, P., Zilbovicius, M., Remy, P., Francois, C., Guillaume, S., ... Samson, Y. (1996). Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology*, *47*, 1504-1511.
- Boyle, M. & Coehlo, C.A. (1995). Application of Semantic Feature Analysis as a treatment for aphasic dysnomia. *Am J Speech Lang Pathol*, *4*, 94-98.
- Boyle, M. (2004). Semantic feature analysis treatment for anomia in two fluent aphasia syndromes. *American Journal of Speech Language Pathology*, *13*, 236-249.
- Breier, J.I., Castillo, E.M., Boake, C., Billingsley, R., Maher, L., Francisco, G. & Papanicolaou, A.C. (2004). Spatiotemporal patterns of language-specific brain activity in patients with chronic aphasia after stroke using magnetoencephalography. *NeuroImage*, *23*, 1308-1316.
- Breier, J.I., Maher, L.M., Schmadeke, S., Hasan, K.M. & Papanicolaou, A.C. (2007). Changes in language-specific brain activation after therapy for aphasia using magnetoencephalography: a case study. *Neurocase*, *13*, 169-177.
- Brunner, E. & Munzel, U. (2000). The Nonparametric Behrens-Fisher Problem: Asymptotic Theory and a Small-Sample Approximation. *Biomedical Journal*, *42*, 17-25.

- Cao, Y., Vikingstad, E.M., George, K.P., Johnson, A.F. & Welch, K.M. (1999). Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke*, *30*, 2331-2340.
- Cappa, S.F. (2000). Recovery from aphasia: why and how? *Brain and Language*, *71*, 39-41.
- Cardebat, D., Démonet, J. F., De Boissezon, X., Marie, N., Marie, R.M., Lambert, J., ... Puel, M. (2003). Behavioral and neurofunctional changes over time in healthy and aphasic subjects: a PET Language Activation Study. *Stroke*, *34*, 2900-2906.
- Chou, T.L., Booth, J.R., Burman, D.D., Bitan, T., Bigio, J.D., Lu, D., Cone, N.E. (2006). Developmental changes in the neural correlates of semantic processing. *NeuroImage*, *29*, 1141-1149.
- Cornelissen, K., Laine, M., Tarkiainen, A., Jarvensivu, T., Martin, N. & Salmelin, R. (2003). Adult brain plasticity elicited by anomia treatment. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*, 444-461.
- Crinion, J. & Price, C.J. (2005). Right anterior superior temporal activation predicts auditory sentence comprehension following aphasic stroke. *Brain*, *128*, 2858-2871.

- Crosson, B., Moore, A.B., Gopinath, K., White, K.D., Wierenga, C.E., Gaiefsky, M.E., ... Gonzalez Rothi, L.J. (2005). Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 392-406.
- Demb, J.B., Desmond, J.E., Wagner, A.D., Vaidya, C.J., Glover, G.H. & Gabrieli, J.D. (1995). Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity. *Journal of Neuroscience*, 15, 5870-5878.
- Demeurisse, G. & Capon, A. (1987). Language recovery in aphasic stroke patients: Clinical, CT and CBF studies. *Aphasiology*, 1, 301-315.
- Dronkers, N.F., Wilkins, D.P., Van Valin, R.D. Jr., Redfern, B.B. & Jaeger, J.J. (2004). Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition*, 92, 145-177.
- Fletcher, P.C., Shallice, T. & Dolan, R.J. (2000). "Sculpting the response space" : An account of left prefrontal activation at encoding. *NeuroImage*, 12, 404-417.
- Fridriksson, J. (2010). Preservation and modulation of specific left hemisphere regions is vital for treated recovery from anomia in stroke. *Journal of Neuroscience*, 30, 11558-11564.

- Fridriksson, J., Baker, J.M. & Moser, D. (2009). Cortical mapping of naming errors in aphasia. *Human Brain Mapping, 30*, 2487-2498.
- Fridriksson, J., Bonilha, L., Baker, J.M., Moser, D. & Rorden, C. (2010). Activity in preserved left hemisphere regions predicts anomia severity in aphasia. *Cerebral Cortex, 20*, 1013-1019.
- Fridriksson, J., Morrow-Odom, L., Moser, D., Fridriksson, A. & Baylis, G. (2006). Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *NeuroImage, 32*, 1403-1412.
- Fridriksson, J., Moser, D., Bonilha, L., Morrow-Odom, K.L., Shaw, H., Fridriksson, A., ... Rorden, C. (2007). Neural correlates of phonological and semantic-based anomia treatment in aphasia. *Neuropsychologia, 45*, 1812-1822.
- Gainotti, G. (1993). The riddle of the right hemisphere's contribution to the recovery of language. *European Journal of Disorders of Communication, 28*, 227-246.
- Heiss, W.D. & Thiel, A. (2006). A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain and Language, 98*, 118-123.
- Heiss, W.D., Thiel, A., Kessler, J. & Herholz, K. (2003). Disturbance and recovery of language function: correlates in PET activation studies. *NeuroImage, 20 Suppl 1*, S42-49.

- Jonides, J. (2004). How does practice makes perfect? *Nature Neuroscience*, 7, 10-11.
- Karbe, H., Kessler, J., Herholz, K., Fink, G.R. & Heiss, W.D. (1995). Long-term prognosis of poststroke aphasia studied with positron emission tomography. *Arch Neurol*, 52, 186-190.
- Karbe, H., Thiel, A., Weber-Luxenburger, G., Herholz, K., Kessler, J. & Heiss, W.D. (1998). Brain plasticity in poststroke aphasia: what is the contribution of the right hemisphere? *Brain Lang*, 64, 215-230.
- Kelly, A.M. & Garavan, H. (2005). Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. *Cerebral Cortex*, 15, 1089-1102.
- Kertesz, A., Lau, W.K. & Polk, M. (1993). The structural determinants of recovery in Wernicke's aphasia. *Brain and Language*, 44, 153-164.
- LaPointe, L.L. (2005). *Aphasia and Related Neurogenic Language Disorders*. New York: Thieme.
- Lau, E.F., Phillips, C. & Poeppel D. (2008). A cortical network for semantics: (de)constructing the N400. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 920–33.
- Lazar, R.M., Minzer, B., Antoniello, D., Festa, J.R., Krakauer, J.W. & Marshall, R.S. (2010). Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity. *Stroke*, 41, 1485-1488.

- Lazar, R.M., Speizer, A.E., Festa, J.R., Krakauer, J.W. & Marshall, R.S. (2008). Variability in language recovery after first-time stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 530-534.
- Léger, A., Démonet, J.F., Ruff, S., Aithamon, B., Touyeras, B., Puel, M., ... Cardebat, D. (2002). Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *NeuroImage*, 17, 174-183.
- Marcotte, K. & Ansaldo, A.I. (2010). The neural correlates of semantic feature analysis in chronic aphasia: discordant patterns according to the etiology. *Seminars in Speech and Language* 31, 52-63.
- Mark, V.W., Thomas, B.E., & Berndt, R.S. (1992). Factors associated with improvement in global aphasia. *Aphasiology*, 6, 121–134.
- Martin, P.I., Naeser, M.A., Theoret, H., Tormos, J.M., Nicholas, M., Kurland, J., ... Pascual-Leone, A. (2004). Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Seminars in Speech and Language*, 25, 181-191.
- Medina, J., Kimberg, D.Y., Chatterjee, A. & Coslett, H.B. (2010). Inappropriate usage of the Brunner-Munzel test in recent voxel-based lesion-symptom mapping studies. *Neuropsychologia*, 48, 341-343.

- Meinzer, M., Fleisch, T., Breitenstein, C., Wienbruch, C., Elbert, T. & Rockstroh, B. (2008). Functional re-recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. *NeuroImage*, 39, 2038-2046.
- Meinzer, M., Harnish, S., Conway, T. & Crosson, B. (2011). Recent developments in functional and structural imaging of aphasia recovery after stroke. *Aphasiology*, 25, 271-290.
- Meinzer, M., Mohammadi, S., Kugel, H., Schiffbauer, H., Floel, A., Albers, J., ... Deppe, M. (2010). Integrity of the hippocampus and surrounding white matter is correlated with language training success in aphasia. *NeuroImage*, 53, 283-290.
- Meinzer, M., Streiftau, S. & Rockstroh, B. (2007). Intensive language training in the rehabilitation of chronic aphasia: efficient training by laypersons. *J Int Neuropsychol Soc*, 13, 846-853.
- Menke, R., Meinzer, M., Kugel, H., Deppe, M., Baumgartner, A., Schiffbauer, H., ... Breitenstein, C. (2009). Imaging short- and long-term training success in chronic aphasia. *BMC Neuroscience*, 10 :118.
- Miceli, G., Turriziani, P., Caltagirone, C., Capasso, R., Tomaiuolo, F. & Caramazza, A. (2002). The neural correlates of grammatical gender: an fMRI investigation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 618-628.

- Münte, T.F., Altenmüller, E. & Jäncke, L. (2002). The musician's brain as a model of neuroplasticity. *Nature reviews Neuroscience*, 3, 473-478.
- Musso, M., Weiller, C., Kiebel, S., Muller, S.P., Bulau, P. & Rijntjes, M. (1999). Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain*, 122, 1781-1790.
- Naeser, M.A., Helm-Estabrooks, N., Haas, G., Auerbach, S. & Srinivasan, M. (1987). Relationship between lesion extent in 'Wernicke's area' on computed tomographic scan and predicting recovery of comprehension in Wernicke's aphasia. *Archives of Neurology*, 44, 73-82.
- Naeser, M.A., Martin, P.I., Lundgren, K., Klein, R., Kaplan, J., Treglia, E., ... Pascual-Leone, A. (2010). Improved language in a chronic nonfluent aphasia patient after treatment with CPAP and TMS. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 23, 29-38.
- Naeser, M.A., Martin, P.I., Nicholas, M., Baker, E.H., Seekins, H., Kobayashi, M., ... Pascual-Leone, A. (2005). Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain and Language*, 93, 95-105.
- Naeser, M.A. & Palumbo, C.L. (1994). Neuroimaging and language recovery in stroke. *J Clin Neurophysiol*, 11, 150-174.

- Nespoulous, J.-L., Lecours, A.R., Lafond, D., Lemay, A., Puel, M., Joanette, Y., ... Rascol, A. (1986). *Protocole Montréal-Toulouse d'examen linguistique de l'aphasie. MT 86. Module standard initial: MIB*. Laboratoire Théophile-Alajouanine, Montréal. Isebergues : L'Ortho Edition.
- Nichols, T.E. & Holmes, A.P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping, 15*, 1-25.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia, 9*, 97-113.
- Parkinson, B.R., Raymer, A., Chang, Y.L., Fitzgerald, D.B. & Crosson, B. (2009). Lesion characteristics related to treatment improvement in object and action naming for patients with chronic aphasia. *Brain and Language, 110*, 61-70.
- Peck, K.K., Moore, A.B., Crosson, B.A., Gaiefsky, M., Gopinath, K.S., White, K. & Briggs, R.W. (2004). Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy: shifts in hemodynamic time to peak during an overt language task. *Stroke, 35*, 554-559.
- Pedersen, P.M., Jorgensen, H.S., Nakayama, H., Raaschou, H.O. & Olsen, T.S. (1995). Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery. *Annals of Neurology, 38*, 659-666.

- Pedersen, P.M., Vinter, K. & Olsen, T.S. (2004). Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovascular Diseases*, 17, 35-43.
- Pizzamiglio, L., Galati, G. & Committeri, G. (2001). The contribution of functional neuroimaging to recovery after brain damage: a review. *Cortex*, 37, 11-31.
- Postman-Caucheteux, W.A., Birn, R.M., Pursley, R.H., Butman, J.A., Solomon, J.M., Picchioni, D., ... Braun, A.R. (2010). Single-trial fMRI shows contralesional activity linked to overt naming errors in chronic aphasic patients. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22, 1299-318.
- Pouratian, N. & Bookheimer, S.Y. (2010). Clinical challenges of fMRI. in S.H. Faro & F.B. Mohamed. *BOLD fMRI A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists* (pp. 93-116). Springer : New York.
- Pulvermüller, F., Hauk, O., Zohsel, K., Neiningen, B. & Mohr, B. (2005). Therapy-related reorganization of language in both hemispheres of patients with chronic aphasia. *NeuroImage*, 28, 481-489.
- Pulvermüller, F., Huss, M., Kherif, R., Moscoso del Prado, F., Hauk, O. & Shtyrov, Y. (2006). Motor cortex maps articulatory features of speech sounds. *Proceedings of the National Academy of Neurosciences of the United States of America*, 103, 7865-7870.

- Pulvermüller, F., Neininger, B., Elbert, T., Mohr, B., Rockstroh, B., Koebbel, P. & Taub, E. (2001). Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke*, 32, 1621-1626.
- 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, 2850-2861.
- Richter, M., Miltner, W.H. & Straube, T. (2008). Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain*, 131, 1391-1401.
- Rorden, C., Karnath, H.O. & Bonilha, L. (2007). Improving lesion-symptom mapping. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 1081-1088.
- Rosen, H.J., Petersen, S.E., Linenweber, M.R., Snyder, A.Z., White, D.A., Chapman, L., ... Corbetta, M.D. (2000). Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology*, 55, 1883-1894.
- Saur, D., Lange, R., Baumgaertner, A., Schraknepper, V., Willmes, K., Rijntjes, M. & Weiller, C. (2006). Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*, 129, 1371-1384.

- Sharp, D.J., Scott, S.K. & Wise, R.J. (2004). Retrieving meaning after temporal lobe infarction: the role of the basal language area. *Annals of Neurology*, *56*, 836-846.
- Shuster, L. I. & Lemieux, S. K. (2005). An fMRI investigation of covertly and overtly produced mono- and multisyllabic words. *Brain and Language*, *93*, 20-31.
- 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 & Memory*, *6*, 174-215.
- Thulborn, K.R., Carpenter, P.A. & Just, M.A. (1999). Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke. *Stroke*, *30*, 749-754.
- van Oers, C.A., Vink, M., van Zandvoort, M.J., van der Worp, H.B., de Haan, E.H., Kappelle, L.J., ... Dijkhuizen, R.M. (2010). Contribution of the left and right inferior frontal gyrus in recovery from aphasia. A functional MRI study in stroke patients with preserved hemodynamic responsiveness. *NeuroImage*, *49*, 885-893.
- 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.

- Vitali, P., Abutalebi, J., Tettamanti, M., Danna, M., Ansaldo, A.I., Perani, D., ... Cappa, S.F. (2007). Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *21*, 152-160.
- Wade, D.T., Hewer, R.L., David, R.M. & Enderby, P.M. (1986). Aphasia after stroke: natural history and associated deficits. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *49*, 11-16.
- Wambaugh, J.L., Linebaugh, C.W., Doyle, P.J., Martinez, A.L., Kalinyak-Fliszar, M. & Spencer, K.A. (2001). Effects of two cueing treatments on lexical retrieval in aphasic speakers with different levels of deficit, *Aphasiology*, *15*, 933–950.
- Wambaugh, J., Cameron, R., Kalinyak-Fliszar, M., Nessler, C. & Wright, S. (2004). Retrieval of action names in aphasia: Effects of two cueing treatments. *Aphasiology*, *18*, 979-1004.
- Warburton, E., Price, C.J., Swinburn, K. & Wise, R.J. (1999). Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *66*, 155-161.
- Weiller, C., Isensee, C., Rijntjes, M., Huber, W., Muller, S., Bier, D., ... Diener, H.C. (1995). Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Annals of Neurology*, *37*, 723-732.

- Wierenga, C.E., Maher, L.M., Moore, A.B., White, K.D., McGregor, K., Soltysik, D.A., ... Crosson, B. (2006). Neural substrates of syntactic mapping treatment: an fMRI study of two cases. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 132-146.
- Winhuisen, L., Thiel, A., Schumacher, B., Kessler, J., Rudolf, J., Haupt, W.F. & Heiss, W.D. (2005). Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*, 36, 1759-1763.
- Winhuisen, L., Thiel, A., Schumacher, B., Kessler, J., Rudolf, J., Haupt, W.F. & Heiss, W.D. (2007). The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia: a follow-up investigation. *Stroke*, 38, 1286-1292.
- Ylvisaker, M. & Szekeres, S. (1985). Cognitive language intervention with brain-injured adolescents and adults. Mini-Seminar presented at the annual convention of the Illinois Speech-Language Hearing Association.
- Zahn, R., Drews, E., Specht, K., Kemeny, S., Reith, W., Willmes, K., Schwarz, M. & Huber, W. (2004). Recovery of semantic word processing in global aphasia: a functional MRI study. *Cognitive Brain Research*, 18, 322-36.

Article III.

Marcotte, K., Perlberg, V., Marrelec, G., Benali, H. & Ansaldo, A.I. (Soumis)

Default-mode network functional connectivity in aphasia : Therapy-induced

Neuroplasticity and Prognosis value.

Default-mode network functional connectivity in aphasia :

Therapy-induced Neuroplasticity and Prognosis value

Karine Marcotte^{a,b}, Vincent Perlberg^{c,d,e}, Guillaume Marrelec^{a,d,e},

Habib Benali^{c,d,e} & Ana Inés Ansaldo^{a,c,f}

^a Unité de neuroimagerie fonctionnelle, Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, 4565, Chemin Queen-Mary, Montréal (Québec), Canada, H3W 1W5

^b Faculty of Medicine, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry, bureau P-707 2900 boul. Édouard-Montpetit, Montréal (Québec), Canada H3T 1J4

^c LINeM, Inserm, Université de Montréal, UPMC Univ Paris 06, 4565, Chemin Queen-Mary, Montréal (Québec), Canada, H3W 1W5

^d U678, Inserm, Paris, F-75634, 91 Boul. de l'Hôpital Paris, 75634, France

^e UMR-S U678, UPMC Université Paris 06, Paris, F-75013, France

^f Speech-Language Pathology, Département d'orthophonie et d'audiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Pavillon 7077 avenue du Parc, local 3001-1, Montréal (Québec), Canada, H3N 1X7

Corresponding author:

Karine Marcotte, M.O.A.

Address: 4565 Queen Mary Road, Montreal, Quebec, H3W 1W5, Canada

Phone number: 514-340-3540

Fax number: 514-340-3548

Running Head: Default-Mode Network and Aphasia

Keywords: aphasia, default-mode network, functional connectivity, fMRI, neuroplasticity

Acronyms

AoS= Apraxia of speech

DMN = default-mode network

fMRI = functional magnetic resonance imaging

FOV = field of view

TE = time to echo

TR = time to repeat

Abstract

Previous research on patients recovering from aphasia has mainly been based on standard functional neuroimaging analysis. Studies have shown that in chronic aphasia, functional connectivity analysis can detect compensatory activity that is not detected by standard group analysis. Little is known, however, about the default-mode network in aphasia. In the current study, we used functional magnetic resonance imaging to perform functional connectivity analysis of changes in the default-mode network in elderly subjects with aphasia who underwent semantic feature analysis therapy. We studied nine patients with chronic aphasia and ten control subjects. For the first time, we identified the default-mode network using spatial independent component analysis, in patients with chronic aphasia. Intensive semantic feature analysis therapy improved default-mode network integration in patients with chronic aphasia, up to levels similar to those of control subjects. The posterior areas of the default-mode network--including the precuneus, middle cingulum, and bilateral temporal lobes--showed a significant integration increase following therapy, concurrent with language improvement. There were no significant changes in repeated measures in the control group. Correlations between integration and improvement were significant before therapy only, suggesting that pre-therapy integration of the default-mode network may predict

therapy outcomes. Segmentation of the default-mode network allows a better understanding of the impact of semantic feature analysis in chronic aphasia.

Introduction

Aphasia, an acquired language impairment that affects language production and/or comprehension, has been well described in cases of stroke. An increasing number of studies (e.g. Fridriksson, 2010; Marcotte & Ansaldo, 2010; Meinzer, Streiftau & Rockstroh, 2007) have looked at cortical activation and recovery-related brain plasticity mechanisms following post-stroke aphasia. These studies have used a general linear model (Friston et al, 1995) to analyze functional magnetic resonance imaging (fMRI) data. This type of analysis explains fMRI signal variations in terms of variables and an error term, and it has increased our knowledge of functional segregation, which enables the identification of brain areas that are relevant to specific behaviors. This approach, however, does not provide information about functional interactions within brain networks involved in complex tasks (van de Ven, Esposito & Christoffels, 2009). Connectivity analysis, however, does enable the detection of compensatory activity that is not revealed by linear model analysis (Specht et al, 2009), and it may be better than linear model analysis to detect complex patterns of brain activity using fMRI data.

To date, three types of brain connectivity analysis have been described: structural, functional, and effective connectivity analysis. Structural (anatomical) brain connectivity analysis consists of looking at axons that join different brain areas

together, by using diffusion tensor imaging. Functional brain connectivity analysis is based on statistical variations between the timelines of different brain areas. Effective brain connectivity analysis looks at the influence of specific, predetermined brain areas on other areas, requires more precise identification of brain regions of interest, but identify the direction of the brain connectivity. When little is known about the brain regions of interest, functional brain connectivity analysis may be more appropriate (Rowe, 2010).

Different analytical methods have been used to examine effective brain connectivity. Structural equation modeling of fMRI signals estimates the modulation of connection strengths in different experimental conditions and/or groups, within a specific set of predetermined brain regions of interest (Buchel & Friston, 1997). Using this method, Vitali et al (2010) identified therapy-induced patterns of effective brain connectivity following phonological therapy in two patients. Post-therapy effective brain connectivity patterns differed in the patients, and the authors related these changes to factors related to lesion localization and extension.

Dynamic causal modeling, introduced by Friston, Harrison & Penny (2003), has been used in several language studies with healthy participants involved in tasks including written language processing (Bitan et al, 2005; Just, Newman, Keller &

McEleney, 2004), speech production (van de Ven et al, 2009), speech listening (Leff et al, 2008) and speech comprehension (van de Ven et al, 2009; Warren et al, 2009). Using this method, other investigators showed altered effective connectivity patterns in patients with aphasia (Abutelabi et al, 2009) and patients with primary-progressive aphasia (Sonty et al, 2007).

Functional connectivity in aphasia was studied by Warren, Crinion, Lambon Ralph & Wise (2009), who used seed voxel correlation analysis to measure temporal correlations between brain areas, in a group of patients with aphasia. They found a positive correlation in the degree of functional integration between the left and the right superior temporal cortices and the severity of language-comprehension deficits. Using the same type of analysis, Sharp, Turkheimer, Bose, Scott & Wise (2010) showed that exposure to difficult-listening conditions resulted in increased frontoparietal integration in healthy subjects and in patients who had recovered from aphasia. These findings would not be possible using a standard general linear model analysis. However, seed voxel correlation analysis does not provide information about the direction of functional links or the potential influence of modulation inputs from other brain regions.

Independent component analysis, an exploratory data-driven method that requires no *a priori* hypotheses, is an alternative to functional connectivity analysis. It has been effectively used in healthy populations, in language studies of story comprehension and verb generation (Schmithorst, Holland & Plante, 2006) and story listening (Karunanayaka et al, 2007). To the best of our knowledge, only one published study (Specht et al, 2009) used independent component analysis to examine participants with aphasia. The authors compared the performance on a lexical decision task by a group of patients with aphasia versus a group of healthy controls. They used a joint independent component analysis to detect the impact of lesion sites in the brain on the activation patterns in non-damaged areas of the brain. This analysis not only replicated results obtained using a general linear model, but it also detected significant changes in brain activation that were not detected by general linear model group comparisons--especially, decreased activation in damaged areas, such as the left posterior inferior frontal cortex, and undamaged areas, such as the left inferior temporal gyrus (BA38/20) and the occipital cortex (BA19).

These above-mentioned studies of effective and functional connectivity in aphasia all focused on the language network rather than the default-mode network (DMN). Studies of the DMN might shed light on language improvement--especially the

level of cognitive "engagement" following language therapy in aphasia. The DMN, which was first described by Raichle et al (2001), consists of a set of functionally connected areas of the brain that can be observed during rest. The DMN has been studied during task performance (Binder et al, 1999), when there is decreased activation compared to rest (McKiernan, Kaufman, Kucera-Thompson & Binder et al, 2003; Raichle et al, 2001; van de Ven et al, 2009). This brain network includes the posterior cingulate cortex, precuneus, median and dorsolateral prefrontal cortex as well as the anterior cingulate cortex (Mevel et al, 2010). Other brain areas reported to be part of the DMN include the inferior parietal cortex (McKiernan et al, 2003), the bilateral fusiform gyrus (McKiernan et al, 2003), the bilateral cuneus, and the left middle occipital gyrus (Christoff, Ream & Gabrieli, 2004 ; McKiernan et al, 2003), the angular gyri (Binder et al, 1999), the median temporal lobe (Greicius & Menon, 2004 ; Christoff et al, 2004), and the superior temporal cortex (Gould, Brown, Owen, Bullmore & Howard, 2006).

Studies have reported age-related, reduced functional connectivity in the anterior-posterior fiber tracts within the DMN (Andrews-Hanna et al, 2008; Sambataro et al, 2010). Other studies have reported that decreased DMN connectivity is associated with functional deficits in daily living (Davis et al, 2009; Madden et al, 2009). A recent fMRI study on speech listening and speech production (van de Ven et al,

2009) reported a stronger deactivation in the DMN during a speech production task than with a speech listening task. Since speech production requires more active processing than speech listening, this is consistent with previous functional connectivity evidence showing that activity in the DMN decreases significantly during active processing compared with automatic processing (Binder et al, 1999). DMN activation appears to be modulated by the degree of cognitive control required by the task (McKiernan et al, 2003; van de Ven et al, 2009); hence, training-induced automatic processing would favor increased DMN activity compared to untrained tasks, which require more conscious control and cognitive effort (Mason et al, 2007).

Studies have identified changes in DMN activation patterns in a variety of cognitive and neurological conditions. Decreased connectivity in the posterior cingulate cortex, the hippocampus, and the precuneus have been reported in Alzheimer's disease (e.g. Greicius et al, 2004; Qi et al, 2010). Decreased activation of the DMN, particularly in the anterior cingulate cortex, has been reported in patients with multiple sclerosis (Bonavita et al, 2011). DMN connectivity has also been shown to play a crucial role in attention and working memory (Sorg et al, 2007). In comatose patients, a positive correlation between DMN connectivity and the degree of consciousness has been reported (Vanhaudenhuyse et al, 2010).

Specific activation patterns in the DMN have been reported in schizophrenia (Swanson et al, 2011; Bluhm et al, 2007), attention deficit disorder (Castellanos et al, 2008; Uddin et al, 2008), mesial temporal lobe epilepsy (Laufs et al, 2007; Liao et al, 2010) and mild cognitive impairment (Qi, et al., 2010). However, to the best of our knowledge, no study has been published about DMN connectivity in brain-damaged patients.

The present study aimed to investigate the functional interactions of the DMN during language therapy in aphasia. We used a method with proven efficacy in detecting brain network changes associated with motor skill learning (Coynel et al, 2010). We extracted regions of interest within the DMN and compared the functional interactions of hierarchical integration (Marrelec et al, 2008) in the DMN network, the anterior subnetwork, the posterior subnetwork, and between these two subnetworks in order to test for the disconnection hypothesis.

Materials and Methods

Participants

The study participants included nine subjects with aphasia secondary to single left-hemisphere lesions (5 men and 4 women with a mean age of 62 ± 6.0 years) and a control group of ten healthy participants (4 men and 6 women with a mean age of

70 \pm 3.99 years). Figure 1 shows the distribution of the brain lesions of the patients with aphasia. The demographics of the study participants are shown in Table 1. All participants were right-handed, native French-speakers. Potential subjects were excluded from the study if they had a history of psychiatric illness, a neurological disease, or metal implants not compatible with fMRI. Written informed consent was obtained prior to the experiment. The study was approved by the Ethics Committee of the Regroupement de Neuroimagerie in Quebec.

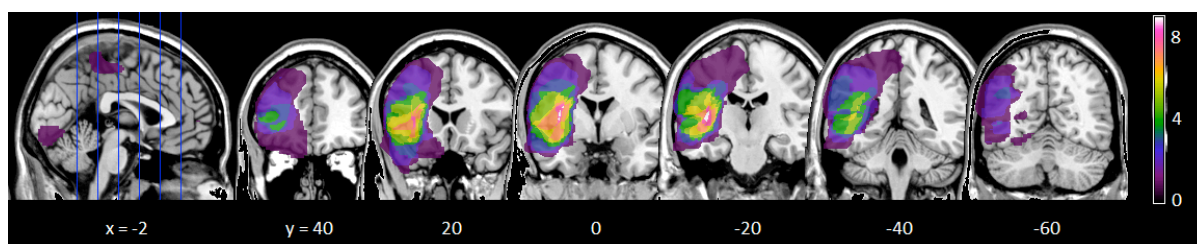


Figure 1 : Distribution of the lesion areas of all patients with aphasia, on a brain template. Color coding reflects the number of patients (1-9) with lesion overlap.

Design

The healthy participants received computerized lexical training with Spanish words and had two fMRI scans: one five days after their training started (early learning phase), and one after 14 \pm 1.15 training sessions (consolidation phase) when a success rate of 97 % \pm 6 was attained in naming the words. During each fMRI session, participants named, in Spanish and in French, the items they were shown. For a detailed description of this protocol, see Raboyeau, Marcotte, Adrover-Roig

& Ansaldo, 2010 (Annexe B of this thesis). Functional connectivity analysis was performed at each time, for the French (mother tongue) naming condition.

Table 1 : Demographics of study patients and control subjects

Patients information	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	P08	P09	
Age (years)	67	67	66	55	50	67	62	63	64	
Sex	M	M	M	M	F	F	M	F	F	
Scolarity (years)	20	15	12	12	12	12	17	22	12	
Time post-stroke (months)	72	54	241	61	65	300	72	77	50	
Lesion volume (cm ³)	167,84	117,84	84,77	14,55	64,16	172,21	118,39	295,76	215,31	
Aphasia and speech profile (according to MT-86)	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Broca's aphasia	Wernicke's aphasia and AoS	Broca's aphasia and AoS	
Severity	Moderate	Moderate to severe	Moderate to severe	Moderate to severe	Severe	Severe	Moderate to severe	Severe	Severe	
<i>Language Training Results</i>										
Trained words (%)	100	85	80	90	80	90	80	60	60	
# sessions	9	11	9	9	18	9	14	18	18	
Controls informations	C01	C02	C03	C04	C05	C06	C07	C08	C09	C10
Age (years)	66	68	70	71	71	80	72	66	69	69
Sex	F	F	M	M	M	F	F	M	F	F
Scolarity (years)	17	12	22	22	18	12	12	17	15	17
<i>Lexical learning Results</i>										
Words learned (%)	96	100	96	97,5	97,5	92,5	92,5	100	94	99
# sessions	16	25	25	28	23	29	42	21	23	16

AoS= Apraxia of speech

The patients with aphasia received semantic feature analysis therapy (Boyle & Coehlo, 1995) until they reached an 80% improvement or a maximum of six weeks, in order to ensure that the cortical reorganization would really be related to the therapy (Pulvermüller, Hauk, Zohsel, Neininger & Mohr, 2005). They underwent two fMRI sessions during a naming task: before and after attaining a success rate

of $80\% \pm 13.3$ in naming the trained words. The patients required a mean of 12.78 ± 4.23 therapy sessions to attain this success rate. For a detailed description of this protocol, see Marcotte & Ansaldo, 2010.

Stimuli and Procedure

Participants lay supine on the MRI scanner bed with their head stabilized by foam cushions. During fMRI, they were shown either pictures of items for which they had received training or digitally distorted images of these items (controls). Using presentation software v.10.0 (www.neurobs.com), the pictures (stimuli) were projected, in random order, from a computer onto a screen at the head of the bore, and they were visible in a mirror attached to the head coil. Each picture was presented for 4500 ms, with an interstimulus interval of 4500 ms to 8500 ms. Participants were asked to name the pictures as accurately and quickly as possible and to say "baba" when presented with a distorted picture. An MRI-compatible microphone was placed in front of the participant's mouth, and oral responses were recorded using Sound Forge software (www.sonycreativesoftware.com).

Imaging protocol

Images were acquired using a 3T MRI Siemens scanner with a standard 8-channel head coil. For the control subjects, the image sequence was a T2*-weighted pulse

sequence with time to repeat (TR) = 2000 ms, time to echo (TE) = 30 ms, matrix = 64 x 64 voxels, field of view (FOV) = 24 cm, flip angle = 90°, slice thickness = 4.5 mm, and acquisition = 28 slides in the axial plane, to scan the whole brain, including the cerebellum. A high-resolution structural scan was obtained after the two functional runs using a 3D T1-weighted pulse sequence with TR = 1300 ms, TE = 4.92 ms, flip angle = 25°, 76 slices, matrix = 256 x 256 mm, voxel size = 1 x 1 x 1 mm, and FOV = 280 mm.

For the patients with aphasia, the image sequence was a T2*-weighted pulse sequence with TR = 2200 ms, TE = 30 ms, matrix = 64 x 64 voxels, FOV = 192 mm, flip angle = 90°; slice thickness = 3 mm, and acquisition = 36 slides in the axial plane, with a distance factor of 25%, to scan the whole brain, including the cerebellum. A high-resolution structural scan was obtained before the two functional runs using a 3D T1-weighted pulse sequence with TR = 2300 ms, TE = 2.91ms, 160 slices, matrix = 256 x 256 mm, voxel size = 1 x 1 x 1 mm, and FOV = 256 mm.

Preprocessing

To reduce the effect of physiological noise on functional connectivity analysis, a retrospective estimation and correction of breathing and heartbeat was applied to

the data following the method developed by Hu, Le, Parrish & Erhard (1995). Preprocessing was performed using SPM5 and consisted of slice timing, realignment, and smoothing, using a spatially smoothed 10-mm Gaussian filter. A temporal cut-off (cutoff frequency 4.16×10^{-3} Hertz) was applied to the functional data to filter out subject-specific low-frequency signal drifts.

Data-driven network detection and identification of the DMN

For the four types of fMRI studies--patients with aphasia (before and after intensive language therapy) and healthy controls (during early-learning and consolidation phases)--the DMN was extracted independently from the fMRI scans by using network detection independent component analysis (Perlberg et al, 2008) as implemented in NetBrainWork (<http://sites.google.com/site/netbrainwork/>). This approach is based on spatial independent component analysis (McKeown & Sejnowski, 1998) of a single time series followed by a hierarchical clustering to gather spatially similar components across subjects, leading to group-representative classes. From these classes, fixed-effect group t-maps were computed and we used a threshold of $P < 0.05$ (uncorrected for multiple comparisons, to keep enough voxels to design the regions of interest). The DMN group map was visually selected for the four study times and used for the subsequent regions-of-interest designs.

From the data-emergent network, sixteen regions of interest belonging to the DMN in control subjects at both T1 and T2 were defined using automatic detection. This procedure consisted of selecting the peaks of the group t-map as seed voxels. Using these sixteen regions of interest, the DMN was then subdivided into two subnetworks, called anterior and posterior subnetworks. The anterior subnetwork consisted of the frontal areas whereas the posterior subnetwork included temporal, occipital and cerebellar areas. Then, the regions of interest were built from these peaks by using a region-growing algorithm that recursively added to the region the adjacent voxel with the highest t-score. The algorithm stopped when the region attained 5 voxel.

Hierarchical integration

Based on the hypothesis that the anterior and posterior areas of the DNM can be disconnected, we subdivided the DMN into two subnetworks. The functional interactions within the DMN--within its anterior and posterior parts as well as the integration between these parts--were evaluated using hierarchical integration [Marrelec et al, 2008]. Integration, a generalization of mutual information that captures the global level of statistical dependence within a brain system, does not assess pairwise interactions between its various components. The integration of

the DMN can be expressed as: $I_{DMN} = I_{ANT} + I_{POST} + I_{BETWEEN}$ (where I = integration, ANT = anterior DMN, POST = posterior DMN, and BETWEEN = between the anterior and posterior DMN). These four integration values were calculated for each study participant.

Statistical analysis

A one-way analysis of variance (ANOVA) was applied to assess group effects. To test a potential time effect, we used a t test for dependant samples. For the patients with aphasia, Pearson's correlations between the DMN integration value and the degree of improvement were calculated. Correlations between DMN integration values and the number of training sessions received were calculated for the two groups: controls and patients with aphasia.

Results

Spatial Maps

The brain areas contained in the DMN for the control and aphasia groups--before and after training--are shown in Figure 2. Multidimensional scaling was not suitable to represent the distance matrix between both groups and time points, since the distances were too large between both groups.

Within the group-representative maps, maps exhibiting a spatial organization corresponding to the DMN were identified. These maps were identified for each run, and their representativity and unicity were both 1 for the controls. For the aphasic patients, representativity of the DMN was 0.78, but unicity was 1.

T1-T2 DMN patterns were more stable in the control group than in the patient group. In the control group, the DMN contained 20 areas prior to the training and 23 areas after training, with 16 common areas in both T1 and T2 measures, which were identified as regions of interest. These included the superior and middle frontal gyrus, the middle temporal cortex and angular gyrus bilaterally, the left inferior temporal cortex and the right middle cingulum, and the right cerebellum (Table 2). In the patient group, of the 24 areas in the DMN at T1 and the 23 areas in the DMN at T2, 9 were common at both times. The common areas included the middle temporal cortex and cingulum bilaterally, the left superior frontal gyrus, the right superior medial frontal cortex, and the left cerebellum (Table 3).

To analyze stable areas in the DMN, only the common areas from the DMN of the healthy control groups were used. In order to test the disconnection hypothesis in our group of participants suffering from aphasia, the DMN was subdivided into the anterior and posterior subnetworks. The anterior subnetwork was composed of the

superior and middle frontal gyrus bilaterally as well as the left superior medial frontal cortex. The regions of interest of the posterior subnetwork included the middle temporal cortex and angular gyrus bilaterally, the left inferior temporal cortex and the right middle cingulum and the right cerebellum, and the left inferior temporal cortex and the right middle cingulum.

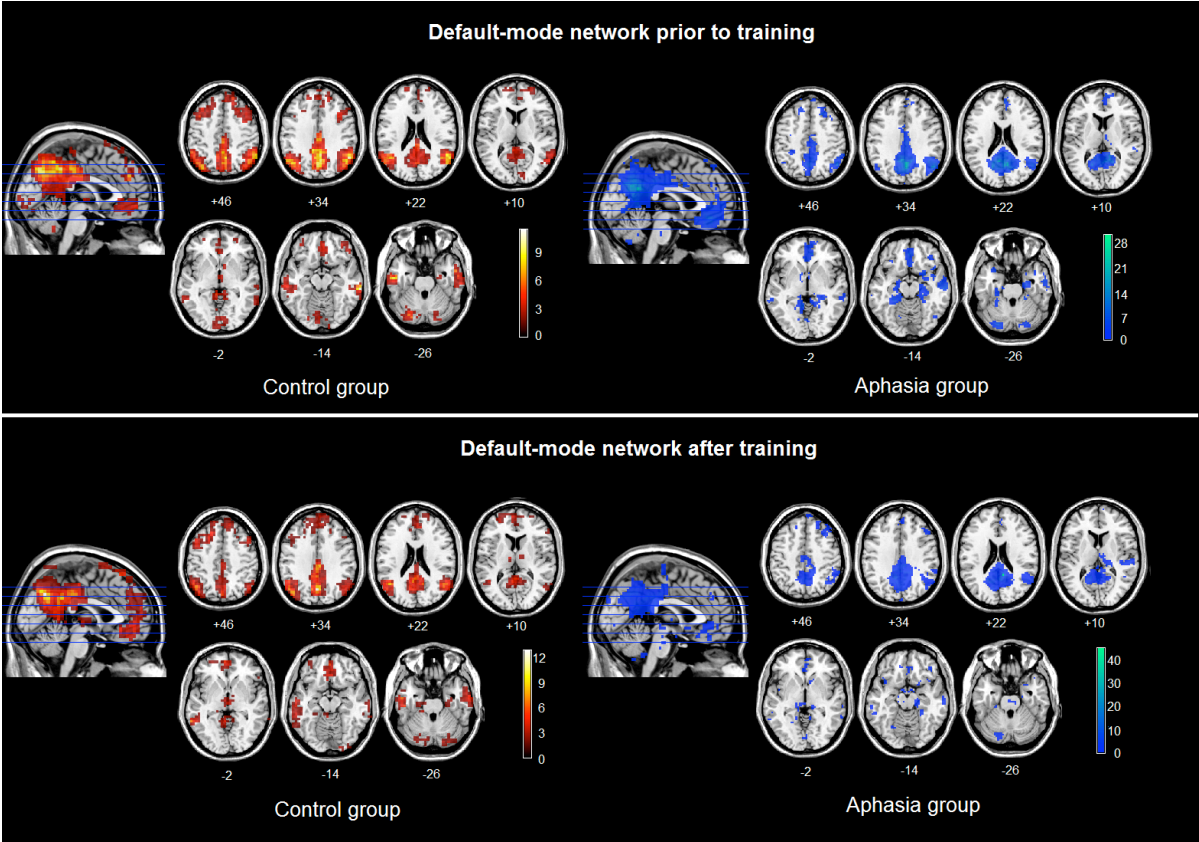


Figure 2 : Default-mode network identified in healthy elderly controls and patients with aphasia—prior to (top) and after (bottom) language training. Threshold results ($P < 0.005$) are uncorrected and superimposed on an anatomical template in the functional magnetic resonance imaging (fMRI) standard space. Images are shown

in neurological convention (i.e. the left side corresponds to the left side of the brain).

Table 2 : Significant connectivity peaks in healthy elderly controls before and after lexical training*

Control group : Default-mode network prior to therapy						Control group : Default-mode network after therapy					
Peak label	Peak t-score	Peak MNI coordinates				Peak label	Peak t-score	Peak MNI coordinates			
		x	y	Z	X			y	z		
Cerebellum II	L	3.07	24	-83	-33	Cerebellum II	R	4.73	39	-68	-48
Cerebellum II	R	4.08	-27	-67	-40	Cerebellum II	R	2.95	21	-91	-23
						Cerebellum II	R	3.64	21	-81	-38
						Cerebellum IV-V	L	7.31	-18	-24	-30
Calcarine	R	3.32	8	-86	3						
Middle temporal	R	11.02	66	-32	-13	Middle temporal	R	5.92	64	-11	-24
Middle temporal	L	2.27	-59	-48	-3	Middle temporal	L	6.43	-61	-51	-5
Inferior temporal	R	8.85	54	-5	-30						
Inferior temporal	L	3.06	-54	-13	-28	Inferior temporal	L	4.11	-54	-15	-26
Angular gyrus	L	7.63	-48	-61	29	Angular	L	7.70	-44	-64	28
						Angular	R	5.85	-42	-62	56
Angular gyrus	R	4.18	55	-57	39	Angular	R	8.48	53	-63	27
Superior frontal	L	3.57	-11	60	7	Superior frontal	L	4.57	-18	30	50
Superior frontal	L	3.79	-14	23	63	Superior frontal	L	2.30	-12	54	31
Superior frontal	R	2.48	25	61	13	Superior frontal	R	3.40	19	60	18
Superior medial frontal	R	6.97	0	44	33	Superior medial frontal	R	4.11	12	43	46
Middle frontal	R	5.38	41	16	52	Middle frontal	R	3.47	46	17	49
Middle frontal	L	4.71	-41	15	47	Middle frontal	L	4.38	-43	12	47
Middle orbito-frontal	R	2.04	5	34	-12						
						Middle orbito-frontal	L	4.79	-1	50	-4
Inferior orbito-frontal	R	9.51	45	41	-13						
						SMA	R	3.24	2	12	74
Middle Cingulum	R	3.82	2	-21	35	Middle Cingulum	R	7.62	1	-31	37
						Parahippocampal	R	2.54	28	-18	-24
						Thalamus	L	3.52	-6	-13	2
Precuneus	R	4.96	3	-63	38	Precuneus	R	12.92	0	-66	34
Lingual	L	4.96	-3	-44	3	Lingual	L	5.03	-1	-50	5

*Regions in bold were the regions of interest used in the present analysis.

Hierarchical integration

Hierarchical integration of the levels of the DMN were computed for the whole network, anterior, posterior and between-network integration, for both runs. Statistical tests between pairs of integration values at T1 and T2 were computed for each group and across groups. The mean integration values and their standard deviations are shown in Figure 3.

Default-mode network integration (I_{DMN})

A within-group t test for dependant samples showed no significant differences between T1 and T2 I_{DMN} for the control group ($t(9)=0.764$, $p=0.464$) or for the patient group ($t(8)=-0.633$, $p=0.545$). A between-group ANOVA with T1 measures showed that DMN integration values were significantly higher in the control group than in the patient group ($F[2,17]=5.687$, $p=0.029$), whereas there were no significant differences between integration values across groups at T2 ($F[2,17]=0.717$, $p=0.409$).

Table 3 : Significant connectivity peaks in patients with aphasia before and after lexical training*

Aphasia group : Default-mode network prior to therapy						Aphasia group : Default-mode network after therapy					
Peak label		Peak MNI coordinates				Peak label		Peak MNI coordinates			
		Peak t-score	x	y	z			Peak t-score	x	y	z
Cerebellum II	L	7.07	-29	-80	-34	Cerebellum II	L	4.31	-30	-79	-36
Cerebellum IX	L	4.09	-9	-50	-43	Cerebellum IX	R	3.79	9	-49	-46
Cerebellum IV-V	R	5.88	22	-35	-25	Cerebellum VI	L	2.72	-26	-32	-29
Cerebellum I	R	4.33	23	-79	-27	Calcarine	L	3.57	-20	-56	12
Calcarine	L	2.16	-23	-58	13	Superior temporal pole	L	4.87	-47	8	-8
Superior temporal	R	5.96	25	4	-21	Middle temporal	R	5.38	64	-20	-12
Middle temporal	R	7.12	62	-16	-65	Middle temporal	L	5.06	-61	-28	-13
Middle temporal	L	2.44	-62	-38	-4	Middle Temporal pole	R	2.08	41	17	-35
Inferior temporal	L	6.17	-50	9	-35	Middle temporal	R	4.62	56	-56	23
Fusiform	L	3.05	-26	-32	-20						
Angular gyrus	R	12.25	51	-63	31	Superior frontal	L	2.43	-32	-38	71
Angular gyrus	L	2.21	-50	-66	32	Superior medial frontal	R	3.45	9	54	46
Superior frontal	L	4.51	-17	34	57	Superior medial frontal	R	4.27	42	29	41
Superior frontal	R	4.20	25	29	48	Middle frontal	R	2.50	25	20	63
Superior medial frontal	R	2.90	7	57	11	Rolandic operculum	R	3.01	44	-28	14
						SMA	L	2.63	0	-20	71
Inferior orbito-frontal	R	2.89	38	36	-14	Rectus	R	2.57	2	39	-19
Rectus	R	7.37	1	41	-13	Superior parietal	R	3.15	39	-62	47
Inferior parietal	L	2.67	-32	-39	47	Postcentral	R		9	-45	23
Precuneus	R	29.07	4	-62	31						
Precuneus	R	2.99	5	-51	69	Cuneus	L	7.49	-5	-75	29
Lingual gyrus	R	5.40	13	-45	5						
Cingulum	R	6.57	3	-21	37	Cingulum	R	45.75	8	-49	23
Cingulum	L	3.02	-2	7	31	Cingulum	L	3.69	-4	-22	10
Pallidum	L	2.18	-12	2	-5	Calcarine	R	4.41	15	-88	-8
						Caudate	R	3.37	11	14	-6

*Regions in bold were the regions of interest used in the present analysis.

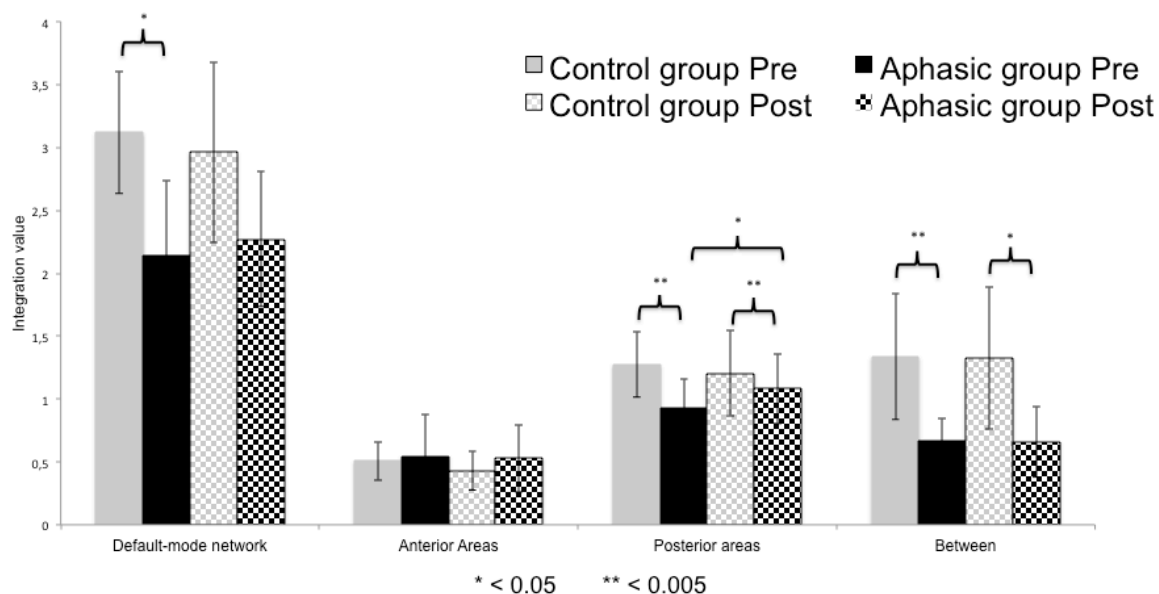


Figure 3 : Default-mode network integration in the whole network, within the anterior areas, within the posterior areas, and between the anterior and posterior areas-- for control subjects and patients with aphasia, before and after language training.

Anterior subnetwork integration (I_{ANT})

A within-group t-test for dependant samples showed no significant difference between T1 and T2 I_{ANT} , with the control group ($t(9)=0.764$, $p=0.392$) or the patient group ($t(8)=0.156$, $p=0.880$). A between-group ANOVA showed that anterior subnetwork integration values (i.e. frontal areas) showed no significant difference between the control group and the patient group both at T1 ($F[2,17]= 4.039$, $p=0.061$) and at T2 ($F[2,17]=1.04$, $P=0.322$).

Posterior subnetwork integration (I_{POST})

A within-group t test for dependent samples showed no significant difference between T1 and T2 I_{POST} in the control group ($t(9)=0.608$, $p=0.558$). Conversely, I_{POST} values were significantly higher after therapy in the patient group ($t(8)=-2.361$, $p=0.046$). Posterior subnetwork integration values (i.e. frontal areas) were significantly higher in the control group than in the patient group, both at T1 ($F[2,17]=38.101$, $p<0.001$) and at T2 ($F(2,17)=10.750$, $p=0.005$).

Between subnetworks integration ($I_{BETWEEN}$)

A within-group t test for dependent samples showed no significant difference between T1 and T2 I_{BET} , both with the control group ($t(9)=0.048$, $p=0.963$) and the patient group ($t(8)=0.174$, $p=0.866$). A between group ANOVA showed I_{BET} values (i.e. between anterior and posterior subnetworks) were significantly higher in the control group than in the patient group at T1 ($F[2,17]=11.893$, $P<0.003$). At T2, I_{BET} values were still significantly higher in the control group than in the patient group ($F[2,17]=9.896$, $p=0.006$).

Correlations between DMN and post-therapy improvement in patients with aphasia

Correlations with improvement were calculated with patients with aphasia only, as the control group performed at 100% at both times. None of the correlations

between the degree of language improvement and integration measures both at T1 and T2 reached significance at a confidence interval of 95%. However, a trend seems to emerge between language improvement and DMN, anterior subnetwork and between-network integration measures at T1 only (Pearson correlation: $r=0.596$, $p=0.09$; $r=0.642$, $p=0.062$; $r=0.618$; $p=0.076$ respectively).

None of the correlations between the number of therapy hours received by patients with aphasia and DNM integration values obtained before and after therapy reached significance (I_{DMN} T1: $r=-0.298$, $p=0.436$, and at T2: $r=0.224$, $p=0.563$). This was also the case with the control group (I_{DMN} at T1: $r=0.179$, $p=0.620$, and at T2: $r=0.092$, $p=0.800$). Moreover, no significant correlations between the number of training sessions and I_{ANT} , I_{POST} and I_{BET} were observed across either group at either time.

Discussion

We examined DMN functional connectivity in patients with aphasia receiving intensive language therapy with semantic feature analysis. The DMN, as identified in a group of control participants, was determined in patients with aphasia, both before and after semantic feature analysis therapy. The functional connectivity patterns in the DNM in the patients were related to therapy outcomes.

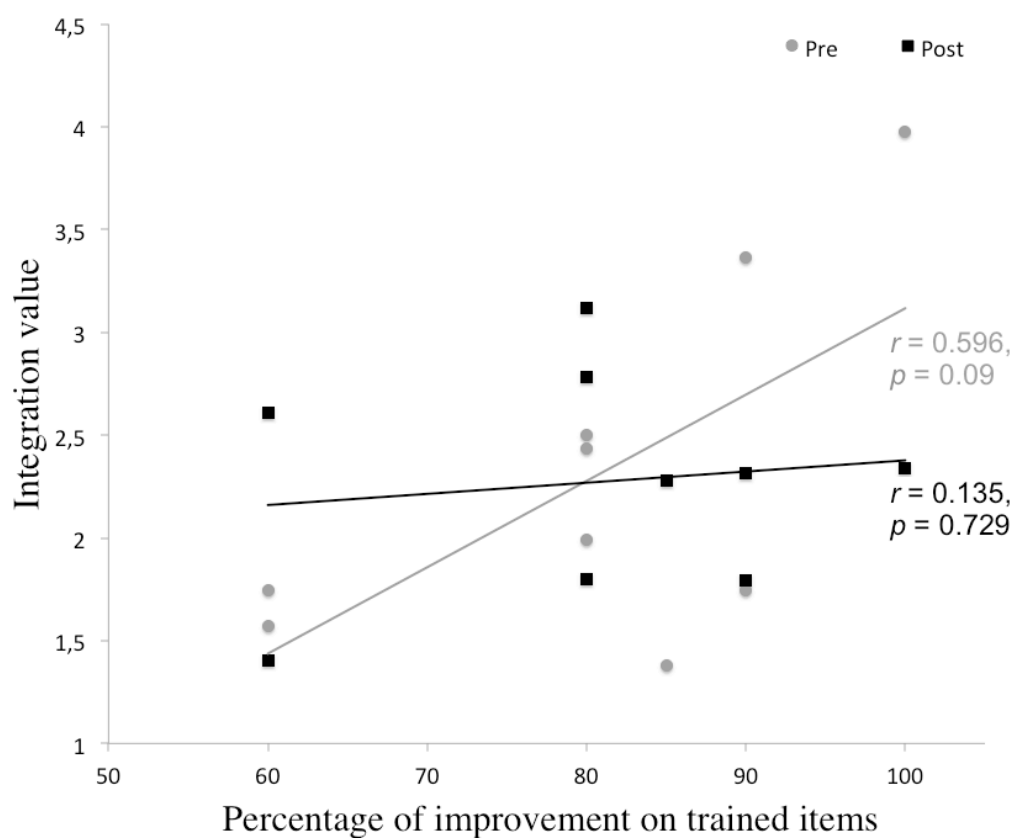


Figure 4 : Correlation of default-mode network integration and improvement before and after language training.

To our knowledge, this is the first time that the DMN has been identified in patients with aphasia, and the first time that therapy neuroplasticity in the DMN has been described in post-stroke aphasia. This study showed that in the patients with aphasia, DMN integration improved significantly following language therapy with semantic feature analysis, whereas no significant changes in DMN integration were

observed in healthy control participants. Pre-therapy integration was higher in healthy controls than in patients with aphasia at T1, but this difference was not significant at T2. Repeated measures in the control group did not yield any significant changes in the DMN, unlike the changes in the patients with aphasia. Others have shown that intensive therapy with semantic feature analysis can lead to increased integration in the DMN, bringing patients to normal DMN integration levels.

The degree of DMN integration has been associated with cognitive performance in the elderly (Andrews-Hanna et al, 2008). In the current study, by improving the naming performance of patients with aphasia, DMN integration increased and reached normal integration levels. These results are consistent with previous evidence showing that active processing decreases DMN activity more than automatic processing (Binder et al, 1999). For the patients with aphasia, the picture-naming task prior to therapy was more difficult and required more conscious, active processing. After they received specific, intensive training to name pictures using semantic features, the task likely became more automatic and predictable (Mason et al, 2007) and required less conscious processing. Since the significant language improvement after therapy was only observed in the patients

with aphasia, this suggests that after therapy, the naming task became more automatic and easier for them.

Based on the hypothesis that the anterior and posterior areas of the DMN can be disconnected, we subdivided the DMN into these two subnetworks. According to this theory, a disconnection between frontal and posterior areas could lead to cognitive impairment in the elderly. Age-related differences have been observed in frontal-occipital (Wang et al, 2010) and frontal-parietal (Meunier, Achard, Morcom & Bullmore, 2009) connectivity. A decline in anterior-posterior fibre tracts has been associated with various functional deficits in aging (Davis et al, 2009; Madden et al, 2009). In Alzheimer's disease, there is a disconnection between the prefrontal cortex and the hippocampus (Grady, Furey, Pietrini, Horwitz & Rapoport, 2001). Using hierarchical integration, we tested the disconnection hypothesis in control and patient groups by looking at between-subnetwork integration. Subjects in the control group showed significantly higher subnetwork integration values than patients with aphasia, both before and after therapy. Intensive semantic feature analysis therapy did not significantly increase integration between anterior and posterior subnetworks in the patients. In a recent study (Sharp et al, 2009), increased integration between the left prefrontal cortex (superior frontal gyrus) and left angular gyrus was associated with a large recovery of comprehension deficits

in a group of patients suffering from chronic aphasia and in controls during bad listening conditions. The present results support the disconnection hypothesis, which is correlated with functional deficits in the elderly (Davis et al, 2009; Madden et al, 2009). In the present study, the correlation between pre-therapy brain integration levels and language improvement was not significant, but a tendency seems to emerge from the data. Integration between frontal and more posterior brain areas seems to be important in language processing.

The control subjects had more integration in the posterior subnetwork both before and after therapy. This was the only subnetwork that showed a significant increase following intensive semantic feature analysis therapy in the patients with aphasia. This subnetwork includes areas typically associated with the DMN--such as the precuneus, middle cingulum, and angular gyrus-- as well as areas known for their important role in language, and more importantly in naming. A study reported bilateral temporal lobe activations in object naming by non-brain-damaged subjects (Warburton, Price, Swinburn & Wise, 1999). The left middle temporal gyrus and the superior temporal gyrus have been associated with lexical selection (Indefrey & Levelt, 2004). Another important part of the DMN in the human brain, the precuneus, has been systematically identified in the DMN (Mevel et al, 2010). In the present study, the precuneus was also identified and included in the posterior

subnetwork of the DMN. In a recent study, a reduced activation was observed in the precuneus in a group of patients with frontotemporal lobar degeneration during a naming task; this was due to a reduction of connectivity (Frings et al, 2010). The present study results support a recent proposition by Zhang et al (2010) that functional connectivity abnormalities may reflect cognitive impairments of corresponding DMN regions. Even if the significant language improvement in the current study was associated with a significant increase in integration in the posterior subnetwork, the control subjects still had significantly higher naming performance after training than the patients with aphasia did after therapy, which probably explains the remaining differences between patients with aphasia and controls. By segmenting the DMN, we were better able to understand how chronic aphasia impacts the DMN.

In the current study, in the patients with aphasia, the correlation between DMN integration before therapy and positive outcomes following therapy did not reach significance, but we could speculate that with more participants, this correlation would have reached significance. This highlights the possibility of a prognostic value of pre-therapy DMN status in patients with aphasia. If these results could be confirmed in further studies, DMN functional connectivity might become an efficient, neurobiologically-based interventional and prognostic tool in patients with

aphasia that could be used to identify an optimal window of opportunity for effective intervention and positive outcomes. However, a similar trend was not observed between improved DMN integration following therapy and post-therapy language improvement. This suggests that after training, the task required less cognitive control demands for patients with aphasia.

Integration within the anterior subnetwork was not significantly different between healthy controls and participants with aphasia. Successful therapy outcomes were not significantly correlated with pre-therapy functional integration, but a trend also seemed to emerge from the data between the anterior subnetwork integration and improvement following therapy. The anterior subnetwork comprised the right medial frontal lobe as well as the superior and middle frontal lobe bilaterally, areas that have been associated with attention deficits in patients with aphasia or right-hemisphere damage (Glosser & Goodglass, 1990). We did not include any measure of attention in this study. However, the increased functional activation of the DMN seen following therapy suggests that although the DMN can be disrupted in cases of brain damage, its functional integration can be modulated by intensive language therapy. If the trend could be confirmed, improvement following SFA therapy could be predicted by integration in the anterior subnetwork of the DMN prior to therapy. One possible explanation for this is that following a stroke, patients

with aphasia require more cognitive control in order to improve. The role of executive function in therapy outcomes is receiving increasing interest. For instance, Yeung, Law and Yau (2009) reported that greater generalization to untrained material is observed in patients who have better inhibitory control mechanisms. Bilingual speakers have to use inhibitory mechanisms to select the right word and/or the right language (Ansaldi, Marcotte, Scherer & Raboyeau, 2008). Abutalebi, Rosa, Tettamanti, Green & Cappa (2009) showed an increase in functional connectivity between the control and language networks for the treated language in a bilingual aphasia patient. The degree of cognitive control required for a specific task could modulate connectivity in the DMN (McKiernan et al, 2003; van de Ven et al, 2009). Patients for whom the task is less difficult require less cognitive control to sustain their performance and thus improve the most. In fact, using standard general-linear-model analysis (Marcotte et al, submitted for publication), we showed a positive correlation between pre-therapy scores on a naming task and post-semantic-feature-analysis improvement ($r=0.881$, $P=0.002$). Semantic-feature-analysis therapy increased naming performance, which diminished conscious control, to sustain this task and thus favor increased DMN integration in the frontal areas (Mason et al, 2007).

The current study also agrees with recent developments in the neuroimaging field that reinforce the role of large-scale networks during cognitive processes. Spatial independent component analysis appears to be a valid and comprehensive option to better understand recovery mechanisms following brain injury (Honey & Sporns, 2008). Oral naming requires access to visual and memory representations of target words and involves many language processing levels (i.e. semantic, lexical, phonological, and phonetic levels, as well as motor programming), and it is supported by several functional networks (van de Ven et al, 2009). A functional connectivity approach, particularly spatial-independent-component analysis, can detect network interactions and their behavior-related changes in a way that is not possible with a general-linear-model approach. The complexity of recovery patterns that characterize post-stroke recovery might be better captured by functional connectivity analysis (van de Ven et al, 2009). Considering the complexity of language processing, large-scale networks might help us better describe and comprehend the focal lesion effects on inter-regional function in aphasia.

Another advantage of spatial independent component analysis is related to its data-driven approach. Spatial-independent-component analysis, unlike structural equation modeling, does not require identification of seed areas. This is an

advantage when the research literature does not provide sufficient information to justify the use of specific brain networks or areas to study the effect of a disease (Rowe, 2010), as is the case with brain-damaged individuals with aphasia. In addition, spatial independent component analysis incorporates a measure of hierarchical integration that summarizes all the correlation coefficients in a single value and allows the calculation of between-network integration (Marrelec et al, 2008). This measure is sensitive to behavior-induced dynamic changes (Coynel et al, 2010).

Using this approach, we were able to identify the DMN at both times of measurement and in both groups. Identification of the DMN in a picture-naming task has been reported in a study with healthy controls (van de Ven et al, 2009). They showed that during different listening conditions, the strongest deactivation in the DMN was during a speech production task. The DMN was first identified by Raichle et al (2001) after observing a set of regions that were more active at rest than during a cognitive task. Studies of the DMN in clinical populations, have usually compared it with rest conditions (McKiernan et al, 2003; Raichle et al, 2001). In the present study, however, we compared the DMN with itself. We used a control condition that matched the experimental condition as much as possible.

Our main objective was to look at the effect of lexical learning in a group of healthy elderly controls and language therapy in a group of patients with aphasia.

We made three important findings. First, this is, to our knowledge, the first published study to identify the DMN in a group of patients suffering from aphasia. Although many studies have looked at the DMN in clinical populations, none have looked at this important network in patients with aphasia. Second, the areas contained in the DMN were very different between T1 and T2 in the patients with aphasia, whereas they remained relatively stable in the control subjects. Third, even with the use of therapy for patients with language impairment, DMN modulation was observed after training.

Conclusion

The present results showed a decreased connectivity in the posterior subnetwork and between the anterior and posterior subnetworks of the DMN in a group of participants suffering from chronic aphasia as compared to healthy elderly controls. Moreover, behavioural improvement following a language therapy were identified concurrently with changes in the posterior subnetwork of the DMN. The present results suggest that resting states fMRI studies could replace standard fMRI protocols, such as the one we used with the PWA in the present study. Nowadays, the time of the fMRI paradigms are generally too long for clinical populations and

may discourage some potential participants. Conversely, resting state data are easier to acquire, and more importantly shorter. However, there is one main methodological weakness in the present study. DMN has not been compared with a rest condition, but rather with itself. In the original design of these two groups, we did not include a rest condition, but rather used a control condition that matched the experimental condition as much as possible in order to get meaningful results. Thus, before doing only resting state studies, we should first directly compare rest and naming conditions in order to see if the changes that have been identified in DMN integration can also be found when the behaviour is measured outside the scanner, as observed by Carter et al. (2010). We should also recruit more patients to look more closely at the possible prognosis value of the DMN in chronic aphasia.

Acknowledgments

This study was possible thanks to a *Canadian Institute in Health Research* Doctoral grant to KM and a *Fonds de recherche en santé du Québec* grant as well as a CAREC grant to AIA. The authors would also like to thank the participants and their families for their time and their engagement in the project.

References

- Abutalebi J, Rosa P, Tettamanti M, Green D, Cappa S. 2009. Bilingual aphasia and language control: a follow-up fMRI and intrinsic connectivity study. *Brain Lang* 109:141-156.
- Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, et al. 2007. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 56:924-935.
- Ansaldo AI, Marcotte K., Scherer LC, Raboyeau G. 2008. Language therapy and bilingual aphasia: clinical implications of psycholinguistic and neuroimaging research. *J Neurolinguistics* 21:539–557.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Rao SM, Cox RW. 1999. Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J Cog Neurosci* 11:80-95.
- Bitan T, Booth JR, Choy J, Burman DD, Gitelman DR, Mesulam MM. 2005. Shifts of effective connectivity within a language network during rhyming and spelling. *J Neurosci* 25:5397-5403.
- Bonavita S, Gallo A, Sacco R, Della Corte M, Bisecco A., Docimo R, et al. 2011. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 17:411-422.

- Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld RW, et al. 2007. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 33:1004-1012.
- Boyle M, Coehlo CA. 1995. Application of semantic feature analysis as a treatment for aphasic dysnomia. *AJSLP* 4:94-98.
- Buchel C, Friston KJ. 1997 Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb Cortex* 7:768-778.
- Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, Connor LT, Rengachary J, Strube MJ, et al. 2010. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann Neurol* 67:365-375.
- Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A., et al. 2008. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 63:332-337.
- Christoff K, Ream JM, Gabrieli JD. 2004. Neural basis of spontaneous thought processes. *Cortex* 40:623-630.
- Coynel D, Marrelec G, Perlberg V, Pelegrini-Issac M, Van de Moortele PF, Ugurbil K, et al. 2010. Dynamics of motor-related functional integration during motor sequence learning. *Neuroimage* 49:759-766.

- Davis SW, Dennis NA, Buchler NG, White LE, Madden DJ, Cabeza R. 2009. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *Neuroimage* 46:530-541.
- Fridriksson J, Bonilha L, Baker JM, Moser D, Rorden C. 2010. Activity in preserved left hemisphere regions predicts anomia severity in aphasia. *Cereb Cortex* 20:1013-1019.
- Frings L, Dressel K, Abel S, Saur D, Kummerer D, Mader I, et al. 2010. Reduced precuneus deactivation during object naming in patients with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30:334-343.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline, J-B, Frith CD, Frackowiak RSJ. 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 2:189-210.
- Friston KJ, Harrison L, Penny W. 2003. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 19:1273-1302.
- Glosser G, Goodglass H. 1990. Disorders in executive control functions among aphasic and other brain-damaged patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 12:485-501.

- Gould RL, Brown RG, Owen AM, Bullmore ET, Howard, R.J. 2006. Task-induced deactivations during successful paired associates learning: an effect of age but not Alzheimer's disease. *Neuroimage* 31:818-831.
- Grady CL, Furey ML, Pietrini P, Horwitz B, Rapoport SI. 2001. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain* 124:739-756.
- Greicius MD, Menon V. 2004. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci* 16:1484-1492.
- Honey CJ, Sporns O. 2008. Dynamical consequences of lesions in cortical networks. *Hum Brain Mapp* 29:802-809.
- Hu X., Le TH, Parrish T, Erhard P. 1995. Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI. *Magn Reson Med* 34: 201-212.
- Indefrey P, Levelt W.J. 2004. The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition* 92:101-144.
- Just MA, Newman SD, Keller TA, McEleney A, Carpenter PA. 2004 Imagery in sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage* 21:112-124.
- Karunanayaka PR, Holland SK, Schmithorst VJ, Solodkin A, Chen EE., Szaflarski JP, et al. 2007 Age-related connectivity changes in fMRI data from children listening to stories. *Neuroimage* 34:349-360.

- Laufs H, Hamandi K, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt AK, Duncan JS, Lemieux L. 2007. Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in "default mode" brain regions. *Hum Brain Mapp* 28:1023-1032.
- Leff AP, Schofield TM, Stephan KE, Crinion JT, Friston KJ, Price CJ. 2008. The cortical dynamics of intelligible speech. *J Neurosci* 28:13209-13215.
- Liao W, Zhang Z, Pan Z, Mantini D, Ding J, Duan X, et al. 2011. Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: a study combining fMRI and DTI. *Hum Brain Mapp* 32:883-895.
- Madden DJ, Spaniol J, Costello MC, Bucur B, White LE, Cabeza R. et al. 2009. Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *J Cogn Neurosci* 21:289-302.
- Marcotte K, Ansaldo AI. 2010. The neural correlates of semantic feature analysis in chronic aphasia: discordant patterns according to the etiology. *Semin Speech Lang* 31:52-63.
- Marrelec G, Bellec P, Krainik A, Duffau H, Pelegrini-Issac M, Lehericy S, et al. 2008. Regions, systems, and the brain: hierarchical measures of functional integration in fMRI. *Med Image Anal* 12:484-496.
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. 2007. Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science* 315:393-395.

- McKeown MJ, Sejnowski, TJ. 1998. Independent component analysis of fMRI data: examining the assumptions. *Hum Brain Mapp* 6:368-372.
- McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR. 2003. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci* 15:394-408.
- Meinzer M, Streiftau S, Rockstroh B. 2007. Intensive language training in the rehabilitation of chronic aphasia: efficient training by laypersons. *J Int Neuropsychol Soc* 13: 846-853.
- Meunier D, Achard S, Morcom A, Bullmore E. 2009. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *Neuroimage* 44:715-723.
- Mével K, Grassiot B, Chetelat G, Defer G, Desgranges B, Eustache F. 2010. The default mode network: Cognitive role and pathological disturbances. *Rev Neurol (Paris)* 166:859-872.
- Perlberg V, Marrelec G, Doyon J, Péligrini-Issac M, Lehericy S, Benali H. 2008. NEDindependent component analysis: Detection of group functional networks in fMRI using spatial independent component analysis. 2008 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro (ISBI'08):1247-1250.

- Qi Z, Wu X, Wang Z, Zhang N, Dong H, Yao L, et al. 2010. Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *Neuroimage* 50:48–55.
- Raboyeau G., Marcotte K., Adrover-Roig D, Ansaldo AI. 2010. Brain activation and lexical learning: the impact of learning phase and word type. *Neuroimage* 49:2850-2861.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:676-682.
- Rowe JB. 2010. Connectivity Analysis is Essential to Understand Neurological Disorders. *Front Syst Neurosci*, 4: article 144.
- Sambataro F, Murty VP, Callicott JH, Tan HY, Das S, Weinberger DR, et al. 2010. Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiol Aging* 31:839-852.
- Schmithorst VJ, Holland SK, Plante E. 2006. Cognitive modules utilized for narrative comprehension in children: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 29:254-266.
- Sharp DJ, Turkheimer FE, Bose SK, Scott SK, Wise RJS. 2010. Increased Frontoparietal integration after Stroke and Cognitive Recovery. *Annals of Neurology* 68(5):753-756.

- Sonty SP, Mesulam MM, Weintraub S, Johnson NA, Parrish TB, Gitelman DR. 2007. Altered effective connectivity within the language network in primary progressive aphasia. *J Neurosci* 27:1334-1345.
- Sorg C, Riedl V, Muhlau M, Calhoun VD, Eichele T, Laer L, et al. 2007. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:18760-18765.
- Specht K, Zahn R, Willmes K, Weis S, Holtel C, Krause BJ, et al. 2009. Joint independent component analysis of structural and functional images reveals complex patterns of functional reorganisation in stroke aphasia. *Neuroimage* 47:2057-2063.
- Swanson N, Eichele T, Pearlson G, Kiehl K, Yu Q, Calhoun VD. 2011. Lateral differences in the default mode network in healthy controls and patients with schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 32:654-664.
- Uddin LQ, Kelly AM, Biswal BB, Margulies DS, Shehzad Z, Shaw D, et al. 2008. Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. *J Neurosci Methods* 169:249-254.
- van de Ven V, Esposito F, Christofells IK. 2009. Neural network of speech monitoring overlaps with overt speech production and comprehension networks: A sequential spatial and temporal independent component analysis study. *Neuroimage* 47:1982-1991.

- Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, et al. 2010. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133:161-171.
- Vitali P, Tettamanti M, Abutalebi J, Ansaldo AI, Perani D, Cappa SF, et al. 2010. Generalization of the effects of phonological training for anomia using structural equation modelling: a multiple single-case study. *Neurocase* 16:93-105.
- Warburton E, Price CJ, Swinburn K, Wise RJ. 1999. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:155-161.
- Wang L, Laviolette P, O'Keefe K, Putcha D, Bakkour A, Van Dijk KR, et al. 2010. Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals. *Neuroimage* 51:910-917.
- Warren JE, Crinion JT, Lambon Ralph, MA, Wise RJ. 2009. Anterior temporal lobe connectivity correlates with functional outcome after aphasic stroke. *Brain* 132:3428-3442.

Yeung O, Law SP, Yau M. 2009. Treatment generalization and executive control processes: preliminary data from Chinese anomic individuals. *Int J Lang Commun Disord* 44:784-794.

Zhang HY, Wang SJ, Liu B, Ma Z.L, Yang M. Zhang ZJ, et al. 2010. Resting brain connectivity: during the progress of Alzheimer disease. *Radiology* 256:598-606.

Chapitre IV. Discussion

1. Discussion des résultats obtenus dans les études I, II et III

Les trois articles présentés dans le cadre de la présente thèse ont utilisé une combinaison d'approches comportementales et de neuroimagerie, afin de mieux comprendre l'impact de la SFA (Boyle et Coehlo, 1995; Ylvisaker et Szekeres, 1985), une thérapie orthophonique visant la récupération de l'anomie, le trait le plus persistant et commun à tous les types d'aphasie. Dans l'ensemble, les résultats des études I, II et III permettent de confirmer que l'impact et la nature de la thérapie peuvent s'objectiver dans les résultats obtenus à l'aide des nouvelles techniques de neuroimagerie. Ces résultats confirment aussi la pertinence de l'IRMf comme outil permettant de guider le choix d'intervention, en fonction des aires disponibles et activées au moment de prise en charge d'un patient.

Cette thèse fait partie des rares études portant sur les bases neurobiologiques de la récupération de l'aphasie chronique qui utilisent des analyses de groupe permettant ainsi des extrapolations à l'ensemble de la population étudiée. Ceci n'est pas surprenant quand on constate les difficultés énormes découlant de la population étudiée. Tout d'abord, le recrutement de patients souffrant d'aphasie

peut s'avérer laborieux, surtout lorsqu'il est question de faire passer deux séances d'IRMf, mais il peut aussi parfois comporter de belles surprises.

Afin de mieux comprendre l'ordre de présentation des articles de cette thèse, un bref résumé des défis rencontrés au cours de ces travaux de recherche sera exposé. Au départ, seuls les participants souffrant d'aphasie suite à un AVC devaient être recrutés. Toutefois, un participant souffrant d'APP non-fluente qui n'avait jamais eu la chance de bénéficier de thérapie orthophonique, compte tenu de la nature dégénérative de la maladie, s'est montré intéressé au projet de recherche. Compte tenu de sa grande motivation et que son profil communicatif était comparable à celui du premier participant recruté, il a donc été sélectionné. D'ailleurs, la thérapie SFA avait montré son efficacité dans l'anomie suite à un traumatisme crânien et suite à un AVC, mais elle n'avait jamais été démontrée dans l'APP. Suite au recrutement de ces deux premiers patients, nous avons aussi été contraint à un rehaussement de l'appareil d'IRMf au centre de recherche. Afin de ne pas biaiser les résultats par des changements cérébraux qui auraient pu être induits par les différences entre les appareils, il a donc été décidé de consacrer le premier article à la comparaison des deux premiers participants, qui présentaient un profil communicatif similaire.

Donc, dans la première étude (Marcotte et Ansaldo, 2010), une approche de cas uniques a été utilisée pour comparer ces deux participants, soit un participant souffrant d'aphasie chronique suite à un AVC et un participant souffrant d'APP non-fluente. Nous avons ainsi pu objectiver des différences au niveau de la plasticité cérébrale en fonction de l'étiologie de l'aphasie. Au niveau comportemental, cette étude est la première à montrer l'efficacité de la thérapie SFA dans le cadre d'une maladie dégénérative. De plus, les deux participants se sont améliorés significativement et de façon similaire alors que les mécanismes de plasticité cérébrale se sont avérés différents. Bien que préliminaires, les résultats de l'article I supportent notre première hypothèse, à savoir que la plasticité cérébrale peut s'opérer plusieurs années après une lésion. De plus, les résultats de cette étude ont permis de constater que la nature de la maladie influence la plasticité cérébrale. En effet, dans le cas d'aphasie chronique suite à un AVC, les activations observées avant la thérapie étaient prédominantes dans l'hémisphère droit, et ce, probablement en raison des mécanismes de réorganisation. Tel que présenté dans l'introduction, le rôle de l'hémisphère droit dans la récupération de l'aphasie demeure controversé et pour certains, les activations dans l'hémisphère droit démontrent des mécanismes de plasticité cérébrale maladaptés (ex. Belin et coll., 1996 ; Naeser et coll., 2005). Or, d'autres études ont mis en évidence le recrutement de l'hémisphère droit dans la récupération de l'aphasie (Peck et coll.,

2004; Crosson et coll., 2005) ainsi que dans le ré-apprentissage chez des sujets normaux (Raboyeau et coll., 2008). La nature des activations dans l'hémisphère droit avant la thérapie peut être discutée de plusieurs points de vue, mais l'objectif de cette thèse était de comprendre l'impact de la thérapie orthophonique comme agent déclencheur de la plasticité cérébrale adaptée. À ce sujet, on a constaté que suite à la thérapie, le participant souffrant d'aphasie suite à un AVC montrait un nombre plus restreint d'aires activées et une bilatéralisation des activations. En d'autres termes, comparativement à ce que l'on avait observé avant la thérapie, moins d'aires étaient activées et l'hémisphère gauche était plus sollicité après la thérapie. La contraction du réseau d'activation est un phénomène déjà rapporté dans des études sur le surentraînement moteur (Münte et coll., 2002), ainsi que dans le cadre de l'amélioration dans la performance des tâches langagières (Cardebat et coll., 2003). Quant au recrutement d'aires périlésionnelles dans l'hémisphère gauche observé suite à la thérapie SFA, nous pensons qu'il s'agit ici d'un phénomène de plasticité cérébrale à long terme et induite par une thérapie. En d'autres mots, nos résultats concordent avec les résultats de Meinzer et coll. (2009). La plasticité cérébrale est un processus dynamique qui peut évoluer avec les années ; dans le cas présent, la réorganisation initiale s'est plutôt faite dans l'hémisphère droit tel que déjà démontré par le passé dans des études de champs visuels (Ansaldo et coll., 2002a), alors que plusieurs années après la lésion, la

thérapie a permis un recrutement d'aires périlésionnelles dans l'hémisphère gauche. Ce résultat concorde avec les robustes corrélations qui ont été rapportées entre l'amélioration suite à une thérapie et l'activation d'aires dans l'hémisphère gauche (Breier et coll., 2004; Cao et coll., 1999; Crinion et Price, 2005; Heiss et Thiel, 2006; Meinzer et coll., 2008). Bien que ces résultats ne portent que sur un participant, ils supportent l'hypothèse qu'une meilleure amélioration langagière est associée à un recrutement de l'hémisphère gauche dans les cas d'aphasie secondaire à un AVC.

Pour ce qui est des résultats de neuroimagerie obtenus chez le participant souffrant d'APP non-fluente, les activations pré-thérapie étaient plutôt bilatérales. En raison de la nature progressive de l'APP, les mécanismes de plasticité ont probablement conditionné une compensation graduelle bilatérale. Plus précisément, la nature progressive de l'APP pourrait favoriser une réduction graduelle de l'asymétrie hémisphérique. De fait, cette diminution de la latéralisation comme mécanisme de plasticité permettant de faire face au déclin cognitif a d'ailleurs été démontré dans le vieillissement normal (Cabeza, 2002 ; Reuter-Lorenz et Cappell, 2008). Ce phénomène pourrait aussi agir dans le cadre d'une maladie qui favorise la délatéralisation puisque diffuse, contrairement à un AVC qui est généralement plus focal. Alors, il se pourrait que suite à la thérapie, et

contrairement au patient ayant subi un AVC, ce participant ait montré une augmentation du nombre de voxels et/ou d'aires activées suite à la thérapie à titre de compensation pour contrer la diminution de l'efficacité neuronale. Ce résultat est d'ailleurs en lien avec les résultats obtenus chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer chez qui les mécanismes de compensation assurent un plus grand recrutement dans les mêmes aires (Gould, Brown, Owen, Bullmore & Howard, 2006) afin de maintenir une 'bonne' performance. Ceci pourrait alors indiquer que la nature de la maladie (i.e. focale versus diffuse ; aiguë versus progressive) pourrait d'une certaine manière conditionner les mécanismes de plasticité que l'on peut espérer. Les présents résultats sont obtenus auprès d'un seul participant, donc d'autres études devront être réalisées afin de confirmer cette hypothèse, mais il semble que la thérapie SFA peut activer des mécanismes de plasticité cérébrale dans des cas de maladies dégénératives.

Par contre, les résultats obtenus ne permettent pas de répondre de manière non équivoque à notre troisième hypothèse, à savoir que la nature de la thérapie allait se refléter dans les aires activées après l'intervention. En effet, pour ce qui est de la dénomination d'objets chez le participant ayant subi un AVC, les activations du gyrus précentral droit et des gyri frontaux supérieurs bilatéraux suggèrent un recrutement des aires de traitement phonologique et de programmation de la

parole. Toutefois, pour les verbes, des activations temporelles gauches ont aussi été observées, tel que le gyrus temporal moyen (GTM), reconnu pour son rôle dans diverses tâches sémantiques (Démonet et coll., 2005). Donc, pour les objets, on retrouve des aires de traitement phonologique et motrices alors que pour les verbes, plus d'activations associées au traitement sémantique ont été observées. Une des hypothèses possibles pourrait être la sévérité initiale et respective de l'anomie pour chacune des catégories, comme facteur modulant le recrutement cérébral. Bien qu'il soit difficile de comparer directement la dénomination de verbes et d'objets puisqu'aucun test de dénomination ne les compare, il vaut la peine de mentionner que le patient lui-même rapportait une plus grande facilité à nommer les objets qu'à nommer les verbes. D'ailleurs, l'amélioration comportementale en thérapie a toujours été légèrement supérieure et plus rapide avec les objets qu'avec les verbes, tel que représenté à la Figure 2 de l'article I. Ainsi, nous pouvons poser l'hypothèse que la dénomination de verbes était moins automatisée que la dénomination d'objets, ce qui pourrait requérir ainsi plus d'aires sémantiques lors de la dénomination.

Pour ce qui est du participant souffrant d'APP, les résultats obtenus laissent croire que la nature de la thérapie a eu un impact sur les aires recrutées suite à la thérapie. Par exemple, le GTM et le gyrus temporal supérieur ont été recrutés lors

de la dénomination d'objets traités, deux aires impliquées dans différentes tâches de dénomination (Indefrey et Levelt, 2004). De plus, l'activation bilatérale du lobe pariétal inférieur (LPI) a aussi été rapportée dans des tâches d'intégration sémantique (Chou et coll., 2006; Lau, Phillips et Poeppel, 2008). Avec les verbes traités, les activations obtenues étaient aussi des aires reconnues pour leur implication dans le traitement sémantique. Compte tenu du fait que la sémantique est aussi traitée par l'hémisphère droit, la composante sémantique de la thérapie pourrait stimuler un recrutement bilatéral afin de compenser le déclin neuronal associé avec l'APP, afin de soutenir l'amélioration langagière observée pendant la thérapie. Ainsi, une approche sémantique pourrait s'avérer plus avantageuse lorsque les dommages sont plus distribués et moins focaux. Ceci étant dit, sur la base de ces deux seuls participants, il est difficile de répondre à cette troisième hypothèse, puisque les résultats diffèrent d'une catégorie de mots à l'autre pour un des participants, mais ils laissent présager que certaines aires recrutées reflètent bien la nature sémantique de la thérapie.

A partir de ces résultats préliminaires, nous avons toutefois pu apprécier des effets positifs de la thérapie ainsi que des changements neurobiologiques qui s'opéraient suite à la thérapie. L'étape suivante était donc de reprendre le même protocole mais auprès d'un plus grand nombre de participants, avec des profils d'aphasie

similaires, afin de pouvoir tenter de généraliser les résultats à l'ensemble de la population. Dans l'étude II (Marcotte et coll., soumis-a), nous avons donc utilisé une approche combinée: des analyses de multiples cas uniques telles qu'utilisées dans l'étude I afin de ne pas perdre les aires périlésionnelles individuelles de chacun des participants qui pourraient leur permettre de bénéficier de la thérapie en fonction de leur lésion (Postman-Caucheteux et coll., 2010), ainsi que des analyses de groupe, permettant de mettre en lumière les aires essentielles pour bénéficier de la SFA, dans la population étudiée.

A l'instar de l'étude I, nous avons pu démontrer par l'étude II que la thérapie SFA intensive permettait d'obtenir des gains significatifs en dénomination dans un groupe de neuf personnes souffrant d'aphasie chronique modérée à sévère, lesquels gains étaient associés à des changements au niveau des patrons d'activation suite à la thérapie SFA. L'identification d'aires clés permettant de bénéficier de la thérapie s'avère l'objectif principal des recherches en neuroplasticité. Afin d'identifier ces aires clés, les analyses de groupe s'avèrent les plus appropriées puisqu'elles permettent d'identifier des aires qui sont communes à plus d'un participant. D'ailleurs, contrairement aux analyses individuelles, les analyses de groupe ont plus clairement confirmé la troisième hypothèse, à savoir que la nature de la thérapie allait se refléter dans les activations. La thérapie SFA,

de nature sémantique, a permis le recrutement du LPI gauche, alors que cette aire n'était pas activée avant la thérapie. Compte tenu du fait que le LPI est déjà connu pour son rôle dans l'intégration sémantique et son lien avec les informations phonologiques (Lau et coll., 2008), ce résultat n'est pas très étonnant. De fait, un renforcement des liens sémantiques génère plus d'intégration entre les mots (Fletcher, Shallice et Dolan, 2000). Ainsi, le recrutement de cette aire auprès de notre groupe de participants laisse supposer que les participants ont réellement appris une stratégie sémantique pour améliorer leur habileté de dénomination, compte tenu que les participants utilisaient la stratégie enseignée en thérapie. Donc, ce résultat suggère que la nature de la thérapie se reflète dans les activations obtenues en IRMf, tel que ce qui avait été rapporté par Léger et coll. (2002) avec une thérapie de nature phonologique. Comme cette aire avait aussi été recrutée par le participant souffrant d'APP dans l'étude I, nous pouvons poser l'hypothèse du rôle crucial du LPI dans la thérapie SFA.

D'autre part, les analyses de groupe permettent aussi des analyses de corrélation, ce que ne permettent pas les analyses individuelles. Ainsi, dans le cadre de l'étude II, trois corrélations intéressantes ont émergé lorsque les données de neuroimagerie, soit les données d'IRMf et les données anatomiques d'imagerie par résonance magnétique (IRM), et les données comportementales ont été reliées.

Premièrement, une corrélation significative a été mise en évidence entre l'activation du gyrus précentral gauche (Aire de Broadman, BA 4/6) avant la thérapie et l'amélioration comportementale après la thérapie ; de plus, l'amélioration après la SFA était aussi corrélée avec l'activation de cette aire suite à la thérapie. En d'autres termes, les participants dont le gyrus précentral gauche était activé avant et après la thérapie étaient ceux dont l'amélioration avait le plus de chance d'être la plus importante. Ce résultat concorde avec une étude récente de Fridriksson (2010) qui a utilisé des analyses de régression afin de montrer que le gyrus précentral gauche, ainsi que la *pars opercularis* et les lobules pariétaux inférieur et supérieur gauches, étaient aussi associés à une plus grande amélioration comportementale, et ce, auprès d'un groupe de 26 participants. Bien que la thérapie utilisée dans ces deux études était différente puisqu'une combinaison d'indices sémantiques et phonologiques était utilisée dans l'étude de Fridriksson (2010), l'activation du gyrus précentral semble être très importante afin de soutenir une plus grande amélioration langagière dans l'aphasie chronique. Généralement, le gyrus précentral est principalement associé au traitement de la dimension articulatoire de la parole (Pulvermüller et coll., 2006). Bien que cette aire soit principalement associée à la parole, son activation semble être un bon prédicteur d'amélioration suite à une thérapie langagière. Ce résultat peut sembler *a priori* étrange, mais il pourrait être relié à la nature de la tâche. En effet, une

étude intéressante auprès de sujets contrôles a permis de mettre en évidence le rôle de cette aire dans la dénomination à voix haute, par opposition à la dénomination silencieuse (Shuster et Lemieux, 2005). Comme le but ultime de la tâche est la production orale du mot, il se pourrait que cette aire soit particulièrement importante pour assurer une meilleure dénomination. Donc, bien que la thérapie SFA soit efficace grâce au recrutement du LPI gauche qui intègre les informations sémantiques et phonologiques, l'activation du gyrus précentral gauche s'avère elle aussi cruciale, car elle permet une amélioration ou une consolidation de la composante articulatoire de la dénomination. Ce résultat abonde aussi dans le sens de la quatrième hypothèse qui prévoyait qu'un plus grand nombre d'activations dans l'hémisphère gauche favorise une plus grande amélioration langagière.

Ensuite, les données comportementales ont été reliées avec les données lésionnelles obtenues en IRM. En utilisant le *voxel-lesion symptom mapping* (Bates et coll., 2003), nous avons pu démontrer une corrélation négative entre le degré d'amélioration comportementale et la présence d'une lésion dans l'aire de Broca (BA 45), alors que la corrélation entre l'étendue de la lésion et l'amélioration comportementale n'était pas significative. Pendant longtemps, l'étendue de la lésion a été considérée comme étant un des meilleurs prédicteurs de récupération.

Toutefois, cette valeur prédictive a été mise en doute lorsque des observations cliniques ont rapporté des cas de patients présentant de grandes lésions qui s'amélioraient plus au plan comportemental que d'autres qui présentaient de plus petites lésions. Certains auteurs ont rapporté que la sévérité de l'aphasie serait corrélée avec l'étendue de la lésion seulement lorsque la lésion inclut des aires corticales et sous-corticales (Demeurisse et Capon, 1987), alors que l'étendue des lésions restreintes aux aires corticales ne pourrait prédire la sévérité de l'aphasie (ex. Demeurisse et Capon, 1987; Lazar et coll., 2008; Naeser et coll., 1987). Nos observations sont en accord avec cette perspective. Toutefois, quelques études ont rapporté que des lésions plus étendues dans les aires antérieures étaient associées à de meilleures habiletés de dénomination et de plus grandes améliorations langagières suite à la thérapie (ex. Parkinson, Raymer, Chang, Fitzgerald & Crosson, 2009). L'impression de contradiction entre ces résultats et ceux rapportés dans cette thèse pourrait découler du type d'analyse utilisé dans chaque étude. En effet, contrairement à l'approche par régions d'intérêt utilisée par Parkinson et coll. (2009), l'approche utilisée dans cette thèse permet la reconstruction manuelle de la lésion de chaque patient et des comparaisons statistiques entre chacun des voxels lésés, en utilisant l'amélioration suite à la thérapie comme variable dépendante. Ainsi, cette approche a permis l'identification d'une aire très précise dans la portion antérieure du cerveau et bien

connue pour son rôle dans le langage. Le rôle de l'aire de Broca est bien reconnu entre autre en ce qui concerne le traitement sémantique du mot. Par exemple, des tâches de contrôle lexico-sémantique (ex. Badre, Poldrack, Pare-Blagoev, Insler & Wagner, 2005; Miceli et coll., 2002) ou d'encodage sémantique (Demb et coll., 1995) activent respectivement la *pars triangularis* de l'aire de Broca et le gyrus frontal inférieur gauche. Une autre étude récente a aussi montré que la stimulation magnétique transcrânienne dans l'aire frontale gauche était associée à une plus grande amélioration langagière suite à une thérapie informatisée (Baker et coll., 2010).

Toutefois, les analyses de *voxel-lesion symptom mapping* ont montré des résultats bien différents dans l'étude de Fridriksson (2010), qui a plutôt identifié les lésions du gyrus temporal moyen gauche ainsi que la jonction temporo-occipitale gauche comme mauvais prédicteurs d'amélioration. Encore une fois, la thérapie utilisée pourrait s'avérer une raison possible pouvant expliquer cette différence puisqu'une combinaison d'indices sémantiques et phonologiques sont donnés dans la *cueing hierarchy therapy* (Wambaugh et coll., 2001, Wambaugh, Cameron, Kalinyak-Fliszar, Nessler & Wright, 2004), alors que la SFA cible spécifiquement les indices sémantiques. Toutefois, cette différence s'explique probablement plus par la différence importante entre les patients recrutés dans les deux études. Dans

l'étude II (Marcotte et coll., soumis-a), la majorité des patients étaient non-fluents alors que dans l'étude de Fridriksson (2010), la majorité étaient fluents. Dans les aphasies non-fluents, une plus grande amélioration langagière a été associée à des activations dans l'hémisphère gauche (Cornelissen et coll., 2003) alors que pour les aphasies fluentes, une plus grande amélioration est associée plus spécifiquement à une plus grande préservation du lobe temporal gauche (Gainotti, 1993), ce qui concorde avec les résultats obtenus par Fridriksson (2010). Donc, dans notre groupe de patients majoritairement non-fluents, la préservation de l'aire de Broca semble un indice pronostique d'amélioration langagière suite à la SFA.

Les études de groupe ont l'avantage d'identifier quels individus pourraient bénéficier d'une approche ou d'une autre (Pouratian et Bookheimer, 2010). Toutefois, lorsque l'on veut explorer les différences individuelles et mieux identifier les aires périlésionnelles, les approches par multiples cas uniques sont plus appropriées (Postman-Caucheteux et coll., 2010). Puisque les deux approches permettent de répondre à des questions différentes, nous avons donc décidé de combiner ces deux approches afin d'avoir un portrait plus complet. A notre connaissance, cette étude est la première à combiner ces deux méthodes d'analyse dans l'étude des mécanismes de plasticité cérébrale induits par une thérapie langagière. En analysant les résultats individuels, nous avons ainsi pu

identifier deux types de répondants à la thérapie, ce que les analyses de groupe ne permettent pas. Plus précisément, les meilleurs répondants, soit ceux qui se sont le plus améliorés et qui l'ont fait le plus rapidement, ont montré une contraction des activations suite à la thérapie par rapport aux activations observées avant la thérapie. Par contre, les participants ayant répondu moins rapidement et plus modestement ont montré plus d'activations suite à la thérapie dans l'hémisphère droit, toujours en comparaison avec les activations observées avant la thérapie. Cette dissociation observée *a posteriori* est associée à des différences significatives entre les deux groupes de participants au niveau du degré d'amélioration et de la durée de thérapie. Chez les sujets contrôles, une diminution d'activation est associée à une meilleure efficacité neuronale dans les fonctions cognitives complexes (Kelly et Garavan, 2005). Plus spécifiquement au niveau langagier, une amélioration de l'évocation lexicale serait associée à une contraction des activations (Cardebat et coll., 2003). Nos résultats suggèrent que la thérapie SFA améliore l'efficacité de la recherche lexicale, ce qui s'est reflétée par un besoin moins important de recrutement pour réaliser la tâche de dénomination suite à la thérapie. De leur côté, les répondants dont la récupération a été plus modeste ont recruté suite à la thérapie des aires qui étaient activées avant la thérapie chez les meilleurs répondants. De plus, un recrutement plus marqué dans l'hémisphère droit fut observé chez les moins bons répondants, ce

qui a déjà été rapporté par Breier et coll. (2007). Ainsi, nos moins bons répondants ont donc probablement atteint après la thérapie le niveau d'efficacité des meilleurs répondants avant la thérapie. D'ailleurs, la corrélation entre le résultat brut dans la tâche de dénomination avant la thérapie et l'amélioration comportementale suite à la thérapie abonde dans ce sens. En d'autres termes, les participants ayant de meilleures habiletés de dénomination avant la thérapie sont ceux qui s'améliorent le plus. Cette dissociation peut aussi être expliquée par une plus grande automaticité des stratégies employées chez les meilleurs répondants.

Ce phénomène a été observé dans une étude faite par notre groupe auprès de sujets contrôles jeunes qui apprenaient une langue seconde (Raboyeau et coll. 2010). Lors de la dénomination en espagnol de mots qui ressemblaient aux mots en français (appelés *cognates* ; ex. *rosa* pour *rose*) et qui étaient plus automatisés, moins d'activations étaient observées que pour les mots les plus difficiles, soit les mots dont les formes espagnole et française ne se ressemblaient pas (appelés *non-cognates* ; *mariposa* pour *papillon*), et ce, à performance égale (voir l'annexe B pour tous les détails de cette étude). Donc, nos répondants les plus modestes pourraient avoir vu une amélioration significative de leur performance, mais ne pas avoir automatisé la stratégie. Si l'hypothèse de l'automaticité s'avérait juste, il serait logique de croire qu'en prolongeant la thérapie de quelques semaines, nous

aurions pu objectiver des changements similaires aux meilleurs répondants. Toutefois, nous n'avons pas poursuivi la thérapie chez ces participants afin de répondre à cette question. Il aurait aussi été très intéressant de mesurer le maintien des gains quelques mois après la thérapie et de refaire une troisième séance d'IRMF, ce que ne prévoyait pas le protocole original. A cet égard, une très bonne étude s'est intéressée aux aires corrélées avec l'amélioration immédiatement après la thérapie ainsi que huit mois après (Menke et coll., 2009). Dans cette étude, les patients recevaient trois heures de thérapie informatisée par jour et pouvaient revoir les mots jusqu'à trente-deux fois par séance afin d'assurer une consolidation en mémoire à long terme pour améliorer les habiletés de dénomination (Schomacher et coll., 2006). Ainsi, à court terme, le recrutement d'aires liées aux processus mnésiques et d'intégration permettait de prédire le succès de cette thérapie alors qu'à long terme, le recrutement d'aires plus traditionnellement liées au traitement langagier permettaient de prédire le maintien des acquis. D'après ces résultats, les améliorations langagières semblent donc être soutenues par des processus dynamiques, liés à la nature de la thérapie uniquement à court terme. Ainsi, ces résultats suggèrent qu'il peut être intéressant de regarder les activations à long terme lorsque l'on s'intéresse au maintien des acquis ; toutefois, ces données peuvent être influencées par de multiples facteurs inhérents à la vie de chacun des participants. Donc, lorsque le but d'une étude est

d'objectiver l'impact d'une thérapie spécifique sur le substrat neurobiologique, ce sont les données obtenues immédiatement après la thérapie qui permettent de mieux comprendre et de mieux identifier les aires prédictives d'une amélioration.

Les résultats des analyses de groupe et des analyses individuelles effectuées dans le cadre de l'étude II se sont avérés complémentaires et ont permis une meilleure compréhension de la plasticité cérébrale induite par la SFA dans l'aphasie chronique. Toutefois, bien que le modèle linéaire général utilisé dans les analyses d'IRMf permet la localisation d'aires particulièrement importantes pour la dénomination chez nos participants souffrant d'aphasie, cette approche ne permet pas d'identifier les interactions fonctionnelles entre les différentes aires. En d'autres termes, les analyses d'IRMf ne nous informent pas à propos des réseaux qui soutiennent la récupération de l'aphasie et des éventuels changements que la thérapie pourrait induire dans ces réseaux. En effet, dans des tâches plus complexes, telle que la tâche de dénomination qui compte plusieurs niveaux de traitement, ce sont des réseaux qui permettent la réalisation de ces tâches et non pas seulement des aires individuelles. Afin d'identifier les réseaux soutenant ces tâches plus complexes, il faut utiliser des analyses de connectivité plutôt que les analyses standard d'IRMf. D'ailleurs, les analyses de connectivité ont permis d'identifier des activations compensatoires non détectées par les analyses d'IRMf

standard (Specht et coll., 2009). Donc, ces analyses nous permettraient d'encore mieux comprendre les mécanismes de plasticité cérébrale impliqués dans la récupération de l'aphasie suite à la thérapie SFA.

C'est avec cette idée en tête que nous avons entamé l'étude III (Marcotte et coll., soumis-b) et procédé à des analyses de connectivité fonctionnelle afin d'identifier les réseaux soutenant la dénomination dans l'aphasie chronique. Nous avons préféré choisir une approche de connectivité fonctionnelle plutôt qu'effective puisque la littérature sur le sujet n'est pas suffisante pour justifier un choix de régions d'intérêt. Lorsque tel est le cas, les analyses de connectivité fonctionnelle sont les plus indiquées (Rowe, 2010), même si elles ne permettent pas de connaître la directionnalité des interactions entre les aires en question, comme c'est le cas dans les analyses de connectivité effective.

L'approche de l'analyse des composantes indépendantes (*independant component analysis* ; ICA), qui est une méthode exploratoire dont les réseaux émergent des données recueillies en IRMf, a donc été choisie. Plus spécifiquement, nous avons utilisé la méthode *Network detection using independant component analysis* (NEDICA; Perlberg et coll., 2008), implémentée dans NetBrainWork (<http://sites.google.com/site/netbrainwork/>). Cette approche basée sur l'analyses

des composantes indépendantes au niveau spatial (McKeown et Sejnowski, 1998) a déjà démontré son efficacité dans la détection de changements dans les réseaux moteurs suite à un apprentissage moteur (Coynel et coll., 2010).

L'objectif était de rechercher chez les patients des réseaux canoniques retrouvés chez des sujets sains et impliqués dans la dénomination. Le but ultime était de comparer ces réseaux, afin de savoir si l'intervention avec la SFA avait eu un impact quelconque sur les réseaux canoniques. Dans une première étape, la méthode NEDICA permet d'extraire quatre réseaux impliqués dans la dénomination chez des sujets âgés ayant pris part à une autre étude de notre groupe portant sur l'apprentissage d'une langue seconde (Adrover-Roig, Marcotte, Raboyeau et Ansaldo, en préparation). Ces quatre réseaux étaient en fait le réseau par défaut, un réseau attentionnel, un réseau langagier et un réseau visuo-langagier-moteur. Pour chacun des réseaux, nous avons calculé pour chacun des participants sains et avec aphasie des valeurs d'intégration hiérarchique (Marrelec et coll., 2008), ou en d'autres termes d'interactions fonctionnelles, en utilisant les aires du réseau obtenu chez les sujets contrôles avant leur entraînement.

Ces données nous ont permis de calculer les moyennes d'intégration pour chacun des quatre groupes, soit contrôles pré, aphasiques pré, contrôles post et

aphasiques post, ce qui est représenté à la figure 10. Ainsi, avant l'entraînement, des différences significatives dans l'intégration des réseaux des sujets sains et des patients avec aphasie ont été objectivées pour le réseau par défaut, le réseau langagier et le réseau visuo-langagier-moteur. Par contre, après l'entraînement ou la thérapie selon le groupe, cette différence est disparue. Ceci étant dit, seul le réseau langagier a montré un gain significatif de l'intégration après l'entraînement chez les participants souffrant d'aphasie.

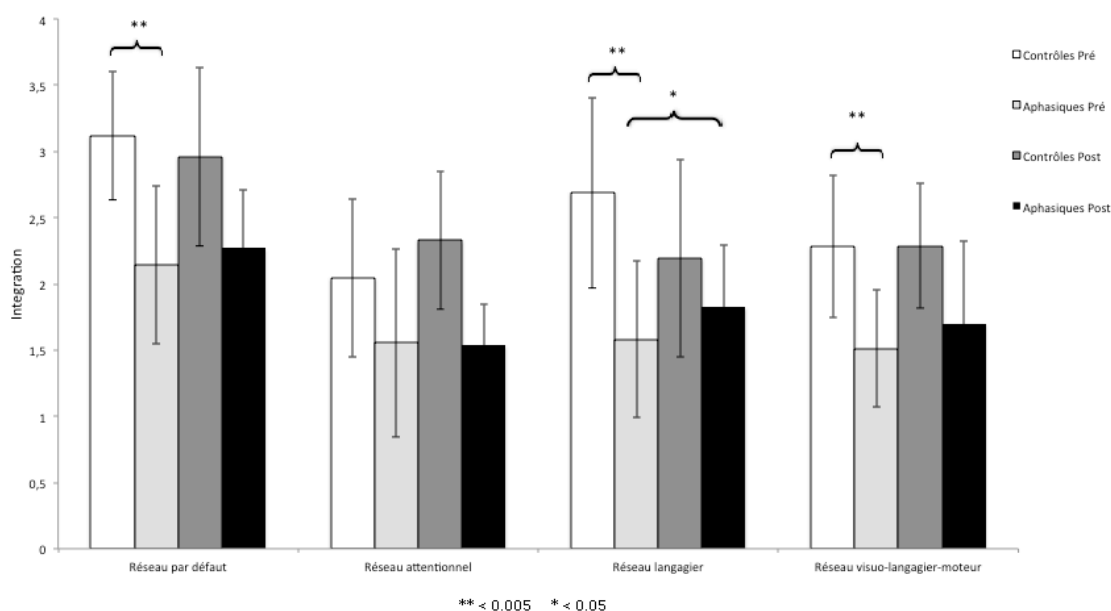


Figure 10 : Valeurs d'intégration moyenne ainsi que l'écart-type des quatre groupes pour chacun des quatre réseaux obtenus par la méthode NEDICA. Ces résultats sont à notre avis intéressants et ce à plusieurs points de vue.

Premièrement, à notre connaissance, aucune étude publiée, portant ou non sur l'impact d'une thérapie, n'avait décrit à ce jour le réseau par défaut dans le cadre de l'aphasie, alors que la connectivité de réseaux langagiers suite à une thérapie langagière a déjà été étudiée. Le choix du réseau par défaut était motivé par le fait qu'il s'agit d'un réseau bien connu et qui a déjà permis d'identifier des différences significatives entre les sujets sains et des populations cliniques. Pour ces premières analyses de connectivité fonctionnelle, il a été décidé d'étudier ce réseau bien connu, afin d'avoir un point d'ancrage qui permettrait de comparer les résultats des patients avec aphasie aux sujets contrôles tout en validant la méthodologie auprès de la population étudiée.

Puisque l'identification du réseau par défaut chez les personnes souffrant d'aphasie s'avère un résultat très novateur en soi, le focus de la troisième étude a donc été porté sur ce réseau. Le but de l'étude III (Marcotte et coll., soumis-b) était donc d'étudier la connectivité fonctionnelle du réseau par défaut auprès de notre groupe de patients ayant bénéficié de la SFA dans l'étude II. Afin de répondre à notre dernière hypothèse, à savoir que les personnes souffrant d'aphasie allaient avoir une connectivité fonctionnelle ressemblant davantage à celle de sujets sains suite à la thérapie, le réseau par défaut a été défini en fonction des aires retrouvées chez les sujets sains. Les résultats l'étude III ont montré des

changements significatifs d'intégration chez les sujets avec aphasie, alors que les sujets sains n'ont montré aucun changement significatif dans le réseau par défaut suite à leur entraînement. Ainsi, l'intégration du réseau par défaut était plus grande chez les contrôles avant la thérapie, alors que la différence n'était plus significative après. Or, bien qu'il n'y avait plus de différence significative de l'intégration entre les sujets sains et contrôles, nous n'avons pu identifier d'augmentation significative de l'intégration du réseau par défaut chez les sujets avec aphasie suite à leur entraînement. Toutefois, bien que la corrélation n'était pas significative entre l'intégration du réseau par défaut avant la thérapie et l'amélioration comportementale, une tendance s'est dégagée de nos données. Bien qu'à ce niveau aucun changement significatif n'a été observé suite à la thérapie chez les personnes avec aphasie, la valeur d'intégration avant la thérapie semble vouloir prédire l'amélioration suite à la thérapie SFA. Si cette tendance se confirme auprès d'un plus grand nombre de participants, ce résultat concorderait avec les données obtenues auprès de personnes ayant souffert d'un traumatisme crânien; une corrélation positive entre le réseau par défaut et le degré de conscience fût récemment rapporté (Vanhaudenhuyse et coll., 2010). Encore une fois, les présents résultats permettent de cibler une autre valeur qui pourrait possiblement permettre de prédire l'amélioration à partir des données recueillies avant la thérapie. Si ces résultats pouvaient se confirmer auprès d'une cohorte plus grande,

la connectivité fonctionnelle du réseau par défaut pourrait devenir une mesure neurobiologique de pronostic d'intervention, du moins pour la SFA.

Une autre analyse effectuée dans le cadre de cette étude s'est intéressée aux sous-réseaux antérieur et postérieur du réseau par défaut. En effet, selon une hypothèse très intéressante, la disconnection entre les aires antérieures et postérieures pourrait entraîner des déficits cognitifs chez les personnes âgées. En particulier, des différences ont été observées dans la connectivité entre les aires frontale et occipitale (Wang et coll., 2010) ainsi qu'entre les aires frontale et pariétales (Buckner, 2004; Meunier, Achard, Morcom & Bullmore, 2009) chez des personnes âgées saines. Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée auprès d'une population clinique, soit la démence de type Alzheimer, en objectivant une disconnection entre le cortex préfrontal et l'hippocampe (Grady, Furey, Pietrini, Horwitz & Rapoport, 2001). Nous avons donc décidé d'étudier cette hypothèse de disconnection entre les aires antérieures et postérieures, en segmentant le réseau par défaut en deux. Ainsi, nous avons pu mesurer l'intégration individuelle dans le sous-réseau antérieur ou frontal, le sous-réseau postérieur et entre ces deux sous-réseaux.

Grâce à cette segmentation en sous-réseaux, nous avons pu identifier une augmentation significative de l'intégration dans le sous-réseau postérieur, suite à la thérapie, chez les participants avec aphasie, alors qu'aucune différence n'a été objectivée chez les contrôles. De plus, les sujets contrôles avaient une intégration significativement plus grande que les participants souffrant d'aphasie autant avant la thérapie qu'après. Ces résultats peuvent s'expliquer en tenant compte de l'impact probable de l'aphasie sur les composantes du sous-réseau postérieur. En effet, celui-ci inclut des aires dont le rôle est particulièrement reconnu dans le traitement du langage, et encore plus spécifiquement dans la dénomination. Par exemple, des activations temporales bilatérales ont été rapportées dans la dénomination d'objets chez les sujets sains (Warburton et coll., 1999). De plus, ce sous-réseau inclut le précuneus, une aire systématiquement identifiée dans le réseau par défaut (Mével et coll., 2010) et ayant montré un recrutement moins marqué au cours d'une tâche de dénomination dans la dégénérescence fronto-temporale (Frings et coll., 2010). Ainsi, nos résultats supportent une proposition récente selon laquelle les changements de connectivité fonctionnelle peuvent refléter les déficits cognitifs, tels que l'aphasie, des aires correspondant au réseau par défaut (Zhang et coll., 2010).

Cette diminution d'intégration dans le sous-réseau postérieur est associée à une diminution de l'intégration entre les sous-réseaux antérieur et postérieur chez les personnes souffrant d'aphasie comparativement aux contrôles avant et après la thérapie. Contrairement au sous-réseau postérieur, la thérapie n'a pas permis d'augmenter de façon significative l'intégration entre les deux sous-réseaux. Ces résultats supportent l'hypothèse de disconnection, qui a déjà été corrélée avec des déficits fonctionnels chez les personnes âgées saines (Davis et coll., 2009; Madden et coll., 2009). Bien que nos participants se soient améliorés, les sujets sains demeuraient avec une performance comportementale supérieure en dénomination ; cette différence persistante entre les deux groupes pourrait être expliquée par ce manque d'intégration antéro-postérieur du réseau par défaut. Afin d'assurer une bonne amélioration langagière, l'échange d'information entre les aires antérieures, ayant un rôle plus attentionnel et de contrôle cognitif, et postérieures, impliquant des aires reconnues pour leur rôle dans le langage et dont l'intégration a pu être modulée par la thérapie, semble donc être très important. Ce résultat suggère que la dénomination doit être soutenue par un réseau plus large et non pas seulement des aires de traitement langagier, probablement en raison des multiples niveaux de traitement impliqués et de la complexité de la tâche de dénomination pour une personne souffrant d'aphasie.

En somme, ces résultats justifient la segmentation du réseau par défaut dans le cadre des études sur l'aphasie, puisqu'elles permettent de mieux préciser l'impact de ce trouble sur la connectivité du réseau par défaut. Cette segmentation a aussi pu mettre en lumière des changements significatifs associés à la thérapie, dans des aires classiquement reconnues pour leur rôle dans le traitement langagier, ce que n'avait pas pu faire ressortir les valeurs d'intégration du réseau par défaut dans son ensemble. Plus spécifiquement, c'est le sous-réseau postérieur, qui inclut des aires temporales bilatérales et le précunéus, qui a montré une augmentation significative de l'intégration suite à la thérapie. De plus, l'augmentation significative de l'intégration du réseau postérieur confirme notre dernière hypothèse, à savoir que la connectivité fonctionnelle allait davantage ressembler à celles de sujets sains après la thérapie.

Finalement, l'ensemble des données recueillies dans ces trois études nous permettent de confirmer l'ensemble des hypothèses émises dans l'introduction de cette thèse. L'efficacité de la SFA a été observée auprès du plus grand groupe de patients jusqu'à présent et a aussi été efficace auprès d'une personne souffrant d'aphasie progressive primaire. La combinaison d'analyses individuelles, de groupe et de connectivité fonctionnelle nous ont permis d'identifier des changements induits par la thérapie auprès d'un groupe de 10 personnes souffrant

d'aphasie, relativement à des aires dont le recrutement semble important afin de pouvoir bénéficier de cette thérapie ainsi qu'au niveau de l'intégration du réseau par défaut.

2. Futures avenues émergeant des données recueillies

Tel que mentionné plus tôt dans la discussion, les analyses de connectivité ont aussi permis l'identification du réseau langagier chez les sujets contrôles. Ce réseau langagier a aussi pu être objectivé chez les sujets souffrant d'aphasie, tel que représenté à la figure 11. Compte tenu que la méthode NEDICA (Perlberg et coll., 2008) a montré son efficacité dans l'identification de changements de connectivité fonctionnelle dans un réseau très bien documenté jusqu'à présent, soit le réseau par défaut, les analyses d'intégration dans le réseau langagier ont été débutées. En effet, les résultats obtenus pour le réseau par défaut sont très intéressants, mais comme la thérapie utilisée était une thérapie langagière, il serait aussi pertinent de documenter les changements d'intégration dans ce réseau commun aux deux groupes de participants.

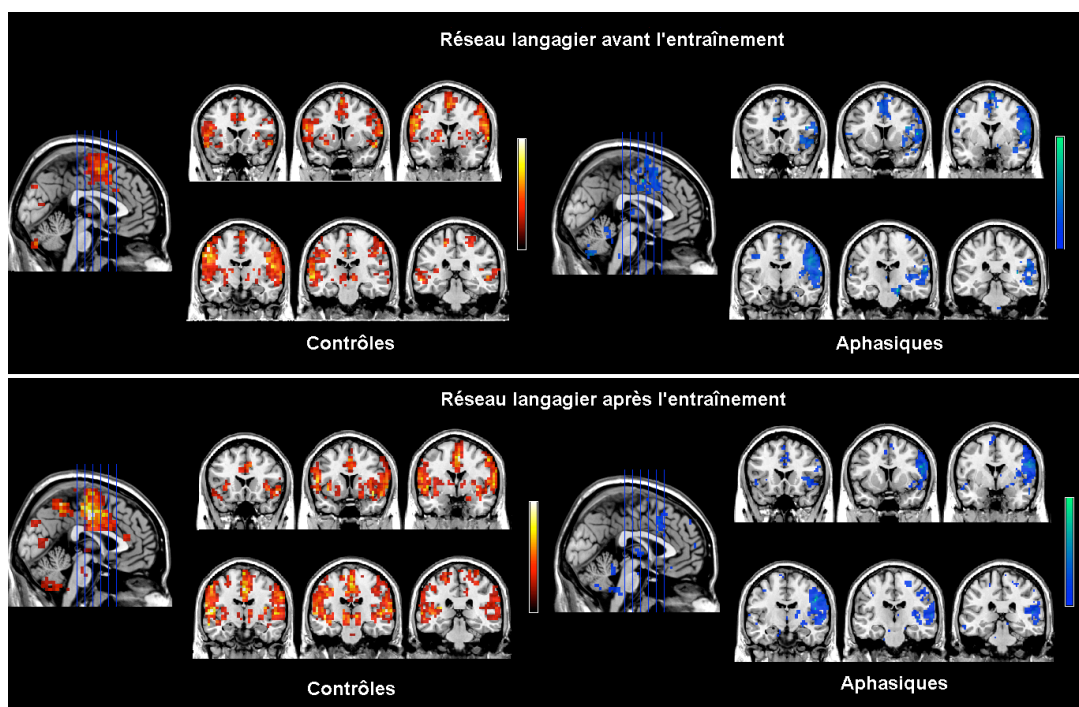


Figure 11 : Représentation du réseau langagier avant l'entraînement (volet du haut) et après l'entraînement (volet du bas), chez les sujets contrôles âgés (volet de gauche) et chez les personnes souffrant d'aphasie chronique (volet de droite).

Chez les sujets âgés contrôles, le réseau regroupe des aires bilatérales, plus spécifiquement le cervelet, les lobes occipitaux inférieurs, le gyrus postcentral, les lobes temporaux supérieurs et le gyrus présental. De plus, le gyrus frontal inférieur gauche, le gyrus cingulaire antérieur droit ainsi que l'aire supplémentaire motrice droite font aussi partie de ce réseau. Chez les patients souffrant d'aphasie, le réseau comporte majoritairement des aires dans l'hémisphère droit, plus spécifiquement le gyrus frontal inférieur, l'hippocampe, le thalamus, le gyrus

cingulaire moyen, gyrus frontal supérieur, aire supplémentaire motrice et le gyrus d'Heschl. Par ailleurs, ce réseau comprend le cervelet, le gyrus pré-central et l'opercule rolandique bilatéralement. Suite à la thérapie, le réseau langagier regroupe alors plus d'aires dans l'hémisphère gauche, telles que les gyri cingulaires antérieur et moyen, le cunéus et le gyrus frontal médial supérieur. De plus, le réseau compte plus d'aires temporales, plus spécifiquement le gyrus temporal supérieur, et les GTM bilatéraux. Une certaine 'normalisation' du réseau langagier s'est donc opérée suite à la thérapie, mais des différences demeurent par rapport au réseau observé chez les contrôles. Il est intéressant de noter que le gyrus précentral est présent dans le réseau tant chez les contrôles que chez les sujets souffrant d'aphasie. Or, dans les analyses de l'étude II, le gyrus précentral gauche était une aire corrélée avec l'amélioration comportementale tant avant qu'après la thérapie. Son rôle semble donc se confirmer, mais demeure à être investigué plus en profondeur, éventuellement à l'aide de la connectivité effective.

Tout comme pour le réseau par défaut, les valeurs d'intégration individuelles ont été mesurées, avant et après la thérapie, afin de voir si l'intégration du réseau langagier était corrélée avec l'amélioration langagière. Tout comme pour le réseau par défaut, la valeur d'intégration avant la thérapie est corrélée avec l'amélioration. Or, contrairement au réseau par défaut, la valeur d'intégration après la thérapie est

aussi corrélée avec l'amélioration (voir Figure 12). Compte tenu que ce réseau est langagier, il est logique que la valeur de connectivité fonctionnelle soit aussi importante suite à la thérapie, et non pas seulement avant.

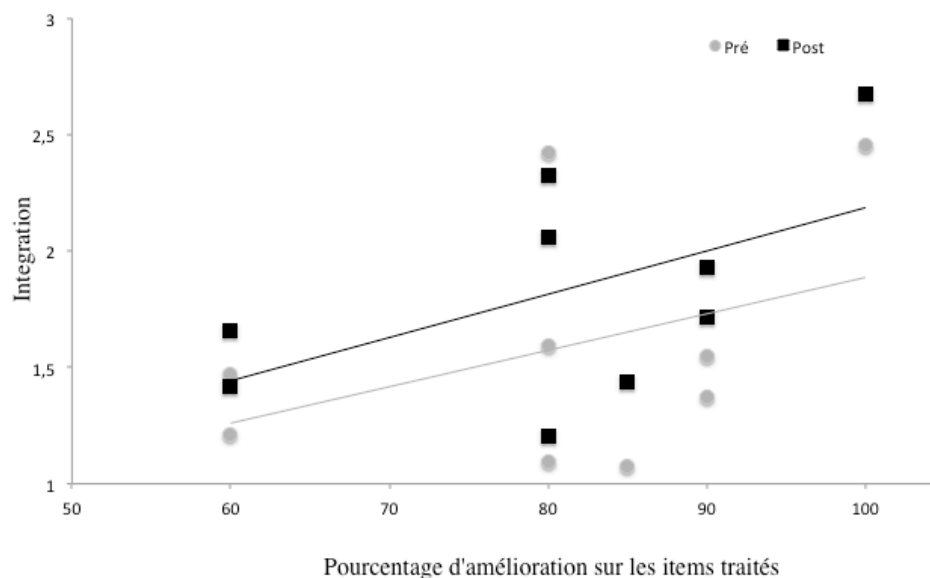


Figure 12 : Corrélation entre l'amélioration comportementale et l'intégration avant (en gris) et après la thérapie (en noir).

Plutôt que de tester l'hypothèse de disconnection pour le réseau langagier, nous avons débuté par la segmentation en un sous-réseau incluant les aires de l'hémisphère gauche et un autre sous-réseau incluant celles de l'hémisphère droit. En fait, puisque plusieurs chercheurs considèrent le rôle de l'hémisphère droit comme une compensation maladaptée, nous avons pensé segmenter le réseau langagier selon sa localisation hémisphérique. Comme pour le réseau par défaut,

nous avons mesuré les valeurs d'intégration avant et après la thérapie, pour le réseau global, pour le sous-réseau gauche, le sous-réseau droit et entre les deux sous-réseaux. Les résultats moyens sont représentés à la figure 13. Tout comme le réseau par défaut, l'intégration du réseau langagier dans son ensemble montre une différence significative entre les sujets contrôles et les sujets avec aphasie avant la thérapie, mais qui n'est plus significative après la thérapie. Or, pour les sous-réseaux, aucune différence significative n'a été observée, tant en comparant les personnes souffrant d'aphasie aux contrôles, qu'en comparant seulement leurs valeurs d'intégration pré et post-thérapie des participants avec aphasie. La différence d'intégration entre les sujets contrôles et les personnes souffrant d'aphasie se situe donc plutôt au niveau de l'intégration entre les deux hémisphères. Encore une fois, aucune amélioration significative d'intégration n'est toutefois ressortie suite à la thérapie, contrairement à ce qui a été observé avec le réseau par défaut. Afin de mieux comprendre l'impact de la thérapie sur le réseau langagier, les analyses futures pourraient donc tenter de répliquer ce qui a été fait avec le réseau par défaut en examinant l'hypothèse de disconnection plutôt que de segmenter par hémisphère.

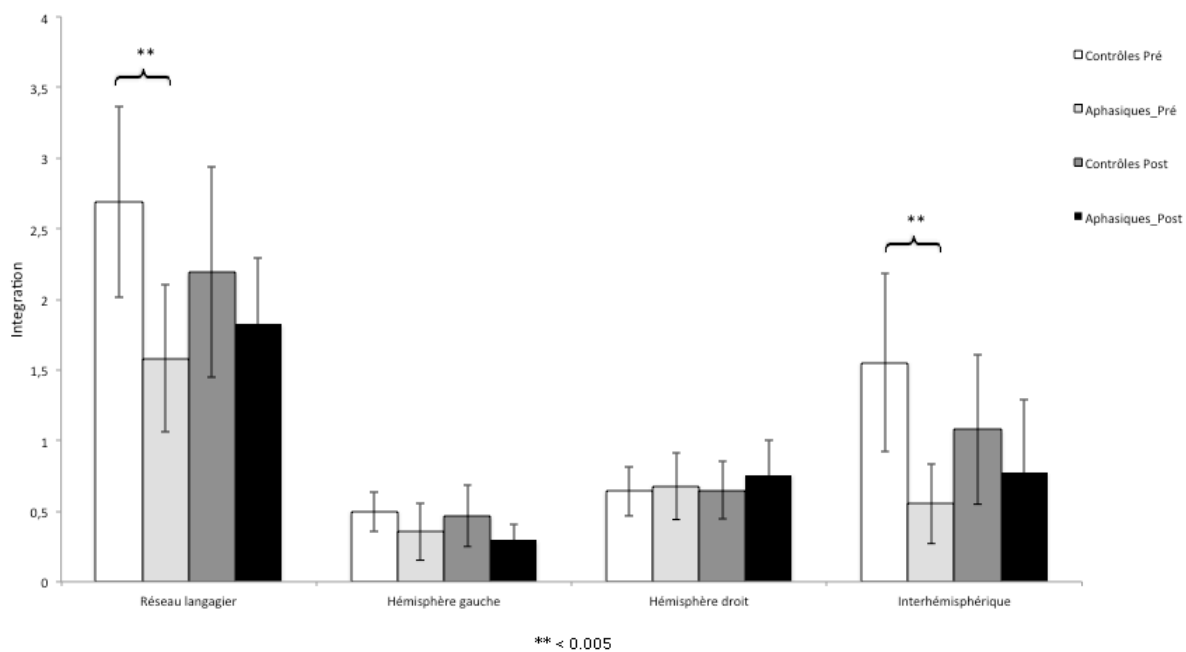


Figure 13 : Intégration du réseau par défaut dans le réseau langagier, suivi par l'intégration entre les aires de l'hémisphère gauche, de l'hémisphère droit et entre les aires des hémisphères gauche et droit.

Chapitre V. Conclusion

Les études décrites dans cette thèse permettent de confirmer l'efficacité de la thérapie SFA auprès du plus grand groupe de patients souffrant d'aphasie chronique à ce jour. De plus, pour la première fois, l'efficacité de la thérapie a été démontrée auprès d'un participant souffrant d'aphasie progressive primaire. Ces changements comportementaux étaient associés à des modifications au niveau cérébral, confirmant ainsi le potentiel du cerveau à se réorganiser plusieurs années après le début de la lésion et dans une maladie dégénérative.

L'aphasie est un trouble de la communication entraînant de lourdes conséquences à tous les niveaux de la vie d'une personne. Il est donc primordial de chercher à identifier des marqueurs comportementaux et neurobiologiques qui permettront de maximiser la récupération de l'aphasie dans un futur rapproché. L'objectif principal de cette thèse était donc d'obtenir des données probantes sur les mécanismes de plasticité cérébrale induits par la thérapie dans l'aphasie chronique. Tel que proposé dans la littérature, les résultats de cette thèse suggèrent que l'hémisphère gauche joue un rôle crucial dans la récupération optimale de l'aphasie chronique. De plus, les présentes données suggèrent que l'activation du gyrus précentral gauche et l'intégration du réseau par défaut pourraient permettre de prédire le degré d'amélioration suite à la thérapie SFA. Ainsi, lorsque les présents résultats

seront confirmés auprès d'un plus grand nombre de patients et que la plasticité cérébrale induite par différentes autres thérapies spécifiques du langage, il sera éventuellement possible de pouvoir choisir la thérapie la plus appropriée en fonction des aires lésées et activées des patients.

Finalement, les résultats de cette thèse fournissent aussi des pistes de recherche futures. L'identification d'aires clés dans l'hémisphère gauche, tels que le lobule pariétal inférieur et le gyrus précentral, s'avère une piste intéressante d'aires à stimuler à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne répétée par exemple ce qui pourrait maximiser l'efficacité de la thérapie. De plus, les analyses de connectivité pourraient nous permettre de cibler non seulement les aires cruciales mais aussi les réseaux fonctionnels permettant une meilleure amélioration langagière. En ciblant des régions d'intérêts partir des présents résultats et des données de la littérature, nous pourrions éventuellement raffiner notre compréhension de la neuroplasticité induite par la thérapie SFA dans l'aphasie chronique.

Bibliographie

- Abutalebi, J., Rosa, P.A., Tettamanti, M., Green, D.W. & Cappa, S.F. (2009) Bilingual aphasia and language control: a follow-up fMRI and intrinsic connectivity study. *Brain Lang*, **109**, 141-156.
- Adrover-Roig, D., Marcotte, K., Raboyeau, G. & Ansaldo A.I (in preparation). Normal aging and lexical learning: influence of word type and proficiency level on brain activity.
- Ansaldo, A.I., Arguin, M. & Lecours, A. (2002a) The contribution of the right cerebral hemisphere to the recovery from aphasia: a single longitudinal case study. *Brain Lang*, **82**, 206-222.
- Ansaldo, A.I., Arguin, M., & Lecours, A.R. (2002b) Initial right hemisphere take-over and subsequent bilateral participation during recovery from aphasia. *Aphasiology*, 16, 287–304.
- Ansaldo, A.I., Arguin, M., & Lecours, A.R. (2004) Recovery from Aphasia: A Longitudinal Study on Language Recovery, Lateralization Patterns, and Attentional Resources. *Journal Clin Exp Neuropsychol*, **26**, 621-627
- Badre, D., Poldrack, R.A., Pare-Blagoev, E.J., Insler, R.Z. & Wagner, A.D. (2005) Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron*, **47**, 907-918.

- Baker, J.M., Rorden, C. & Fridriksson, J. (2010) Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke*, **41**, 1229-1236.
- Barch, D.M., Sabb, F.W., Carter, C.S., Braver, T.S., Noll, D.C. & Cohen, J.D. (1999) Overt Verbal Responding During fMRI Scanning: Empirical Investigations of problems and Potential Solutions. *NeuroImage*, **10**, 642-657.
- Basho, S., Palmer, E.D., Rubio, M.A., Wulfeck, B. & Muller, R.A. (2007) Effects of generation mode in fMRI adaptations of semantic fluency: paced production and overt speech, *Neuropsychologia*, **45**, 1697–1706.
- Basso, A. (1992) Prognostic factors in aphasia. *Aphasiology*, **6**, 337-48
- Basso, A. & Caporali, A. (2001) Aphasia therapy or the importance of being earnest. *Aphasiology*, **15**, 307-332.
- Basso, A. & Paulin, M. (2003) Semantic errors in naming, repetition, spelling and drawing from memory: a new Italian case. *Neurocase*, **9**, 109-117
- Bates, E., Wilson, S.M., Saygin, A.P., Dick, F., Sereno, M.I., Knight, R.T. & Dronkers, N.F. (2003) Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat Neuroscience*, **6**, 448-450.
- Beeson, P.M., King, R.M., Bonakdarpour, B., Henry, M.L., Cho, H. & Rapcsak, S.Z. (2011) Positive Effects of Language Treatment for the Logopenic Variant of Primary Progressive Aphasia. *J Mol Neurosci*.

- Belin, P., Van Eeckhout, P., Zilbovicius, M., Remy, P., Francois, C., Guillaume, S., ... Samson, Y. (1996) Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology*, **47**, 1504-1511.
- Benton, E. & Bryan, K. (1996). Right cerebral hemisphere damage: incidence of language problems. *International J of Rehabil Res*, **19**, 47–54.
- Berthier, M.L. & Pulvermüller, F. (2011) Neuroscience insights improve neurorehabilitation of poststroke aphasia. *Nat Rev Neurol*, **7**, 86-97
- Bhogal, S.K., Teasell, R. & Speechley, M. (2003). Intensity of Aphasia Therapy, Impact on Recovery. *Stroke*, **34**, 987-993.
- Boyle, M. & Coehlo, C.A. (1995) Application of Semantic Feature Analysis as a treatment for aphasic dysnomia. *AJSLP*, **4**, 94-98.
- Boyle, M. (2004) Semantic feature analysis treatment for anomia in two fluent aphasia syndromes. *AJSLP*, **13** (3), 236-249.
- Breier, J.I., Castillo, E.M., Boake, C., Billingsley, R., Maher, L., Francisco, G. & Papanicolaou, A.C. (2004) Spatiotemporal patterns of language-specific brain activity in patients with chronic aphasia after stroke using magnetoencephalography. *NeuroImage*, **23**, 1308-1316.

- Breier, J.I., Maher, L.M., Schmadeke, S., Hasan, K.M. & Papanicolaou, A.C. (2007) Changes in language-specific brain activation after therapy for aphasia using magnetoencephalography: a case study. *Neurocase*, **13**, 169-177.
- Buckner, R.L. (2004) Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, **44**, 195-208.
- Cabeza, R., Grady, C.L., Nyberg, L., McIntosh, A.R., Tulving, E., Kapur, S., ... Craik, F.I. (1997) Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci*, **17**, 391-400.
- Cabeza, R. (2002) Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, **17**, 85-100.
- Calhoun, V.D., Adali, T., Giuliani, N.R., Pekar, J.J., Kiehl, K.A. & Pearlson, G.D. (2006) Method for multimodal analysis of independent source differences in schizophrenia: combining gray matter structural and auditory oddball functional data. *Hum Brain Mapp*, **27**, 47-62.
- Cao, Y., Vikingstad, E.M., George, K.P., Johnson, A.F. & Welch, K.M. (1999) Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke*, **30**, 2331-2340.

- Cappa, S.F. (2000) Recovery from aphasia: why and how? *Brain Lang*, **71**, 39-41.
- Cappa, S.F., Perani, D., Grassi, F., Bressi, S., Alberoni, M., Franceschi, M., ... Fazio, F. (1997) A PET follow-up study of recovery after stroke in acute aphasics. *Brain Lang*, **56**, 55-67.
- Cardebat, D., Démonet, J. F., De Boissezon, X., Marie, N., Marie, R.M., Lambert, J., ... Puel, M. (2003) Behavioral and neurofunctional changes over time in healthy and aphasic subjects: a PET Language Activation Study. *Stroke*, **34**, 2900-2906.
- Chao, L.L. & Martin, A. (1999) Cortical regions associated with perceiving, naming, and knowing about colors. *J Cogn Neurosci*, **11**, 25-35.
- Chou, T.L., Booth, J.R., Burman, D.D., Bitan, T., Bigio, J.D., Lu, D. & Cone, N.E. (2006). Developmental changes in the neural correlates of semantic processing. *NeuroImage*, **29**, 1141-1149.
- Collins, A.M. & Loftus, E.F. (1975) A spreading activation theory of semantic processing. *Psychol Rev*, **52**, 407-428.
- Connor, L.T., Obler, L.K., Tocco, M., Fitzpatrick, P.M. & Albert, M.L. (2001) Effect of socioeconomic status on aphasia severity and recovery. *Brain Lang*, **78**, 254-257.

- Cornelissen, K., Laine, M., Tarkiainen, A., Jarvensivu, T., Martin, N. & Salmelin, R. (2003) Adult brain plasticity elicited by anomia treatment. *J Cogn Neurosci*, **15**, 444-461.
- Coyne, D., Marrelec, G., Perlberg, V., Pelegriani-Issac, M., Van de Moortele, P.F., Ugurbil, K., ... Lehericy, S. (2010) Dynamics of motor-related functional integration during motor sequence learning. *NeuroImage*, **49**, 759-766.
- Cress, C.J. & King, J.M. (1999) AAC strategies for people with primary progressive aphasia without dementia: two case studies. *Augment Alternat Comm*, **15**, 248-259.
- Crinion, J. & Price, C.J. (2005) Right anterior superior temporal activation predicts auditory sentence comprehension following aphasic stroke. *Brain*, **128**, 2858-2871.
- Crosson, B., Fabrizio, K.S., Singletary, F., Cato, M.A., Wierenga, C.E., Parkinson, R.B., ... Rothi, L.J. (2007) Treatment of naming in nonfluent aphasia through manipulation of intention and attention: a phase 1 comparison of two novel treatments. *J Int Neuropsychol Soc*, **13**, 582-594.
- Crosson, B., Ford, A., McGregor, K.M., Meinzer, M., Cheshkov, S., Li, X., ... Briggs, R.W. (2010) Functional imaging and related techniques: an introduction for rehabilitation researchers. *J Rehabil Res Dev*, **47**, vii-xxxiv.

- Crosson, B., Moore, A.B., Gopinath, K., White, K.D., Wierenga, C.E., Gaiefsky, M.E., ... Gonzalez Rothi, L.J. (2005) Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. *J Cogn Neurosci*, **17**, 392-406.
- Damasio, H. & Damasio, A.R. (1980) The anatomical basis of conduction aphasia. *Brain*, **103**, 337-350.
- Damasio, H. & Damasio, A.R. (1983) Localization of lesions in conduction aphasia. In: *Localization in Neuropsychology*, edited by Kertesz A. San Diego, CA: Academic, p. 231–243.
- Darley, F.L. (1969) The classification of output disturbances in neurogenic communication disorders In: American Speech and Hearing Association Annual Conference in Chicago, USA.
- Darley, F.L., Aronson, A.E. & Brown, J.R. (1969) Differential Diagnostic Patterns of Dysarthria, *J Speech Hearing Res*, **12**, 246-269
- Davis, C.H., Harrington, G. & Baynes, K. (2006) Intensive semantic intervention in fluent aphasia: A pilot study with fMRI. *Aphasiology*, **20**, 59-83.
- Davis, S.W., Dennis, N.A., Buchler, N.G., White, L.E., Madden, D.J. & Cabeza, R. (2009) Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *NeuroImage*, **46**, 530-541.

- Dell, G.S., Schwartz, M.F., Martin, N., Saffran, E.M. & Gagnon, D.A. (1997) Lexical access in aphasic and nonaphasic speakers. *Psychol Rev*, **104**, 801-838.
- Demb, J.B., Desmond, J.E., Wagner, A.D., Vaidya, C.J., Glover, G.H. & Gabrieli, J.D. (1995) Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity. *J Neurosci*, **15**, 5870-5878.
- Demeurisse, G. & Capon, A. (1987) Language recovery in aphasic stroke patients: Clinical, CT and CBF studies. *Aphasiology*, **1**, 301-315.
- Démonet, J.F., Thierry, G. & Cardebat, D. (2005) Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev*, **85**, 49-95.
- Dickey, L., Kagan, A., Lindsay, M.P., Fang, J., Rowland, A. & Black, S. (2010) Incidence and profile of inpatient stroke-induced aphasia in Ontario, Canada. *Arch Phys Med Rehabil*, **91**, 196-202.
- Dressel, K., Huber, W., Frings, L., Kümmerer, D., Saur, D., Mader, I., ... Abel, S. (2010) Model-oriented naming therapy in semantic dementia: A single-case fMRI study, *Aphasiology*, **24**, 1537-1558.
- Drew, R. L. & Thompson, C.K. (1999) Model-based semantic treatment for naming deficits in aphasia. *JSHLR*, **42(4)**, 972-989.

- Eickhoff, S.B., Heim, S., Zilles, K. & Amunts, K. (2009) A systems perspective on the effective connectivity of overt speech production. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, **367**, 2399-2421.
- Etard, O., Mellet, E., Papathanassiou, D., Benali, K., Houde, O., Mazoyer, B. & Tzourio-Mazoyer, N. (2000) Picture naming without Broca's and Wernicke's area. *Neuroreport*, **11**, 617-622.
- Ferguson A. (1999) Learning in aphasia therapy: it's not so much what you do but how you do it! *Aphasiology*, **13** (2), 125–132.
- Ferré, P., Clermont, M-F., Lajoie, C., Côté, H., Ferreres, A., Abusamra, V., ... Joannette, Y. (2009) Identification de profils communicationnels parmi les individus cérébrolésés droits : Profils transculturels. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*, **1**, 32-40.
- Ferré, P., Ska, B., Lajoie, C., Bleau, A. & Joannette, Y. (2011) Clinical Focus on Prosodic, Discursive and Pragmatic Treatment for Right Hemisphere Damaged Adults: What's Right? *Rehabil Res Practice*, **2011**, ID 131820, 10 pp.
- Ferro, J.M., Mariano, G. & Madureira, S. (1999) Recovery from aphasia and neglect. *Cerebrovasc Dis*, **9 Suppl 5**, 6-22.

- Fink, R.B., Brecher, A., Montgomery, M. & Schwartz, M.F. (2001). MossTalk Words [computer software manual]. Philadelphia: Albert Einstein Healthcare Network.
- Finocchiaro, C., Maimone, M., Brighina, F., Piccoli, T., Giglia, G. & Fierro, B. (2006) A case study of Primary Progressive Aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment. *Neurocase*, **12**, 317-321.
- Fletcher, P.C., Shallice, T. & Dolan, R.J. (2000) "Sculpting the response space" : An account of left prefrontal activation at encoding. *NeuroImage*, **12**, 404-417.
- Fridriksson, J., Morrow-Odom, L., Moser, D., Fridriksson, A. & Baylis, G. (2006) Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *NeuroImage*, **32**, 1403-1412.
- Fridriksson, J., Moser, D., Bonilha, L., Morrow-Odom, K.L., Shaw, H., Fridriksson, A., ... Rorden, C. (2007) Neural correlates of phonological and semantic-based anomia treatment in aphasia. *Neuropsychologia*, **45**, 1812-1822.
- Fridriksson, J., Baker, J.M. & Moser, D. (2009) Cortical mapping of naming errors in aphasia. *Hum Brain Mapp*, **30**, 2487-2498.
- Fridriksson, J. (2010) Preservation and modulation of specific left hemisphere regions is vital for treated recovery from anomia in stroke. *J Neurosci*, **30**, 11558-11564.

- Frings, L., Dressel, K., Abel, S., Saur, D., Kummerer, D., Mader, I., ... Hull, M. (2010) Reduced precuneus deactivation during object naming in patients with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **30**, 334-343.
- Friston, K.J., Harrison, L. & Penny, W. (2003) Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, **19**, 1273-1302.
- Gainotti, G. (1993) The riddle of the right hemisphere's contribution to the recovery of language. *Eur J Disord Commun*, **28**, 227-246.
- Galton, C.J., Patterson, K., Graham, K., Lambon-Ralph, M.A., Williams, G., Antoun, N., ... Hodges, J.R. (2001) Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology*, **57**, 216-225.
- Goldrick, M. & Rapp, B. (2002) A restricted interaction account (RIA) of spoken word production: The best of both worlds. *Aphasiology*, **16**, 20-55.
- Goodglas, H. & Wingfield, A. (1997) *Anomia: Neuroanatomical and cognitive correlates*. Boston: Academic Press.
- Gordon, B. (1997). Models of naming. In H. Goodglass & A. Wingfield (Eds). *Anomia : Neuroanatomical and cognitive correlates* (pp.31-64). New York : Academic Press.

- Gorno-Tempini, M.L., Brambati, S.M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N.F., Marcone, A., ... Miller, B.L. (2008) The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, **71**, 1227-1234.
- Gorno-Tempini, M.L., Dronkers, N.F., Rankin, K.P., Ogar, J.M., Phengrasamy, L., Rosen, H.J., ... Miller, B.L. (2004) Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, **55**, 335-346.
- Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F., ... Grossman, M. (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, **76**, 1006-1014.
- Gould, R.L., Brown, R.G., Owen, A.M., Bullmore, E.T. & Howard, R.J. (2006) Task-induced deactivations during successful paired associates learning: an effect of age but not Alzheimer's disease. *NeuroImage*, **31**, 818-831.
- Grady, C.L., Furey, M.L., Pietrini, P., Horwitz, B. & Rapoport, S.I. (2001) Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, **124**, 739-756.
- Graham, K.S., Patterson, K., Pratt, K.H. & Hodges, J.R. (1999) Relearning and subsequent forgetting of semantic category exemplars in a case of semantic dementia. *Neuropsychology*, **13**, 359-380.

- Graham, K.S., Patterson, K., Pratt, K.H., & Hodges, J.R. (2001) Can repeated exposure to “forgotten” vocabulary help alleviate word-finding difficulties in semantic dementia? An illustrative case study. *Neuropsychol Rehabil*, **11**, 429–454.
- Grossman, M. (2010) Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*, **6**, 88-97.
- Grossman, M., Mickanin, J., Onishi, K., Hugues, E., D’Esposito, M., Ding, X., ... Reivich, M. (1996) Progressive non-fluent aphasia: Language, cognitive and PET measures contrasted with probable Alzheimer’s disease. *J Cog Neuroscience*, **8**, 135–154.
- Habib, M., Giraud, K., Rey, V. & Robichon, F. (1999) Neurobiologie du langage. In J.A. Rondal et X. Seron (Eds.), *Troubles du langage : bases théoriques, diagnostic et rééducation*. Mardaga Ed.
- Hebb, D.O. (1949) *The organization of behavior*. New York: Wiley & Son.
- Heiss, W.D. & Thiel, A. (2006) A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain Lang*, **98**, 118-123.
- Heiss, W.D., Thiel, A., Kessler, J. & Herholz, K. (2003) Disturbance and recovery of language function: correlates in PET activation studies. *NeuroImage*, **20 Suppl 1**, S42-49.

- Helm-Estabrooks, N. & Albert, M.L. (2004) *Manual of Aphasia and Aphasia Therapy*. (Second Edition). Austin, Texas: PRO-ED.
- Hopper, T. & Holland, A.L. (2005) Aphasia and Learning in Adults Key Concepts and Clinical Considerations. *Topics Geriatric Rehab.* **21** (4), 315–322.
- Horwitz, B. & Braun, A.R. (2004) Brain network interactions in auditory, visual and linguistic processing. *Brain Lang.* **89**, 377-384.
- Humphreys, G. W., Lamote, C. & Lloyd-Jones, T. J. (1995) An interactive activation-competition approach to object processing: Effects of structural similarity, name frequency and task in normality and pathology. *Memory*, **3**, 535-586.
- Humphreys, G. W., Price, C. J. & Riddoch, M. J (1999) From objects to names: a cognitive neuroscience approach. *Psychol research.* **62** (2-3), 118-130.
- Indefrey, P. & Levelt, W.J. (2004) The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*, **92**, 101-144.
- Joanette, Y. & Ansaldo, A.I. (1999) Clinical note: Acquired pragmatical impairments and aphasia. *Brain Lang.* **68**, 529–534.
- Joanette, Y., Goulet, P. & Hannequin, D. (1990) *Right Hemisphere and Verbal Communication*. Springer, New York (1990).

- Jokel, R., Cupit, J., Rochon, E. & Leonard, C. (2009). Relearning lost vocabulary in nonfluent progressive aphasia with MossTalk Words®. *Aphasiology*, **23**, 175-191.
- Jokel, R., Rochon, E. & Leonard, C. (2006) Treating anomia in semantic dementia: improvement, maintenance, or both? *Neuropsychol Rehabil*, **16**, 241-256.
- Kambanaros, M. & van Steenbrugge, W. (2004) Interpreters and language assessment: confrontation naming and interpreting. *Adv Speech Lang Path*, **6**, 247-52.
- Karbe, H., Kessler, J., Herholz, K., Fink, G.R. & Heiss, W.D. (1995) Long-term prognosis of poststroke aphasia studied with positron emission tomography. *Arch Neurol*, **52**, 186-190.
- Karunanayaka, P.R., Holland, S.K., Schmithorst, V.J., Solodkin, A., Chen, E.E., Szaflarski, J.P. & Plante, E. (2007) Age-related connectivity changes in fMRI data from children listening to stories. *NeuroImage*, **34**, 349-360.
- Karunanayaka, P., Schmithorst, V.J., Vannest, J., Szaflarski, J.P., Plante, E. & Holland, S.K. (2010) A group independent component analysis of covert verb generation in children: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, **51**, 472-487.
- Kelly, A.M. & Garavan, H. (2005) Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. *Cereb Cortex*, **15**, 1089-1102.

- Kertesz, A. & Munoz, D.G. (2002) Primary progressive aphasia: a review of the neurobiology of a common presentation of Pick complex. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, **17**, 30-36.
- Kiran, S. & Thompson, C.K. (2003) The role of semantic complexity in treatment of naming deficits: training semantic categories in fluent aphasia by controlling exemplar typicality. *J Speech Lang Hear Res*, **46**, 773-787.
- Laska, A.C., Hellblom, A., Murray, V., Kahan, T. & Von Arbin, M. (2001) Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *J Intern Med*, **249**, 413-422.
- Lau, E.F., Phillips, C. & Poeppel D. (2008) A cortical network for semantics: (de)constructing the N400. *Nat Rev Neurosci*, **9**, 920–33.
- Lazar, R.M., Speizer, A.E., Festa, J.R., Krakauer, J.W. & Marshall, R.S. (2008) Variability in language recovery after first-time stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **79**, 530-534.
- Le Dorze, G., Boulay, N., Gaudreau, J. & Brassard, C. (1994) The contrasting effects of a semantic versus a formal-semantic technique for the facilitation of naming in a case of anomia. *Aphasiology*, **8**, 127-143.
- Léger, A., Démonet, J.F., Ruff, S., Aithamon, B., Touyeras, B., Puel, M., ... Cardebat, D. (2002) Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *NeuroImage*, **17**, 174-183.

- Lendrem, W. & Lincoln, N.B. (1985) Spontaneous recovery of language in patients with aphasia between 4 and 34 weeks after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **48**, 743-748.
- Levelt, W.J., Roelofs, A. & Meyer, A.S. (1999) A theory of lexical access in speech production. *Behav Brain Sci*, **22**, 1-38; discussion 38-75.
- Madden, D.J., Spaniol, J., Costello, M.C., Bucur, B., White, L.E., Cabeza, R., ... Huettel, S.A. (2009) Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *J Cogn Neurosci*, **21**, 289-302.
- Marcotte, K. & Ansaldo, A.I. (2010) The neural correlates of Semantic Feature Analysis in Broca's aphasia: Discordant patterns according to etiology. *Sem Speech Lang*, **31**, 52-63.
- Marcotte, K., Adrover-Roig, D., Damien, B., de Préaumont, M., Génereux, S., Hubert, M. & Ansaldo, A.I. (Soumis-a). Therapy-induced neuroplasticity in chronic aphasia. Soumis à *Neuropsychologia*.
- Marcotte, K., Perlberg, V., Marrelec, G., Benali, H. & Ansaldo, A.I. (Soumis-b). Default-mode network functional connectivity in aphasia : Therapy-induced Neuroplasticity and Prognosis value. Soumis à *Brain Connectivity*.
- Marrelec, G., Bellec, P., Krainik, A., Duffau, H., Pelegriani-Issac, M., Lehericy, S., ... Doyon, J. (2008) Regions, systems, and the brain: hierarchical measures of functional integration in fMRI. *Med Image Anal*, **12**, 484-496.

- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., et al. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, **392**, 32–37.
- McNeil, M.R., Small, S.L., Masterson, R.J. & Fosset, T.R.D. (1995) Behavioral and Pharmacological Treatment of Lexical-Semantic Deficits in a Single Patient With Primary Progressive Aphasia. *AJSLP*, **4**, 76-78.
- McKeown, M.J. & Sejnowski, T.J. (1998) Independent component analysis of fMRI data: examining the assumptions. *Hum Brain Mapp*, **6**, 368-372.
- Meinzer, M., Elbert, T., Wienbruch, C., Djundja, D., Barthel, G. & Rockstroh, B. (2004) Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia. *BMC Biol*, **2**, 20.
- Meinzer, M., Flaisch, T., Breitenstein, C., Wienbruch, C., Elbert, T. & Rockstroh, B. (2008) Functional re-recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. *NeuroImage*, **39**, 2038-2046.
- Meinzer, M., Flaisch, T., Obleser, J., Assadollahi, R., Djundja, D., Barthel, G. & Rockstroh, B. (2006) Brain regions essential for improved lexical access in an aged aphasic patient: a case report. *BMC Neurol*, **6**, 28.
- Meinzer, M., Harnish, S., Conway, T. & Crosson, B. (2011) Recent developments in functional and structural imaging of aphasia recovery after stroke. *Aphasiology*, **25**, 271-290.

- Meinzer, M., Mohammadi, S., Kugel, H., Schiffbauer, H., Floel, A., Albers, J., ... Deppe, M. (2010) Integrity of the hippocampus and surrounding white matter is correlated with language training success in aphasia. *NeuroImage*, **53**, 283-290.
- Meinzer, M., Paul, I., Wienbruch, C., Djundja, D. & Rockstroh, B. (2009) Electromagnetic brain activity in higher frequency bands during automatic word processing indicates recovery of function in aphasia. *Eur J Phys Rehabil Med*, **45**, 369-378.
- Menke, R., Meinzer, M., Kugel, H., Deppe, M., Baumgartner, A., Schiffbauer, H., ... Breitenstein, C. (2009) Imaging short- and long-term training success in chronic aphasia. *BMC Neurosci*, **10**, 118.
- Mesulam, M.M. (1982) Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*, **11**, 592-598.
- Mesulam, M.M. (2001) Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, **49**, 425-432.
- Meunier, D., Achard, S., Morcom, A. & Bullmore, E. (2009) Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage*, **44**, 715-723.
- Mevel, K., Grassiot, B., Chetelat, G., Defer, G., Desgranges, B. & Eustache, F. (2010). The default mode network: cognitive role and pathological disturbances. *Rev Neurol (Paris)*, **166**, 859-872.

- Miceli, G., Amitrano, A., Capasso, R., & Caramazza, A. (1996) The treatment of anomia resulting from output lexical damage: Analysis of two cases. *Brain Lang*, **52**, 150-174.
- Miceli, G., Turriziani, P., Caltagirone, C., Capasso, R., Tomaiuolo, F. & Caramazza, A. (2002) The neural correlates of grammatical gender: an fMRI investigation. *J Cogn Neurosci*, **14**, 618-628.
- Moore, C.J. & Price, C.J. (1999) Three distinct ventral occipitotemporal regions for reading and object naming. *Neuroimage*, **10**, 181-192.
- Münte, T.F., Altenmüller, E. & Jänck, L. (2002) The musician's brain as a model of neuroplasticity. *Nat Rev Neuroscience*, **3**, 473-478.
- Murtha, S., Chertkow, H., Beauregard, M., Dixon, R. & Evans, A. (1996) Anticipation causes increased blood flow to the anterior cingulate cortex. *Hum Brain Mapp*, **4**, 103-112.
- Murtha, S., Chertkow, H., Beauregard, M. & Evans, A. (1999) The neural substrate of picture naming. *J Cogn Neurosci*, **11**, 399-423.
- Musso, M., Weiller, C., Kiebel, S., Muller, S.P., Bulau, P. & Rijntjes, M. (1999) Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain*, **122 (9)**, 1781-1790.

- Naeser, M.A., Helm-Estabrooks, N., Haas, G., Auerbach, S. & Srinivasan, M. (1987) Relationship between lesion extent in 'Wernicke's area' on computed tomographic scan and predicting recovery of comprehension in Wernicke's aphasia. *Arch Neurol*, **44**, 73-82.
- Naeser, M.A., Martin, P.I., Nicholas, M., Baker, E.H., Seekins, H., Kobayashi, M., ... Pascual-Leone, A. (2005) Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang*, **93**, 95-105.
- Naeser, M.A. & Palumbo, C.L. (1994) Neuroimaging and language recovery in stroke. *J Clin Neurophysiol*, **11**, 150-174.
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005) The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, **53**, 695-699.
- Nespoulous, J.-L., Lecours, A.R., Lafond, D., Lemay, A., Puel, M., Joannette, Y., ... Rascol, A. (1986) *Protocole Montréal-Toulouse d'examen linguistique de l'aphasie. MT 86. Module standard initial: MIB*. Laboratoire Théophile-Alajouanine, Montréal. Isebergues : L'Ortho Edition.
- Nickels, L.A. (2001) Producing spoken words. In B. Rapp (Ed.). *A handbook of cognitive neuropsychology*. New York: Psychology Press.

- Nickels, L.A. (2002) Therapy for naming disorders: Revisiting, revising and reviewing. *Aphasiology*, **16**, 935-980.
- Nickels, L.A. & Best, W.M. (1996) Therapy for naming disorders (Part I): Principles, puzzles and progress. *Aphasiology*, **10**, 21-47.
- Oldfield, R.C. (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, **9**, 97-113.
- Parkinson, B.R., Raymer, A., Chang, Y.L., Fitzgerald, D.B. & Crosson, B. (2009) Lesion characteristics related to treatment improvement in object and action naming for patients with chronic aphasia. *Brain Lang*, **110**, 61-70.
- Paus, T., Marrett, S., Worsley, K. & Evans, A. (1996) Imaging motor-to-sensory discharges in the human brain: an experimental tool for the assessment of functional connectivity. *NeuroImage*, **4**, 78-86.
- Peck, K.K., Moore, A.B., Crosson, B.A., Gaiefsky, M., Gopinath, K.S., White, K. & Briggs, R.W. (2004) Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy: shifts in hemodynamic time to peak during an overt language task. *Stroke*, **35**, 554-559.
- Pedersen, P.M., Jorgensen, H.S., Nakayama, H., Raaschou, H.O. & Olsen, T.S. (1995) Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery. *Ann Neurol*, **38**, 659-666.

- Perani, D., Cappa, S.F., Tettamanti, M., Rosa, M., Scifo, P., Miozzo, A., ... Fazio, F. (2003) A fMRI study of word retrieval in aphasia. *Brain Lang*, **85**, 357-368.
- Perlberg, V., Marrelec, G., Doyon, J., Pélégriani-Issac, M., Lehericy, S. & Benali, H. (2008) NEDICA: Detection of group functional networks in fMRI using spatial independent component analysis. Proceedings of the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008 (ISBI'08), 1247-1250.
- Pickersgill, M.J. & Lincoln, N.B. (1983) Prognostic indicators and the pattern of recovery of communication in aphasic stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **46**, 130-139.
- Pizzamiglio, L., Galati, G. & Committeri, G. (2001) The contribution of functional neuroimaging to recovery after brain damage: a review. *Cortex*, **37**, 11-31.
- Postman-Caucheteux, W.A., Birn, R.M., Pursley, R.H., Butman, J.A., Solomon, J.M., Picchioni, D., ... Braun, A.R. (2010) Single-trial fMRI shows contralesional activity linked to overt naming errors in chronic aphasic patients. *J Cogn Neurosci*, **22**, 1299-1318.
- Pouratian, N. & Bookheimer, S.Y. (2010) Clinical challenges of fMRI. in S.H. Faro & F.B. Mohamed. *BOLD fMRI A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists*. Springer : New York, pp. 93-116.

- Pulvermüller, F., Hauk, O., Zohsel, K., Neininger, B. & Mohr, B. (2005) Therapy-related reorganization of language in both hemispheres of patients with chronic aphasia. *NeuroImage*, **28**, 481-489.
- Pulvermüller, F., Huss, M., Kherif, R., Moscoso del Prado, F., Hauk, O. & Shtyrov, Y. (2006) Motor cortex maps articulatory features of speech sounds. *PNAS*, **103**, 7865-7870.
- Pulvermüller, F., Neininger, B., Elbert, T., Mohr, B., Rockstroh, B., Koebbel, P. & Taub, E. (2001) Constraint-Induced Therapy of Chronic Aphasia After Stroke. *Stroke*, **32** (7), 1621-1626.
- Raboyeau, G., De Boissezon, X., Marie, N., Balduyck, S., Puel, M., Bezy, C., ... Cardebat, D. (2008) Right hemisphere activation in recovery from aphasia: lesion effect or function recruitment? *Neurology*, **70**, 290-298.
- 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**, 2850-2861.
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J.R. (2002) The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, **58**, 1615-1621.
- Raymer, A. M., Thompson, C. K., Jacobs, B. & Le Grand, H. R. (1993) Phonological treatment of naming deficits in aphasia: model based generalization analysis. *Aphasiology*, **7**, 27-53.

- Reuter-Lorenz, P. (2002) New visions of the aging mind and brain. *Trends Cogn Sci*, **6**, 394.
- Reuter-Lorenz, P.A. & Cappell, K. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*. 17, 177-182.
- Richter, M., Miltner, W.H. & Straube, T. (2008) Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain*, **131**, 1391-1401.
- Robey, R.R. (1998) A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res*, **41**, 172-187.
- Rosen, H.J., Petersen, S.E., Linenweber, M.R., Snyder, A.Z., White, D.A., Chapman, L., ... Corbetta, M.D. (2000) Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology*, **55**, 1883-1894.
- Rowe, J.B. (2010) Connectivity Analysis is Essential to Understand Neurological Disorders. *Front Syst Neurosci*, **4** : article 144.
- Sarno, M.T., Buonaguro, A. & Levita, E. (1985) Gender and recovery from aphasia after stroke. *J Nerv Ment Dis*. **173**, 605-609.
- Sassaroli, A., de, B.F.B., Tong, Y., Renshaw, P.F. & Fantini, S. (2006) Spatially weighted BOLD signal for comparison of functional magnetic resonance imaging and near-infrared imaging of the brain. *Neuroimage*, **33**, 505-514.

- Saur, D., Lange, R., Baumgaertner, A., Schraknepper, V., Willmes, K., Rijntjes, M. & Weiller, C. (2006) Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*, **129**, 1371-1384.
- Schmithorst, V.J., Holland, S.K. & Plante, E. (2006) Cognitive modules utilized for narrative comprehension in children: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, **29**, 254-266.
- Schneider, S. L., Thompson, C. K., & Luring, B. (1996) Effects of verbal plus gestural matrix training on sentence production in a patient with primary progressive aphasia. *Aphasiology*, **10**, 297–317.
- Schneider-Garces, N.J., Gordon, B.A., Brumback-Peltz, C.R., Shin, E., Lee, Y., Sutton, B.P., Maclin, E.L., Gratton, G. & Fabiani, M. (2010) Span, CRUNCH, and beyond: working memory capacity and the aging brain. *J Cogn Neurosci*, **22**, 655-669.
- Schomacher M., Baumgaertner A., Winter B., Lohmann H., Dobel C., Wedler K., ... Breitenstein C. (2006) Erste Ergebnisse zur Effektivität eines intensiven und hochfrequent repetitiven Benenn- und Konversationstrainings bei Aphasie. *Forum Logopädie*, **20**, 22–28.
- Schwartz, M.F., Dell, G.S., Martin, N., Gahl, S. & Sobel, P. (2006) A case-series test of the interactive two-step model of lexical access: Evidence from picture naming. *J of Mem Lang*, **54**, 228-264.

- Sharp, D.J., Scott, S.K. & Wise, R.J. (2004) Retrieving meaning after temporal lobe infarction: the role of the basal language area. *Ann Neurol*, **56**, 836-846.
- Sharp, D.J., Turkheimer, F.E., Bose, S.K., Scott, S.K. & Wise, R.J.S. (2010) Increased Frontoparietal integration after Stroke and Cognitive Recovery. *Annals Neurol*, **68**, 753-756.
- Shuster, L.I. & Lemieux, S.K. (2005) An fMRI investigation of covertly and overtly produced mono- and multisyllabic words. *Brain Lang*, **93**, 20-31.
- Snodgrass, J.G. & Vanderwart, M. (1980) A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol Hum Learn*, **6**, 174-215.
- Snowden, J.S. & Neary, D. (2002) Relearning of verbal labels in semantic dementia. *Neuropsychologia*, **40**, 1715-1728.
- Sonty, S.P., Mesulam, M.M., Weintraub, S., Johnson, N.A., Parrish, T.B. & Gitelman, D.R. (2007) Altered effective connectivity within the language network in primary progressive aphasia. *J Neurosci*, **27**, 1334-1345.
- Specht, K., Zahn, R., Willmes, K., Weis, S., Holtel, C., Krause, B.J., ... Huber, W. (2009) Joint independent component analysis of structural and functional images reveals complex patterns of functional reorganisation in stroke aphasia. *NeuroImage*, **47**, 2057-2063.

- Sternberg, S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science*, **153**, 652–654.
- van de Ven, V., Esposito, F. & Christoffels, I.K. (2009) Neural network of speech monitoring overlaps with overt speech production and comprehension networks: a sequential spatial and temporal ICA study. *NeuroImage*, **47**, 1982-1991.
- van Oers, C.A., Vink, M., van Zandvoort, M.J., van der Worp, H.B., de Haan, E.H., Kappelle, L.J., ... Dijkhuizen, R.M. (2010) Contribution of the left and right inferior frontal gyrus in recovery from aphasia. A functional MRI study in stroke patients with preserved hemodynamic responsiveness. *NeuroImage*, **49**, 885-893.
- Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L.J., Bruno, M.A., Boveroux, P., Schnakers, C., ... Boly, M. (2010) Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, **133**,161-171.
- Vitali, P., Abutalebi, J., Tettamanti, M., Danna, M., Ansaldo, A.I., Perani, D., ... Cappa, S.F. (2007) Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*, **21**, 152-160.

- Vitali, P., Tettamanti, M., Abutalebi, J., Ansaldo, A.I., Perani, D., Cappa, S.F. & Joanette, Y. (2010) Generalization of the effects of phonological training for anomia using structural equation modelling: a multiple single-case study. *Neurocase*, **16**, 93-105.
- Wambaugh, J.L., Linebaugh, C.W., Doyle, P.J., Martinez, A.L., Kalinyak-Fliszar, M. & Spencer, K.A. (2001) Effects of two cueing treatments on lexical retrieval in aphasic speakers with different levels of deficit, *Aphasiology*, **15**, 933–950.
- Wambaugh, J., Cameron, R., Kalinyak-Fliszar, M., Nessler, C. & Wright, S. (2004). Retrieval of action names in aphasia: Effects of two cueing treatments. *Aphasiology*, **18 (11)**, 979-1004.
- Wang L., Laviolette, P., O'Keefe, K., Putcha, D., Bakkour, A., Van Dijk, K.R., ... Sperling, R.A. (2010) Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals. *NeuroImage*, **51**, 910-917.
- Warburton, E.A., Wise, R.J.S., Price, C.J., Weiller, C., Hadar, U., Ramsay, S. & Frackowiak, R.S.J. (1996) Studies with positron emission tomography of noun and verb retrieval in normal subjects. *Brain*, **119**, 159–180.

- Warburton, E.A., Price, C.J., Swinburn, K. & Wise, R.J. (1999) Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **66**, 155-161.
- Warren, J.E., Crinion, J.T., Lambon Ralph, M.A. & Wise, R.J. (2009) Anterior temporal lobe connectivity correlates with functional outcome after aphasic stroke. *Brain*, **132**, 3428-3442.
- Weiller, C., Isensee, C., Rijntjes, M., Huber, W., Muller, S., Bier, D., Dutschka, K., Woods, R.P., Noth, J. & Diener, H.C. (1995) Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol*, **37**, 723-732.
- Willis, S.L., Tennstedt, S.L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K.M., ... Wright, E. (2006) Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*, **296**, 2805-2814.
- Worsley, K.J. & Friston, K.J. (1995) Analysis of fMRI time-series revisited-again. *NeuroImage*, **2**, 173-181.
- Ylvisaker, M. & Szekeres, S. (1985). Cognitive language intervention with brain-injured adolescents and adults. Mini-Seminar presented at the annual convention of the Illinois Speech-Language Hearing Association.
- Zahn, R., Drews, E., Specht, K., Kemeny, S., Reith, W., Willmes, K., ... Huber, W. (2004) Recovery of semantic word processing in global aphasia: a functional MRI study. *Cog Brain Res*, **18**, 322-336.

Zhang, H.Y., Wang, S.J., Liu, B., Ma, Z.L., Yang, M., Zhang, Z.J. & Teng, G.J.
(2010) Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer
disease. *Radiology*, **256**, 598-606.

Annexes

Annexe A – Activations détaillées des deux participants de l'article I.

Tableau I : Activations détaillées de CM suite à la thérapie (partie du haut) et avant la thérapie (partie du bas) avec les objets.

CM: Objects													
Left							Right						
Region	BA	x	y	z	T-score	Cluster size	Region	BA	x	y	z	T-score	Cluster size
Trained Post– Accurate Pre													
Superior Frontal gyrus	6	-20	14	70	3.69	28	Superior Frontal gyrus	6	30	-8	68	3.91	213
Globus pallidus		-16	-4	-2	3.61	36	Inferior Occipital gyrus	17	24	-90	-10	3.51	40
Accurate Pre – Trained Post													
Superior Parietal lobule	7	-30	-58	62	4.03	851	Parahippocampal gyrus	30	4	-44	0	5.02	331
Superior Temporal gyrus	22	-64	-24	4	3.95	34	Cerebellum		40	-40	-42	5.00	1139
Cerebellar tonsil		-32	-50	-38	4.03	301	Middle Temporal gyrus	21	70	-24	-8	4.26	50
Cerebellar tonsil		-26	-32	-44	3.60	34	Superior Parietal lobule	7	18	-70	54	3.75	851
Cuneus	19	-22	-88	28	3.53	97	Superior Temporal gyrus	22	62	-14	6	3.77	56
Parahippocampal gyrus	36	-36	-28	-14	3.52	54	PostCentral gyrus	7	12	-52	72	3.69	74
							Parahippocampal gyrus	19	32	-50	-2	3.62	75
							Fusiform gyrus	37	-40	-48	-20	3.43	22
							Parahippocampal gyrus	30	26	-52	10	3.29	20

Tableau II : Activations détaillées de CM suite à la thérapie (partie du haut) et avant la thérapie (partie du bas) avec les verbes.

CM: Verbs													
Left							Right						
Region	BA	x	y	z	T-score	Cluster size	Region	BA	x	y	z	T-score	Cluster size
Trained Post– Accurate Pre													
Middle Temporal Gyrus	21	-66	-24	-6	4.01	110	PreCentral gyrus	6	68	-2	24	5.38	1006
Middle Temporal gyrus	21	-68	-50	-2	5.64	1036	Cuneus	18	6	-10 4	8	4.62	151
Inferior Temporal gyrus	20	-56	-16	-32	5.05	54	Parahippocampal gyrus	34	20	-10	-18	4.54	99
Superior Temporal gyrus	22	-66	-44	18	4.38	48	Declive		0	-66	-14	4.51	79
							Cingulate gyrus	24	16	-16	36	4.20	73
							Superior Frontal Gyrus	9	40	50	34	3.71	80
Accurate Pre – Trained Post													
Thalamus		-8	-18	0	6.12	408	Parahippocampal gyrus	27	12	-36	2	5.52	474
PostCentral gyrus	3	-64	-14	32	4.36	34	Lentiform (globus pallidus)		12	-2	-6	4.35	241
PostCentral gyrus	5	-44	-44	66	3.93	107	Inferior Temporal Gyrus	20	66	-18	-24	4.23	121
Culmen (Cerebellum)		-38	-48	-22	3.70	59	Cerebellar tonsil		32	-34	-42	4.11	81
Superior Parietal lobule	7	-30	-60	64	3.57	101	Culmen		46	-52	-28	3.92	63
Declive		40	-78	-22	3.54	21	Cerebellar tonsil		10	-60	-38	3.82	86
							Middle Temporal gyrus	21	52	10	-36	3.79	39
							Middle Temporal gyrus	21	54	6	-20	3.77	72
							Superior Temporal gyrus	22	60	-18	0	3.39	27
							Cingulate gyrus	24	4	-8	30	3.39	28

Tableau III : Activations détaillées de FC suite à la thérapie (partie du haut) et avant la thérapie (partie du bas) avec les objets.

FC: Objects													
Left							Right						
Region	BA	x	y	z	T-score	Cluster size	Region	BA	x	y	z	T-score	Cluster size
Trained Post– Accurate Pre													
Inferior Parietal lobule	40	-36	-42	42	4.64	233	Precunes	7	6	-66	44	6.07	956
Thalamus (Pulvinar)		-12	-28	4	4.07	56	Inferior Parietal lobule	40	44	-46	56	5.27	213
Superior Temporal gyrus	42	-56	-32	-14	3.93	24	Parahippocampal gyrus	30	8	-36	6	4.16	66
Middle Temporal gyrus	21	-54	-2	-10	3.72	20	Paracentral gyrus	31	4	-30	46	3.62	54
Putamen		-16	-14	-4	3.66	48							
Lateral Globus pallidus		14	2	-2	3.52	45							
Accurate Pre – Trained Post													
Uvula (Cerebellum)		-28	-78	-26	4.98	75	Inferior Parietal lobule	40	60	-26	34	4.10	74
Cuneus	19	-28	-90	30	4.41	86	Cuneus	19	20	-94	34	3.88	26
Middle Occipital gyrus	18	-10	-92	10	3.84	95	Precentral gyrus	6	66	0	24	3.78	22
							Middle Occipital gyrus	18	14	-92	12	3.73	97
							Cuneus	19	10	-82	28	3.63	68
							Cerebellum		34	-70	-16	3.47	29

Tableau IV : Activations détaillées de FC suite à la thérapie (partie du haut) et avant la thérapie (partie du bas) avec les verbes.

FC: Verbs													
Left							Right						
Region	BA	x	y	z	T-score	Cluster size	Region	BA	x	y	z	T-score	Cluster size
Trained Post– Accurate Pre													
Superior Parietal lobule	7	-32	-52	46	6.63	2887	Inferior Parietal gyrus	40	40	-52	50	6.75	1849
Inferior Frontal gyrus	47	-52	36	-12	5.40	28	Middle Frontal gyrus	46/10	46	34	18	4.60	91
Inferior Frontal gyrus	46	-48	36	10	5.00	148	Pyramis		-12	-80	-28	4.34	60
Middle Occipital gyrus	18	-18	-100	16	4.82	47	Middle Temporal gyrus	21	62	-18	-14	4.23	122
Lingual gyrus	18	-8	-84	-12	4.61	58	Inferior Frontal gyrus	45	52	20	6	4.03	42
Medial Globus Pallidus		-10	-2	-8	4.55	21	Fusiform gyrus	37	54	-62	-12	3.84	111
Cerebellum		-42	-68	-46	4.50	128							
Inferior Temporal gyrus	20	-50	-48	-10	4.23	128							
Middle Frontal gyrus	9	-42	10	34	4.28	90							
Fusiform gyrus	20	-60	-16	-24	3.58	34							
Accurate Pre – Trained Post													
PreCentral gyrus	4	-64	-4	20	4.20	23	Superior Frontal gyrus	8	0	26	50	3.76	61
Cingulate gyrus	31	-8	36	38	3.64	88	Superior Temporal gyrus	22	66	-36	16	3.75	29
							Middle Frontal gyrus	8	34	38	38	3.74	44
							Superior frontal gyrus	8	2	44	46	3.66	35

Annexe B – Article expliquant la méthodologie du groupe contrôle (article III).

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(3), 2850-2861.

Brain activation and lexical learning: The impact of learning phase and word type

Gaëlle Raboyeau^a, Karine Marcotte^a, Daniel Adrover-Roig^a & Ana Inés Ansaldo^{a, b}

^a Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, Canada

^b Département d'orthophonie et audiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

Abstract

This study investigated the neural correlates of second-language lexical acquisition in terms of learning phase and word type. Ten French-speaking participants learned 80 Spanish words – 40 cognates, 40 non-cognates – by means of a computer program. The learning process included the early learning phase, which comprised 5 days, and the consolidation phase, which lasted 2 weeks. After each phase, participants performed an overt naming task during an er-fMRI scan. Naming accuracy was better for cognates during the early learning phase only. However, cognates were named faster than non-cognates during both phases. The early learning phase was characterized by activations in the left IFG and Broca's area, which were associated with effortful lexical retrieval and phonological processing, respectively. Further, the activation in the left ACC and DLPFC suggested that monitoring may be involved during the early phases of lexical

learning. During the consolidation phase, the activation in the left premotor cortex, the right supramarginal gyrus and the cerebellum indicated that articulatory planning may contribute to the consolidation of second-language phonetic representations. No dissociation between word type and learning phase could be supported. However, a Fisher *r*-to-*z* test showed that successful cognate retrieval was associated with activations in Broca's area, which could reflect the adaptation of known L1 phonological sequences. Moreover, successful retrieval of non-cognates was associated with activity in the anterior-medial left fusiform and right posterior cingulate cortices, suggesting that their successful retrieval may rely upon the access to semantic and lexical information, and even on the greater likelihood of errors.

Keywords: er-fMRI; Functional; Lexical learning; Cognate processing; Longitudinal study

Introduction

The current literature on the neural substrates of bilingualism is extensive, and numerous studies have specifically explored the neural correlates involved in second-language (L2) processing, as a function of proficiency in either language (Indefrey, 2006). However, few neuroimaging studies have focused on the neural basis of L2 learning, and even fewer have adopted a longitudinal perspective. Among them, Breitenstein et al. (2005) reported that lexical learning of novel words was characterized by significant activation in the fusiform gyrus, which they related to the emergence of semantic links, and a significant activation in the left inferior parietal cortex, which they related to the development of sound-meaning associations, coupled with an increase in L2 proficiency (Breitenstein et al., 2005). In another study, Raboyeau et al. (2004) reported significant activation in the insula and the anterior cingulate cortex (ACC), which were associated with persistent effortful articulatory processing of L2 phonological sequences in the late phase of lexical learning. As pointed out by Abutalebi et al. (2001), it is likely that the variety of cerebral patterns reported across studies reflects the impact of factors such as (1) learning phase, (2) type of words learned and (3) level of L2 proficiency, all of which have been shown to have an impact on language processing in bilinguals. Therefore, these factors (learning phase, word type, proficiency level) need to be

controlled when one studies the neural substrates of second-language lexical learning.

Thus, there is evidence that L2 proficiency has an impact on the neural basis of L2 processing ([Fabbro, 2001], [Perani and Abutalebi, 2005] and [Wartenburger et al., 2003]). More specifically, there is evidence that, in comparison to highly proficient bilinguals, less proficient bilinguals recruit larger neural networks, which include not only language processing areas, but also brain regions involved in cognitive control, such as the ACC and the middle frontal cortex ([Briellmann et al., 2004] and [Pillai et al., 2003]). Further, low proficiency in L2 has been found to be associated with a significant activation in the left inferior frontal cortex, which is related to both lexical retrieval strategies ([Chee et al., 2001] and [De Bleser et al., 2003]) and language selection processes (Briellmann et al., 2004). Thus, the evidence suggests that, during the early phases of L2 learning, cognitive control may help compensate for low proficiency ([Briellmann et al., 2004] and [Pillai et al., 2003]).

Behavioral studies have explored the impact of word type on the neural basis of lexical processing, in particular regarding orthographic and phonological similarities between L1 and L2 words, as factors that can influence L2 learning (de Groot and

Keijzer, 2000). L2 words that share orthographic and/or phonological similarities with their L1 equivalents are called “cognates” (e.g., rose/rosa in French/Spanish), whereas L2 words that do not share orthographic and/or phonological similarities with their L1 equivalents are called “non-cognates” (e.g., table/mesa in French/Spanish). A range of behavioral evidence indicates that cognates are easier to learn and to remember than non-cognates ([de Groot and Keijzer, 2000], [Kroll et al., 2002] and [Lotto and de Groot, 1998]), and the so-called cognate effect has been shown to operate at several stages of L2 learning (Lotto and de Groot, 1998). More specifically, at the encoding stage of lexical learning, cognates are considered to require a minimal adaptation of existing phonological forms, whereas non-cognates require the encoding of completely new phonological forms); consequently, it is argued that encoding cognates requires less attention and mnemonic processing than encoding non-cognates. In other words, cognate retrieval is considered to call on fewer cognitive operations than non-cognate retrieval. Furthermore, at the retrieval stage of lexical learning, the L1 word functions as a phonological cue for cognates only, whereas non-cognates cannot benefit from such cueing (Costa et al., 2000). However, the neural substrates responsible for this effect remain uncertain, since only one neuroimaging study has specifically addressed this issue (De Bleser et al., 2003). In their study, De Bleser et al. showed that areas involved in L2 cognate naming were very similar to those

involved in L1 cognate naming; conversely, L2 non-cognate naming required additional activations (ventral and dorsal aspects of the inferior frontal gyrus and the anterior part of the left inferotemporal region) compared to L1 non-cognate naming. De Bleser et al. (2003) interpreted these activations as evidence for the reliance on additional cognitive processes with non-cognate than with cognate naming, as a result of the more effortful lexical processing reported for non-cognates. This is the only study that has reported word type differences in the neural basis of L2 processing, and to date no study has addressed this issue from a longitudinal perspective in order to examine the word type effect during the course of the learning process.

The aim of the present study was to describe the neural substrates underlying the retrieval of newly learned L2 words, as a function of both the learning phase (early vs. consolidation phase) and word type (cognate vs. non-cognate). In line with previous findings ([Briellmann et al., 2004] and [Pillai et al., 2003]) it was expected that the early phase of lexical learning (i.e., low proficiency) would be characterized by significant activations of brain areas involved in lexical selection processes, as well as those subserving cognitive control (Kim et al., 1997). With practice and increased proficiency, activation should become more circumscribed to language-specific areas. Furthermore, regarding the activation patterns specific to different

word types, it was expected that in comparison to cognate retrieval, activation patterns with non-cognates would be larger and would include brain regions specifically involved in lexical retrieval and cognitive control (Kim et al., 1997).

Materials and methods

Participants

Ten young participants (5 men, 5 women; mean age: 22.7 ± 2.0 years) took part in the study. All of them were native French speakers, who were right-handed, as assessed by the Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971), and had considerable fluency in English but no previous knowledge of Spanish. Exclusion criteria were a history of neurological or psychiatric illness and the presence of metal implants not compatible with the fMRI environment. All participants gave their written informed consent before the experiment, according to the declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the Regroupement de Neuroimagerie, Québec.

Design

To obtain a longitudinal perspective of the neural substrates of lexical learning, participants underwent two fMRI scans: the first one took place after a 5-day computerized lexical learning period, and will be referred to as the “early learning

phase”; the second fMRI scan was completed after the attainment of a 100% success rate at naming the Spanish words for which the participants had trained (14 ± 1.15 days after the first scan), and will be referred to as the “consolidation phase.” At both fMRI sessions, participants performed two naming tasks: naming Spanish words, and naming French words. The French naming task was performed in order to assess any putative test–retest effect on the behavioral and brain activation data. For the Spanish naming task, response times (RTs), correct response rates, and error types (phonological errors, semantic errors, and non-responses) were calculated.

Stimuli

Stimuli were color pictures from the Hemera© set (www.hemera.com) presented on a pale gray background. Subjects had to learn a list of 80 Spanish nouns, which included 40 cognates (words that were orthographically and phonologically similar to their French translations) and 40 non-cognates (words that were orthographically and phonologically dissimilar to their French translations). In line with the previous literature (de Groot and Keijzer, 2000), cognate status was determined by the subjective judgment of 15 independent judges on a scale of 1 to 5 (1 for no similarity between the Spanish and French words, and 5 for strong similarity). Word pairs with a score ≤ 2 were included in the non-cognate list,

whereas those with a score ≥ 4 were included in the cognate list. A non-parametric statistical analysis confirmed that the two lists were significantly different (Wilcoxon test: $z = -5.51$, $p < 0.00001$). Different stimuli ($n = 40$) were used for the French naming task, in order to eliminate any covert contamination from Spanish naming on the French naming task. In all lists (cognates, non-cognates, and French words), half of the words denoted natural items, and the other half denoted manufactured items, so as to control for a possible category effect (natural/manufactured) on brain activations, which has been reported in previous neuroimaging studies (Caramazza and Shelton, 1998). All stimuli (cognates, non-cognates, and French words) were matched for number of phonemes, letters, and syllables (see Table 1 for examples). Furthermore, the Spanish words were controlled for similarity to the equivalent English words, given that all participants had a considerable knowledge of English (see Table 1).

Lexical training

Lexical training comprised two phases: a 5-day early learning phase, and a consolidation phase. In both phases, participants completed a 20-min daily learning session, by means of a computer program that provided cueing and allowed for self-training. During each session, participants were trained on naming 40 pictures corresponding to Spanish words, of which 24 were non-cognates and 16 were cognates. If the participant could not name the word within 6 s, a series of

cues were displayed in a fixed sequence at 6-s intervals. The sequence of cues included, first, the auditory presentation of the first syllable, second, the written form of the first syllable, and finally, the complete word, in both its auditory and written forms.

Given that non-cognates are more difficult to recall than cognates, we attempted to control task difficulty by varying the number of presentations for each word type. Thus, non-cognates were trained more frequently than cognates: each non-cognate was presented three times during the 5-day early learning phase (for example: once the first day, once the third day, and once the fifth day), whereas cognates were presented only twice (for example: once the first day, once the third day). In this way, both task difficulty and ceiling effects associated with cognateness were controlled; further, this procedure allowed the learning of a sufficient number of non-cognates to perform fMRI data analysis. By the end of the early learning phase, all participants had learned at least 10 non-cognates. After the first fMRI session, participants started the consolidation phase, during which the same training pattern was continued until a 100% success rate for naming Spanish words was attained.

Procedure

At the end of each learning phase (early learning and consolidation phase), subjects performed an overt picture-naming task (in Spanish and in French) during fMRI scanning. Subjects lay supine on the MRI scanner bed with their head stabilized by pillows. Stimuli were projected by means of Presentation software v.10.0 (www.neurobs.com) from a computer onto a screen at the head of the bore, and were visible in a mirror attached to the head coil. Each picture was presented for 4500 ms; then a pale green interstimulus screen was presented in order to mitigate the effects of periodic or quasi-periodic physiological noise, with an interstimulus interval (ISI) ranging from 4500 ms to 8500 ms (see Fig. 1 for a graphic presentation of the experimental task). A microphone in front of the participant's mouth recorded the oral responses, using Sound Forge software (www.sonycreativesoftware.com). The stimuli were pictures corresponding to the Spanish words on which the participants had trained, as well as digitally distorted images of the same pictures, used as a control condition (“baba”). All pictures were semi-randomly presented. The Spanish naming and French naming tasks were presented in separate runs, and the language order of presentation was balanced across subjects. Participants were instructed to name each picture, and to say “baba” each time they saw a distorted picture, always avoiding head movements.

Whenever they had word-finding problems, they were asked to say “I don't know” (in French).

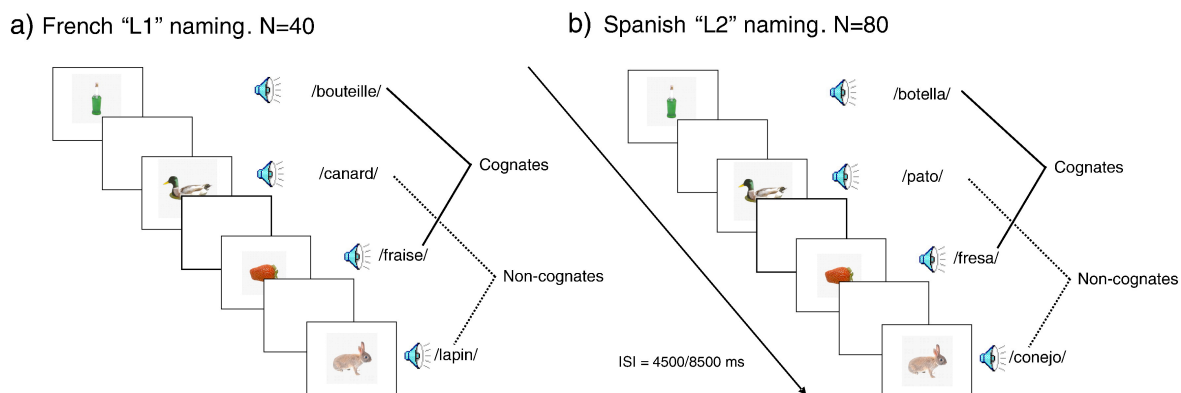


Figure 1 : Overt picture naming task with cognates and non-cognates. Left panel: French L1 naming. Right panel: Spanish L2 naming.

Images were acquired using a 3 T MRI Siemens scanner, with a standard 8-channel head coil. The functional BOLD signal was measured from 28 slices. The image sequence was a T2*-weighted pulse sequence (TR = 2 s; TE = 30 ms; matrix = 64 × 64 voxels; FOV = 24 cm; flip angle = 90°; slice thickness = 4.5 mm; acquisition = 28 slides in the axial plane so as to scan the whole brain, including the cerebellum). A high-resolution structural scan was obtained after the two functional runs using a 3D T1-weighted pulse sequence (TR = 13 ms, TE = 4.92 ms, flip angle = 25°, 76 slices, matrix = 256 × 256 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, FOV = 28 cm).

Data analysis

Behavioral data analysis

Naming errors were classified as lexical errors (e.g., alfombra “carpet” instead of mariposa “butterfly”), phonological errors (e.g., vala instead of vela “candle”), and “non-responses,” for both cognates and non-cognates. RTs on correct responses for naming in Spanish were computed at each learning phase, and with each word type (cognates and non-cognates). Pair-wise ANOVAs with repeated measures were performed in order to compare hits across word types and learning phases.

Neuroimaging data analysis

Motion correction, slice timing, realignment, normalization, and statistics were performed with SPM2. Images were spatially smoothed with an 8-mm Gaussian filter. Analyses were performed to separate BOLD responses for each trial type (i.e., responses associated with hits, lexical errors, phonological errors, and non-responses). For each subject, task-related BOLD changes were examined by a convolving vector of the onset of the stimuli with a hemodynamic response function (HRF) and its temporal derivative. Pre-processed data were analyzed using the general linear model implemented in SPM2. Statistical parametric maps were obtained for each individual subject, by applying linear contrasts to the parameter estimates for the events of interest; this resulted in a *t*-statistic for every voxel.

Trials for correct and incorrect responses were modeled separately. Neuroimaging data analyses were performed only on correct responses. Group averages were calculated for each condition, by employing a one-sample *t*-test without constant term (random effects) on the resulting contrast image. Main contrasts (Naming vs. Baba) were performed with a cluster size (*k*) superior to 10 voxels and $p < 0.005$.

The effect of learning phase across word types was examined by means of a longitudinal analysis. Thus, significant activations observed specifically at the early learning phase, in comparison to the consolidation phase, and regardless of word type, were examined with the contrast [(Spanish Naming vs. Baba)_{T1} vs. (Spanish Naming vs. Baba)_{T2}]¹, using explicit masking by the contrast [(French Naming vs. Baba)_{T1} vs. (French Naming vs. Baba)_{T2}], to rule out test–retest effects. The contrast [(Spanish Naming vs. Baba)_{T2} vs. (Spanish Naming vs. Baba)_{T1}] was performed using explicit masking by the contrast [(French Naming vs. Baba)_{T2} vs. (French Naming vs. Baba)_{T1}], and provided the activation map specific to the consolidation phase. For both contrasts, significantly activated clusters ($p < 0.005$) were considered only if they were larger than 10 voxels ($k > 10$).

In order to explore a possible interaction between learning phase and word type, we conducted a full factorial analysis with SPM5. Two factors were included in this

analysis, each of which had two levels: learning phase (Early phase, Consolidation phase) and word type (Cognate, Non-Cognate). Finally, a subtraction analysis was used to examine the impact of word type at either learning phase with the contrasts (Cognate vs. Non-cognate)_{T1} and (Non-Cognate vs. Cognate)_{T1}, as well as (Cognate vs. Non-Cognate)_{T2}, and (Non-Cognate vs. Cognate)_{T2}. Significant activated clusters ($p < 0.005$) were considered only if they were larger than 10 voxels ($k > 10$).

To explore brain regions involved in successful naming as a function of word type, correlations between the BOLD signal and correct naming were calculated. Given that almost all participants achieved a 100% success rate at T2, and thus variance in performance was very small, these correlations were performed with T1 results only. Thus, correlations between naming performance (accuracy) at the early learning phase, and its HRF signal amplitude with the contrast (Naming_{T1}–Baba_{T1}) were gathered independently, for both cognates and non-cognates. Further, signals from cluster maxima were extracted and non-parametric correlation analyses (Spearman rank, $p < 0.01$, SPSS® v.14.0) were computed between signal values and performance, to obtain a more conservative estimation of these effects. Only the results of these “second-pass” correlation analyses are reported.

In order to identify when r -values were significantly different for cognates and non-cognates, the correlation coefficients were statistically compared by performing a Fisher r -to- z transformation (Hinkle et al., 1988). These analyses were based on functionally defined regions of interest (ROIs), based on the correlated areas with both word types. ROIs included all areas positively correlated with correct naming, with both cognates and non-cognates, at the threshold of $p < 0.005$ uncorrected, with a minimum extent of 10 voxels. Specifically, two ROIs were created based on correlational analysis with cognates and six with non-cognates. In order to extract ROI data from each individual in the correlational analysis, the contrast values were extracted from each participant using the MarsBar (<http://marsbar.sourceforge.net>) region of interest toolbox for SPM (Brett et al., 2002). The ROI analyses were calculated over the contrast values averaged over all voxels of the ROI for each participant. Using contrast values instead of values for percent signal change has the advantage that it is comparable to the Z score reported in the whole-brain analysis tables. For each ROI, non-parametric correlations (Spearman rank, $p < 0.05$, SPSS® v17.0) were calculated between the contrast values and correct naming, for both cognates and non-cognates. The Spearman coefficients were treated as though they were Pearson coefficients, and used in the standard Fisher r -to- z transformation because this is the most robust comparison (Myers and Sirois, 2006). Thus, one-tailed correlation comparison

statistics were calculated with the online program FZT Computator to explore the significance of the magnitude of correlations of interest.

Active brain areas were labeled with the SPM2 extension MNI Space Utility (MSU) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#MSU>). Results were double-checked manually: coordinates from the MNI coordinate space were converted to the Talairach space (<http://www.bioimagesuite.org/Mni2Tal/index.html>) using the Talairach Atlas (Talairach and Tournoux, 1988). This was done to achieve a more accurate spatial localization of the significant clusters identified (Della Nave et al., 2008) and also to determine the anatomical localization of the SPM data using a non-linear function, as described on the CBU Imaging website (<http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispace.html>) (Sundström et al., 2005). The MSU extension first converts the MNI coordinates given by SPM to Talairach coordinates using a non-linear transformation (Brett et al., 2002) and then identifies each voxel by the anatomical labels presented in the Talairach Daemon database (Lancaster et al., 2000).

Results

Behavioral results

Performance on French naming was error-free across subjects. The following

section presents the behavioral results for the Spanish naming task, at both learning phases (early learning and consolidation phase), and with both word types (cognates and non-cognates).

In the early learning phase, the mean accuracy score was 28.2 ± 4.9 (70.5%) for cognates, and 21.6 ± 6.5 (54%) for non-cognates. In the consolidation phase, mean accuracy was 39.4 ± 1.3 (98.5%) for cognates, and 39.5 ± 1.3 (98.75%) for non-cognates. Thus, accuracy with cognates and non-cognates differed significantly only in the early learning phase $t(9) = 3.34$; $p < 0.009$, but not at the consolidation phase $t(9) = -.22$, $p < 0.83$ (see Fig. 2). Accordingly, the within-subjects ANOVA showed a main effect of learning phase [$F(71,9) = 91.72$, $p < 0.00001$], and a main effect of word type [$F(71,9) = 7.91$, $p < 0.02$]; thus, higher accuracy scores were obtained during the consolidation phase, and with cognates. The interaction between learning phase and word type yielded significant results in terms of accuracy [$F(1,9) = 15.65$, $p < 0.003$]. Post hoc analyses revealed better accuracy scores when naming cognates, in comparison to non-cognates, only in the early learning phase ($t = 3.35$, $p < 0.009$), (see Fig. 2).

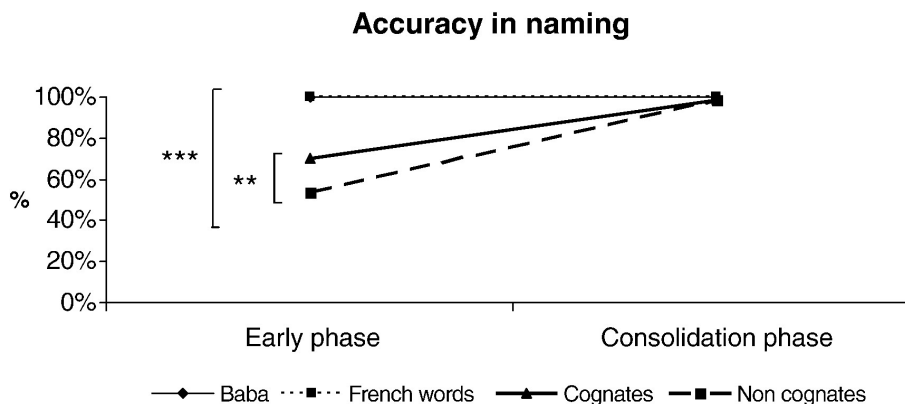


Figure 2 : Mean accuracy (in %) in Spanish word naming, as a function of word type (Baba, French words, Cognates, Non-cognates) and learning phase (Early phase, Consolidation phase).

Errors were observed only in the early learning phase; during the consolidation phase, the success rate was nearly 100% for both word types. In the early learning phase, most errors were non-responses and phonological errors, followed by lexical errors [$F(2,18) = 26.7, p < 0.0001$] (see Fig. 3). Errors were also more frequent with non-cognates, as compared with cognates [$F(1,9) = 11.3, p < 0.008$], (see Fig. 3). The “error type” × “word type” interaction was significant [$F(1,11.9) = 8.81, p < 0.002$]. Post hoc analyses showed that non-responses were more frequent with non-cognates than with cognates (see Fig. 3).

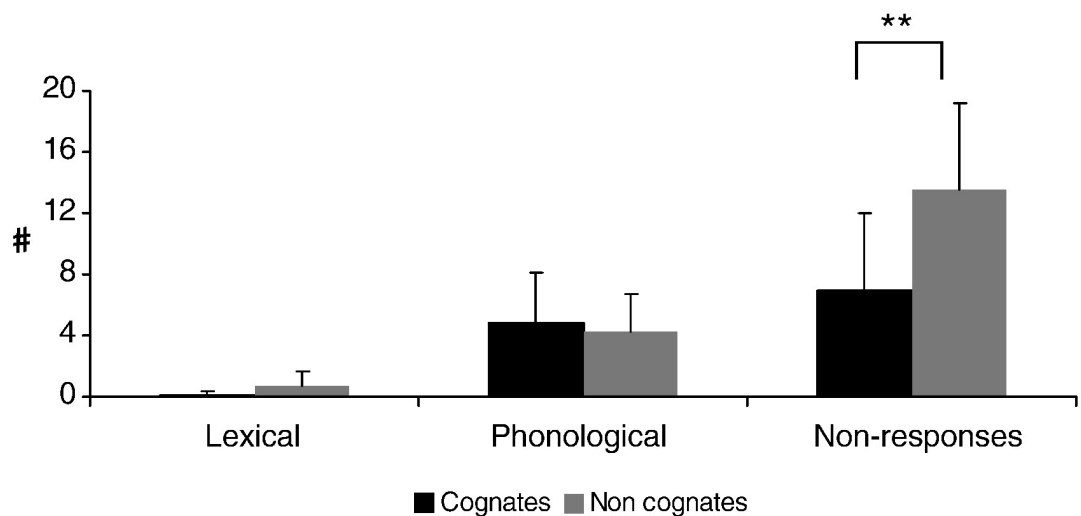


Figure 3 : Mean number of errors in naming Spanish words at the early learning phase as a function of error type (lexical, phonological, non-responses), and word type (Cognates, Non-cognates).

Mean RTs for French naming did not differ significantly across learning phases (early phase = 1286 ms; consolidation phase = 1019 ms); $t(9) = 1.39$, $p < 0.20$. Furthermore, RTs for “baba” items and French naming did not differ significantly either (“baba” = 1013 ± 64 ms; French naming = 1152 ± 99 ms, $p > 0.9$), and nor did “baba” naming across learning phases (“baba,” early phase = 1092 ± 97 ms, “baba,” consolidation phase = 935 ± 51 ms, $p > 0.9$ and $p > 0.3$, respectively; see Fig. 4). Mean RTs in the early learning phase were longer than in the consolidation phase [$F(1, 9) = 32.7$, $p < 0.00001$] (see Fig. 3). Regarding word type, cognates were named faster than non-cognates [$F(1, 9) = 11.64$, $p < 0.005$]. However, the

interaction between the two factors (word type and learning phase) did not reach significance in terms of RTs [$F(1,9) = .71, p > 0.42$].

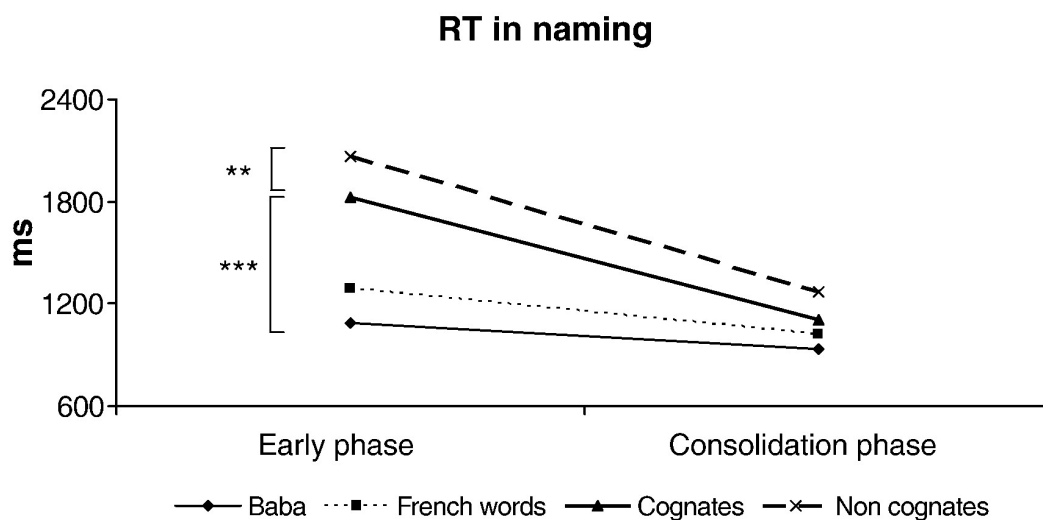


Figure 4 : Mean response times (in milliseconds) in Spanish word naming as a function of word type (Cognates-Non cognates), and learning phase (Early phase, Consolidation phase).

fMRI results: learning phase effect

The results of the contrasts involving cognate and non-cognate naming, minus the control condition (“baba”), at each training phase (i.e., cognate vs. “baba” and non-cognate vs. “baba” at T1 and at T2) are presented in [Table 2] and [Table 3].

Table 2 : Significant activated areas after the early learning phase with cognates and non cognates ($k > 10$, $p < 0.00001$).

	x	y	z	cluster	Z	x	y	z	cluster	Z
	Left Hemisphere					Right Hemisphere				
C1 vs. Baba										
Occipito-temporal cortex (37)	-46	-58	-8	150	5.15					
Pars triangularis of IFG (45)	-34	28	16	501	5.34					
Pars opercularis of IFG (44)	-50	8	22	402	5.02					
Middle frontal cortex (46)	-38	40	22	501	4.94					
Motor cortex (6)	-26	-8	58	38	4.45					
Anterior cingulate cortex (24/32)	-8	14	44	59	4.59					
Inferior parietal cortex (40)	-28	-54	40	24	4.51					
NC1 vs. Baba										
Occipito-temporal cortex (37)	-52	-68	-8	244	5.27					
Cuneus (18)	-10	-74	18	83	4.53					
Inferior frontal gyrus (47/45/46/44)	-30	36	0	1511	5.75					
Ventrolateral prefrontal cortex (47)/insula						34	26	-6	618	4.48
Anterior cingulate cortex (24/32)	-20	0	50	283	5.49	10	16	44	148	4.62
Inferior parietal cortex (40)	-24	-68	42	347	5.12					
Superior parietal cortex (7)	-20	-64	48	347	5.17					

Table 3 : Significant activated areas after the consolidation phase with cognates and non cognates ($k > 10$, $p < 0.00001$).

	x	y	z	cluster	Z	x	y	z	cluster	Z
	Left hemisphere					Right hemisphere				
C2 vs Baba										
Occipito-temporal cortex (37)	-50	-74	0	318	4.77	46	-62	0	31	4.47
Precentral gyrus (6)	-48	-2	28	299	5.11					
SMA (6)	-8	6	66	21	4.47					
Anterior cingulate gyrus (24/32)	-14	24	30	216	5.68	12	0	34	28	4.53
Supramarginal cortex (40)	-40	-30	46	28	5.44					
Brain stem/cerebellum	-46	-64	-28	195	4.63	24	-34	-30	1278	5.27
NC2 vs. Baba										
Occipito-temporal cortex (37)	-50	-70	8	668	5.06	46	-66	2	97	4.66
Inferior frontal gyrus (44)/ Anterior insula	-34	6	18	764	5.39					
Middle frontal gyrus (46)	-26	42	8	131	5.20					
Anterior cingulate gyrus (24/32)	-12	28	30	2666	5.88					
Supramarginal cortex (40)	-42	-30	44	77	4.65					
Precuneus (7)	-20	-58	62	40	4.69					
Putamen						20	-28	8	30	5.21
Cerebellum						6	-52	2	192	4.81
Pons						12	-44	-30	1111	5.27

To examine the neural substrates sustaining lexical learning as a function of learning phase, regardless of word type, the following contrasts were performed: [(Spanish Naming vs. Baba)_{T1} vs. (Spanish Naming vs. Baba)_{T2}], [(Spanish Naming vs. Baba)_{T2} vs. (Spanish Naming vs. Baba)_{T1}]. Both contrasts were masked (explicit masking) by the corresponding French naming contrast, with the aim of partialing out test–retest effects. Activation maps corresponding to the contrast [(Spanish Naming vs. Baba)_{T1} vs. (Spanish Naming vs. Baba)_{T2}] masked by [(French Naming vs. Baba)_{T2} vs. (French Naming vs. Baba)_{T1}] included clusters in the left inferior frontal gyrus (BA 45), the left middle frontal gyrus (BA 46), the left dorsolateral frontal gyrus (BA 9), the anterior cingulate cortex (BA 32), and the right ventrolateral prefrontal cortex (BA 47) (see Table 4). Furthermore, the contrast [(Spanish Naming vs. Baba)_{T2} vs. (Spanish Naming vs. Baba)_{T1}], masked by [(French Naming vs. Baba)_{T2} vs. (French Naming vs. Baba)_{T1}] included clusters in the left premotor cortex (BAs 44/6) and right supplementary motor area (SMA) (BA 6), as well as the right cerebellum and the left pons (see Table 4).

Table 4 : Effect of learning phase: contrast [(Spanish Naming_{T1}–Baba_{T1}) vs. (Spanish Naming_{T2}–Baba_{T2})] masked by [(French Naming_{T1}–Baba_{T1}) vs. (French Naming_{T2}–Baba_{T2})].

	x	y	z	cluster	Z	x	y	z	cluster	Z
	Left hemisphere					Right hemisphere				
T1 vs. T2										
Ventrolateral prefrontal cortex (47)						30	40	-6	54	3.19
Insula/Inferior frontal gyrus (45)	-32	34	0	65	2.83					
Middle frontal gyrus (46)	-40	30	28	21	2.98					
Dorsolateral frontal gyrus (9)	-42	16	34	14	2.86					
Anterior cingulate gyrus (32)	-14	32	28	47	3.09					
T2 vs. T1										
Left premotor cortex (44/6)	-52	-4	24	48	2.84					
Right SMA						18	-18	76	180	3.53
Cerebellum						8	-40	-28	31	2.83
Pons	-30	-20	10	24	2.77					

fMRI results: word difficulty effect at each learning phase

The full factorial analysis failed to reach significance, even at a threshold of $p < 0.005$. With regard to cognates, significant results were obtained only with the contrast (Cognate_{T2} vs. Non-Cognate_{T2}), and included the right cuneus (BA 18).

With non-cognates, significant activations were observed at both the early learning phase (Non-Cognate_{T1} vs. Cognate_{T1}), which included the left anterior cingulate cortex (BA 24/32), the inferior temporal lobe bilaterally (BAs 38, 21, 20), and the left cerebellum (Table 5, Fig. 5), and in the consolidation phase (Non-Cognate_{T2} vs. Cognate_{T2}), which included the right inferior frontal gyrus (BA 45) the right superior frontal gyrus (BA 10), the ACC bilaterally (BA 24), the parietal gyrus (supramarginal gyrus) bilaterally (BA 40), as well as the middle occipital cortex (BA 18/31), the left occipito-temporal cortex (BA 37), the right inferior temporal gyrus (BA 20), the right precentral gyrus (BA 6), the SMA bilaterally, the right hippocampus, and the right putamen (Table 5, Fig. 6).

Fisher *r*-to-*z* transformations were calculated to standardize the correlation coefficients, and to compare differences in correlations between correct naming as a function of word type and HRF signal. With cognates, there was a reliable difference between the correlations of the two word types in the inferior frontal gyrus (BA 44) ($z = 2,02, p < 0.05$) (see Table 6 and Fig. 7), whereas the correlation with the middle frontal gyrus (46) did not reach significance. Two areas correlated with correct naming of non-cognates also showed a significant difference: the anterior and medial left fusiform gyrus (BA 37) ($z = 1,77, p < 0.05$), and the right posterior cingulate cortex (BA 31) ($z = 1,67, p < 0.05$) (see Table 6 and Fig. 7).

Table 5. Effect of word difficulty at each learning phase.

	x	y	z	cluster	Z	x	y	z	cluster	Z
	Left hemisphere					Right hemisphere				
C1 vs. NC1										
NC1 vs. C1										
Anterior temporal gyrus (38)	-46	0	-34	11	2.77	40	6	-40	37	2.91
Inferior temporal gyrus (20)						50	-24	-20	67	2.80
Anterior cingulate cortex (24)	-18	2	42	43	2.89					
Cerebellum	-10	-52	-50	85	3.02					
C2 vs. NC2										
Cuneus (18)						26	-102	4	45	2.88
NC2 vs. C2										
Middle occipital cortex (18/31)	-32	-70	18	71	2.94					
Occipito-temporal cortex (37)	-48	-60	4	50	2.80					
Inferior temporal gyrus (20)						40	-26	-18	257	3.56
Anterior cingulate cortex (32)	-16	12	36	353	3.41	10	-6	30	788	3.93
Inferior frontal gyrus (45)						46	22	14	104	3.51
Superior frontal gyrus (10)						24	48	26	788	3.27
Precentral gyrus (6)						34	4	36	82	4.36
SMA (6)	-18	10	62	33	2.98	26	-8	62	43	2.85
Supramarginal gyrus (40)	-24	-34	44	686	3.26	38	-48	52	1809	3.57
Putamen						30	10	8	163	3.27
Hippocampus						16	-10	-16	13	3.10

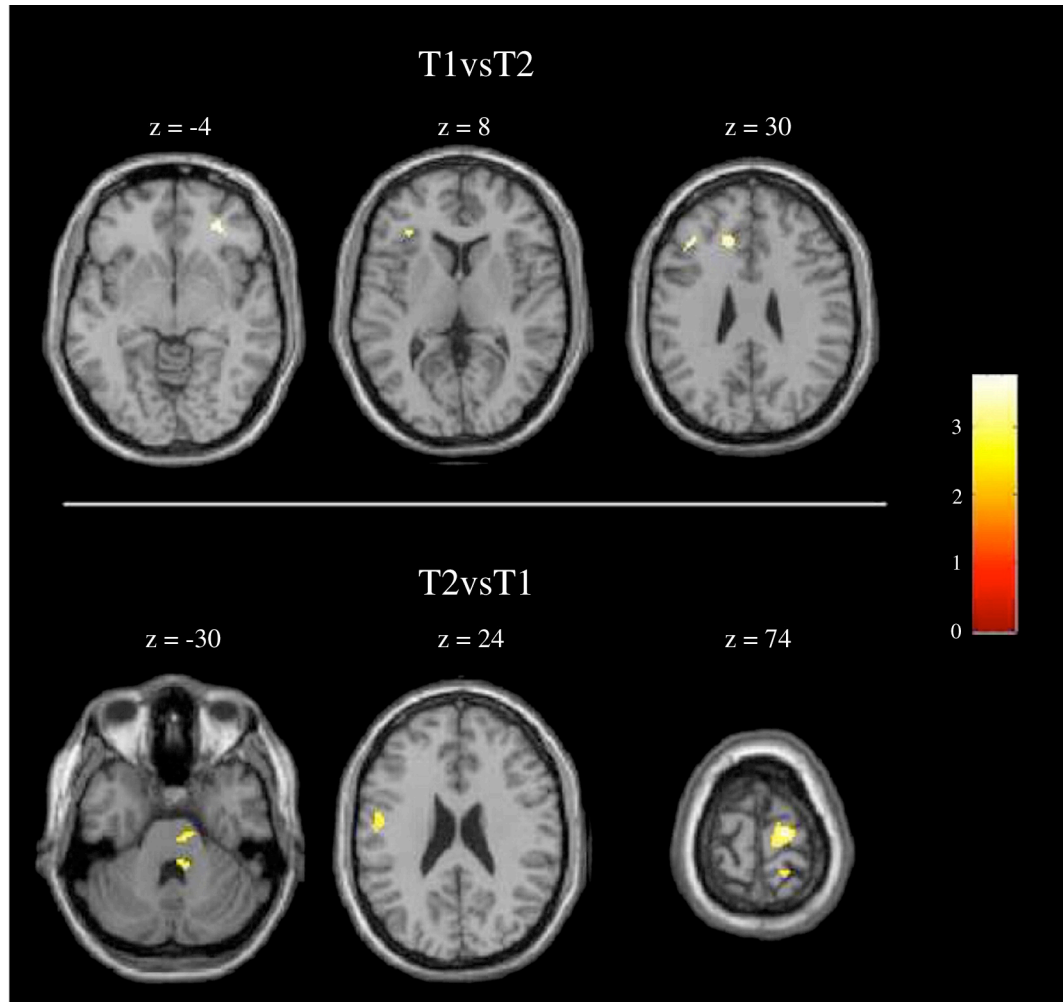


Figure 5 : Significant BOLD signal increase related to the learning phase. $p < 0.005$, $k > 10$. T1 vs. T2 comparison (upper panel) revealed significant increased activation in the right VLPFC (BA 47), the left and middle IFG (BAs 45 and 46), the left DLPFC (BA 9), and ACC (BA 32). T2 vs. T1 comparison (lower panel) revealed significant increased activity in the left premotor cortex (BA 44/6), the right SMA and the right cerebellum. Statistical parametric maps overlaid onto the average T1-weighted anatomy of all subjects ($n = 10$). See Table 4 for abbreviations.

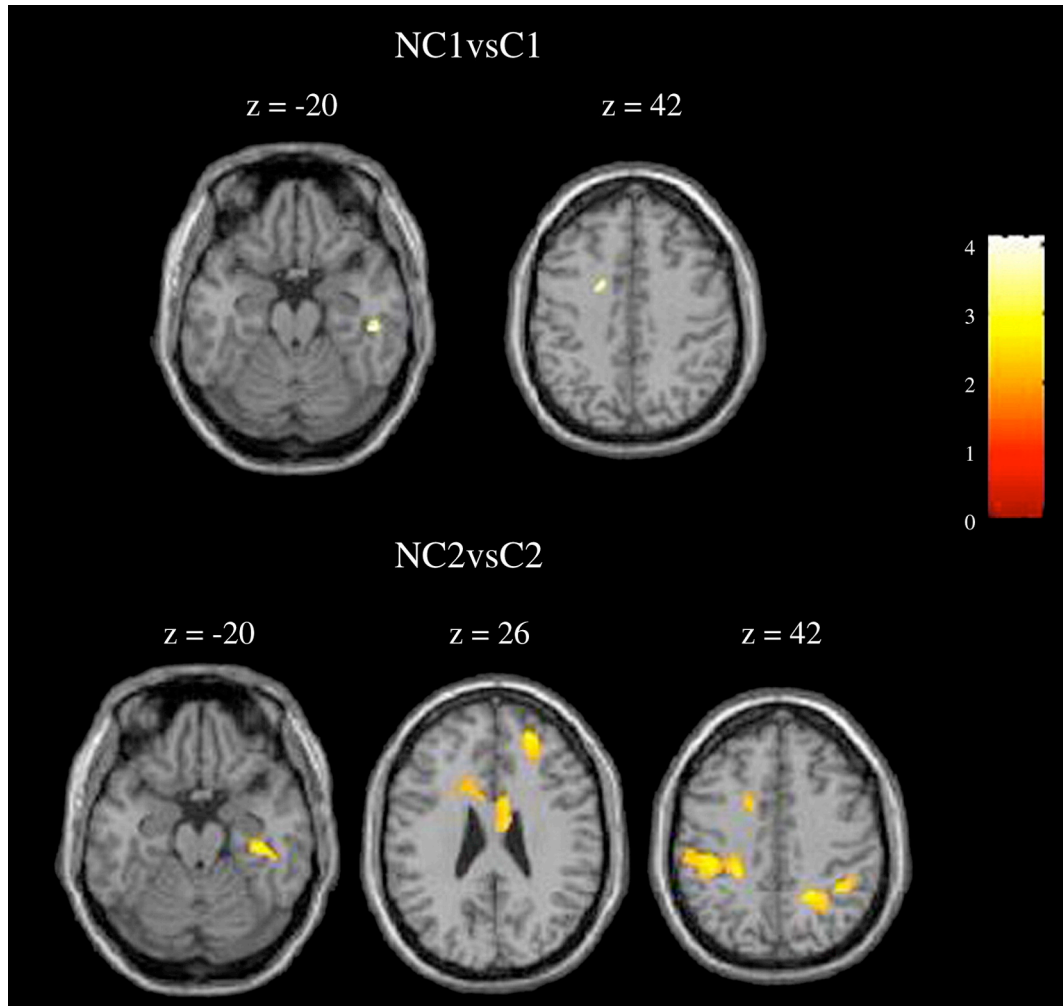


Figure 6 : Significant BOLD signal increases with non-cognates vs. cognates at either learning phase; $p < 0.005$, $k > 10$. Non-cognate vs. cognate comparisons at T1 (upper panel): increased activity in the ATG (BA 38), the right ITG (BA 20), the left ACC (BA 24). Non-cognate vs. cognate comparisons at T2: significant increased activity in the left occipito-temporal cortex (BA 37), the right ITG (BA 20), the ACC bilaterally (BA 32), the right superior and the IFG (BAs 45 and 10), the right precentral gyrus (BA 6), the SMA bilaterally (BA 6), the supramarginal gyrus (BA 40) bilaterally, and the right putamen. Statistical parametric maps overlaid onto the average T1-weighted anatomy of all subjects ($n = 10$). See Table 5 for abbreviations.

Table 6 : Significant activated areas for the positive correlation between naming and cerebral blood flow at T1 for both cognates and non-cognates ($k > 10$, $p < 0.005$).

	x	y	z	clusters	Z	x	y	z	clusters	Z
Left Hemisphere						Right Hemisphere				
Cognate										
Inferior frontal gyrus (44)	-54	12	14	44	2.91					
Middle frontal gyrus (46)	-48	36	26	13	2.88					
Non-cognate										
Posterior cingulate cortex (31)						20	-62	26	196	3.36
Anterior temporal cortex (38)	-36	10	-32	31	4.26					
Fusiform gyrus (37)	-22	-52	-8	73	2.95	20	-42	-10	530	3.82
Middle temporal cortex (22)						38	-26	18	32	2.89
Precuneus (7)	-14	-80	54	22	2.90					

Discussion

The purpose of this study was to provide a longitudinal perspective on brain activation changes associated with second-language lexical learning, as a function of both word type and level of proficiency. Participants learned cognates and non-cognates and were followed up at two points during the learning process with an overt naming task performed during fMRI scanning. Brain activation maps for both learning phases and both word types were obtained; all contrasts were masked

(explicit masking) with the corresponding French naming contrast to rule out test–retest effects.

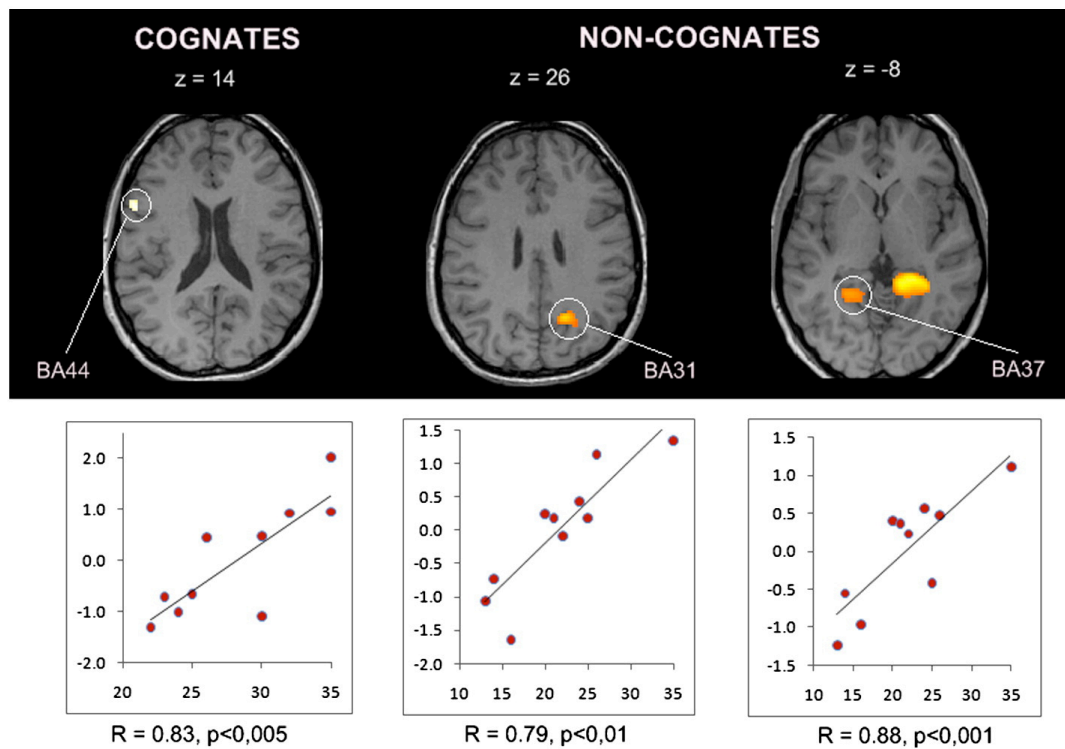


Figure 7 : Positive correlations between BOLD signal intensity and correct naming for cognates and non-cognates. $p < 0.005, k > 10$. Circled see significant activation in Broca's area (BA 44) during successful cognate naming (left panel). Activations in the posterior cingulate cortex (BA 31, middle panel), and the anterior-medial left fusiform gyrus (BA 37, right panel) were evident during successful non-cognate naming. Scatter plots depict the correlation between the average percent signal change and accuracy during cognate naming (left plot) and non-cognate naming (middle and right plots). Each dot represents data from one subject. The x-axis represents the accuracy rate. The y-axis represents the signal intensity. Only regions showing significant results after the Fisher's r to Z transform are represented.

Regarding behavioral results, both cognate and non-cognate naming improved significantly across learning phases, attaining almost 100% success at the consolidation phase. In the early learning phase, cognates were processed faster and more accurately than non-cognates, as expected; performance with non-cognates was less efficient but still above chance. Moreover, lexical retrieval of both cognates and non-cognates became faster at the consolidation phase, as indicated by faster RTs for both word types. However, better accuracy scores with cognates were observed only during the early learning phase. In other words, it seems that phonological similarity between mother tongue items and L2 words contributes to faster word retrieval, particularly with newly learned words. This is in line with previous studies that showed a cognate effect with less fluent bilinguals (Kroll et al., 2002). Mirroring previous findings (De Bleser et al., 2003), non-cognates generated more errors (mostly omissions or non-responses) than cognates. According to De Bleser et al., (2003), finding an appropriate L2 entry with non-cognates is problematic, and so omissions and delayed responses are frequently observed.

Many authors argue that the cognate advantage for RTs is related to the processing particularities of cognates (i.e., phonological and semantic overlap; see Francis, 1999, for a review; [Gerard and Scarborough, 1989], [Costa et al., 2000],

[Dijkstra et al., 1999] and [Schelletter, 2002]). Moreover, this effect has been shown to interact with proficiency level rather than with task difficulty ([De Bleser et al., 2003] and [de Groot and Poot, 1997]). Hence, task difficulty has been defined as the overall difficulty of the experimental task, which relates to the differential demands across tasks ([Chee et al., 2003a] and [Chee et al., 2003b]) and the encoding conditions of the experimental stimuli (Demb et al., 1995), both of which may lead to differences in performance (i.e., RTs) and activation patterns (Demb et al., 1995). In the present study, task demands were not altered across conditions (i.e., the task was overt picture naming with both word types and at both learning phases), and stimulus delivery and task instructions were kept constant. Hence, we induced minimal external sources of variability that could account for activation changes. Furthermore, given the rich literature showing that an RT advantage with cognates is related to phonological and semantic overlaps, as mentioned above, we are inclined to think that the RT advantage with cognates is related not to task difficulty but to the expression of the cognate effect (Costa et al., 2000). Also, both cognates and non-cognates benefited equally from training in terms of RTs, so any putative effect of task difficulty should have affected both word types in the same way (see Fig. 4). Hence, even assuming that cognates are more difficult to process than non-cognates, this difficulty is likely to be related to word-processing properties, as the task demands are kept constant. Finally, these differences are

not likely to result from a task effect; overt naming tasks are considered to involve minimal practice effects that could account for differences in activation patterns (cf. [Manoach et al., 2001] and [McGonigle et al., 2000]), and are suitable for longitudinal studies (Meltzer et al., 2009).

Learning phase effect: neuroimaging results

Over the course of the learning process, changes in the neural substrates of lexical retrieval were observed. Specifically, the early learning phase was characterized by significant activation in the left anterior cingulate cortex (ACC, BA 32), the right ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC, BA 47), the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC, BA 9), the left middle frontal gyrus (BAs 46, 9) and Broca's area. Previous research has underscored the role of the ACC, the VLPFC, and the DLPFC network in both cognitive control and the orienting of attention. More specifically, the ACC is considered to play a role in response competition, as it triggers the engagement of cognitive control mechanisms (Kuhl and Rivera-Gaxiola, 2008). Moreover, these operations are thought to be further supported by the VLPFC ([Botvinick et al., 2004] and [Kerns et al., 2004]), particularly with regard to the suppression of irrelevant stimuli (Aron and Poldrack, 2005) and the stimulus-driven orienting of attention (Corbetta and Shulman, 2002). Specifically regarding language processing, activity in the DLPC has also been related to a

“generic executive control mechanism,” involved in interference control during language production (Rodriguez-Fornells et al., 2006), phonological processing (Gabrieli et al., 1998) and lexical retrieval (De Bleser et al., 2003). Thus, in line with previous research ([Aron and Poldrack, 2005], [Corbetta and Shulman, 2002] and [Kerns et al., 2004]), the activation pattern observed at the early learning phase suggests that the early phase of L2 lexical learning is characterized by attentional control processes related to dealing with the conflict generated by competing L1 and L2 language representations. Psycholinguistic research shows that, at a low L2 proficiency level, the stronger (L1) non-response lexical items need to be inhibited more strongly ([Costa and Santesteban, 2004], [Green, 1986] and [Green, 1998]). Hence, in line with the psycholinguistic and neuroimaging literature cited here, the activation pattern observed at the early learning phase may suggest a high degree of competition between strongly represented L1 lexical items and weakly represented L2 equivalents. Another piece of evidence supporting the role of the ACC, VLPFC, and DLPFC network during the early learning phase is that none of these activations was present at the consolidation phase, when participants had mastered the lexical retrieval of L2 words.

The early phase of lexical learning was also characterized by a significant activation in the left middle frontal gyrus and Broca's area, which have been related

to the processing of phonological combinations (Indefrey and Levelt, 2004). Moreover, according to Perani et al. (1998), the recruitment of Broca's area during L2 naming may reflect the processing of newly learned phonological combinations. In the context of the present study, and in line with Perani et al.'s claim, the significant activation of the left middle frontal gyrus and Broca's area observed at the early phase of lexical learning suggests that the naming of newly learned words engages phonological processing.

In summary, the activation of the ACC, the DLPFC and the VLPFC network observed at the early learning phase may reflect the inhibition of the stronger, non-target lexical items in L1 when recently learned L2 equivalents are named, as well as the competition between two active languages for lexical selection, and the cognitive control operations required for the processing of the weaker language (Abutalebi et al., 2007). Hence, as proposed by Abutalebi and Green (2007), it is possible that these components exert a mutual influence, depending on the success of lexical retrieval. Finally, the activation of Broca's area when L2 items are named suggests that newly learned phonological combinations are being processed. Thus, these results are in line with previous literature, inasmuch as low L2 proficiency is characterized by the significant activation of areas involved in

lexical selection processes, as well as those subserving cognitive control (Kim et al., 1997).

In the consolidation phase, significant activations were observed in the left premotor cortex (BA 44/6), the right SMA (more specifically, the SMA proper, referring to the posterior part of the SMA; see Alario et al., 2006), and the medial right cerebellum. Significant activation in the left premotor cortex and the SMA proper has been found to be related to articulatory planning and motor speech execution ([Indefrey and Levelt, 2004], [Klein et al., 1994] and [Meschyan and Hernandez, 2006]). Significant activations in the cerebellum have been related to articulatory processing during simultaneous L1 and L2 activation (Price et al., 1999). Previous work has shown that successful L2 lexical retrieval may still demand effortful motor planning operations, even when lexical learning is fully consolidated (Raboyeau et al., 2004). Thus, the activation pattern observed at the consolidation phase may suggest that, even when L2 words are named speedily and without errors, motor planning and articulatory processing of these words may still remain less automatic and more effortful than that of L1 words.

Word type effect: neuroimaging results

The neuroimaging data showed different activation patterns with cognates and

non-cognates at the two learning phases. Specifically, in the early learning phase, only non-cognates yielded significant activations, as no area became more active with cognates than with non-cognates. This suggests that cognates are less demanding than non-cognates, in terms of the cognitive processes involved. This matches the behavioral results, which showed a cognate effect at the early learning phase, as indicated by the higher response accuracy in comparison to non-cognates. In addition, the correlation analyses between brain activity and performance with cognates at T1 showed that the more accurate the performance, the greater the activity in Broca's area. The positive correlation between cognate processing and activation in Broca's area (after the results of the Fisher *r*-to-*z* transformation) points to the role of phonological processing in successful cognate retrieval; furthermore, activity in Broca's area was inversely and non-significantly correlated with activity in brain areas specifically associated with the successful retrieval of non-cognates. As discussed, the role of Broca's area in the processing of newly learned phonological sequences has already been reported (Perani et al., 1998). Thus, the correlation between performance with cognates and the activation in Broca's area observed in the early learning phase suggests that successful retrieval of newly learned cognates may rely upon phonological processing. Further, as suggested by behavioral studies ([de Groot and Keijzer, 2000], [Kroll et al., 2002] and [Lotto and de Groot, 1998]), it is possible that cognate naming

entails the co-activation of L1 equivalents.

Regarding non-cognate processing at the early learning phase, the neuroimaging data revealed significant activations in the left ACC, the inferior and anterior temporal cortex bilaterally, and the left medial cerebellum (see Table 5). Significant activation in the ACC has been reported in tasks that make high attentional demands ([Barch et al., 2000] and [Milham and Banich, 2005]). Since the activation of the ACC may indicate interference control between competing responses (Botvinick et al., 2004), its significant activation during non-cognate naming could reflect the implementation of interference control operations when facing lexical items with a low degree of phonological overlap and/or a need for translation (Price et al., 1999). In addition, and in line with previous evidence (Rogers et al., 2006), the significant activations observed in the inferior and anterior temporal cortices during non-cognate naming may suggest that semantic processing occurs during non-cognate retrieval, a finding that has been associated with the lack of phonological overlap with non-cognates (Rogers et al., 2006).

Accurate performance with non-cognates was also positively correlated with significant activation in the anterior and medial left fusiform gyrus and the right posterior cingulate cortex. Activity in the left fusiform gyrus has been related to

meaning representation for concrete objects and explicit generation of visual images to facilitate lexical retrieval (Wheatley et al., 2005). Interestingly, participants reported using visual images as a self-generated cues to retrieve non-cognates. For example, one participant reported that to remember the Spanish non-cognate word “falda” (“jupe” in French, “skirt” in English), he made an association between “falda” and “Mafalda” (a well-known cartoon character representing a young girl who always wears a skirt). Although the role of the left anterior-medial fusiform gyrus in semantic processing is controversial, in a systematic review of 120 neuroimaging studies on semantic processing, Binder et al. (2009) included the left medial fusiform gyrus among the seven areas that are reliably activated during semantic processing. Furthermore, the role of the left fusiform gyrus in semantic processing has also been argued for on the basis of lesion studies with patients showing severe semantic processing deficits following damage to the fusiform gyrus ([Kapur et al., 1994], [Lambon Ralph et al., 2007], [Noppeney et al., 2007] and [Warrington and Shallice, 1984]). Also, Breitenstein et al. (2005) reported a significant activation in the left fusiform gyrus associated with the emergence of semantic links coupled with an increase in L2 proficiency. However, it is important to point out that the activity in the left anterior-medial fusiform gyrus reported here is not likely to correspond to word form processing, as the processing of word forms has been associated with a more posterior activity in

the fusiform gyrus, more precisely, on its lateral surface (around the occipito-temporal sulcus), ([Price, 1998], [Cohen et al., 2000] and [Dehaene et al., 2002]). Finally, the massive cortical afferent pathways between the fusiform gyrus and the hippocampal formation via parahippocampal and entorhinal cortices ([Insausti et al., 1987], [Suzuki and Amaral, 1994] and [Van Hoesen, 1982]) have been shown to link the semantic and episodic memory encoding networks (Levy et al., 2004). Backing up this evidence, we interpret the significant activation of the left anterior and medial fusiform gyrus with non-cognates as being related to their semantic properties. This claim is further supported by the considerable activation of the anterior temporal gyrus during successful non-cognate retrieval, although the results of the Fisher *r*-to-*z* transformation failed to reach significance. On the other hand, the positive and specific correlation of activity in the right posterior cingulate cortex with successful non-cognate retrieval (after the results of the Fisher *r*-to-*z* transformation) may be related to several aspects. First, activation in this area may reflect the effortful episodic retrieval of imageable words ([Düzel et al., 1999] and [Fletcher et al., 1996]). However, it could also reflect the detection of conditions under which errors are likely to occur (Carter et al., 1998). Consistent with this interpretation, errors (non-responses) were made more frequently with non-cognates in the present study. Taken together, these results suggest that, during the early learning phase, successful retrieval of cognates may be related to

phonological processing, whereas successful non-cognate retrieval may be related to brain regions that become active not only when detecting the possibility of an error, but also when retrieving semantic features and lexical forms. In summary, as indicated by previous studies ([Breitenstein et al., 2005] and [Gronholm et al., 2005]), the activation and correlation data with non-cognates may suggest that the early stages of non-cognate lexical retrieval may rely upon semantic processing.

At the consolidation phase, cognates significantly activated the right cuneus. Previous work showed that low L2 proficiency is associated with the deactivation of the right cuneus (Chee et al., 2004). For non-cognates, the recruitment of the ACC and the inferior temporal cortex was still observed during the consolidation phase, which suggests that, despite the equivalent accuracy between cognates and non-cognates, non-cognate processing may continue to demand controlled attention and engage semantic processing. Non-cognate naming also activated the supramarginal gyrus bilaterally and the right superior frontal gyrus (BA 10). Previous evidence has shown that the supramarginal gyrus plays a role in establishing meaning-sound associations (Lee et al., 2007). Furthermore, significant activation in the superior frontal gyrus (BA 10) has been related to both monitoring and verification processes (Cabeza et al., 2003). Thus, the activation pattern with non-cognates at the consolidation phase suggests that, despite a high

level of proficiency, non-cognates still require additional cognitive control operations, as compared with cognates. It is thus likely that non-cognate naming entails monitoring of sound-meaning associations, given the lack of overlap between non-cognate L1 and L2 phonological sequences. Moreover, the larger activation pattern with non-cognates at the consolidation phase as compared to the early learning phase may seem contradictory, given the high degree of accuracy attained. However, as suggested by their advantage in both accuracy and response times, cognates may have reached a floor effect (both the error rates and the response times for these items closely approached those for French naming, see Fig. 4); this could have resulted in less brain active areas with cognates, and thus in larger activation maps with non-cognates, due to the subtraction analysis.

Conclusion

The results of this longitudinal study suggest that the early phase of L2 lexical learning is characterized by executive control, which results from the need for lexical selection in a context in which L1 and L2 are in competition. Such requirements seem to affect both cognates and non-cognates. Consolidation of L2 word retrieval, as reflected by higher speed and accuracy, is coupled with less attentional and control processing demands, which give way to motor-planning and articulatory processes. With regard to the impact of word type on the neural

substrates of lexical learning, it is possible that the recruitment of brain areas involved in phonological processing observed with cognates at the early learning phase could be related to the phonological proximity of L1 and L2 items; thus, phonological similarity might favor the adaptation of known phonological sequences to the retrieval of new words. With non-cognates, even when high proficiency has been attained, activity in brain areas involved in cognitive control operations is still observed.

To conclude, in line with previous studies ([Abutalebi et al., 2008], [Aron and Poldrack, 2005], [Botvinick et al., 2004], [Costa and Santesteban, 2004], [Green, 1986], [Green, 1998], [Grosejan, 2001], [Hermans et al., 1999], [Kerns et al., 2004], [Kroll et al., 2006], [Kuhl and Rivera-Gaxiola, 2008] and [Lee and Williams, 2001]), the longitudinal picture of lexical learning provided by the present study suggests that the early phase of L2 lexical learning is characterized by the recruitment of brain structures related to attentional control. Low proficiency in L2 (early learning phase) has also been associated with the recruitment of larger neural networks, in comparison to those activated by highly proficient bilinguals. As shown by earlier studies, the activated networks reported in the present study included not only brain areas involved in lexical selection processes (Kim et al., 1997), but also those involved in cognitive control, such as the ACC and the middle frontal cortex

([Briellmann et al., 2004] and [Pillai et al., 2003]). However, although the activity in the ACC with non-cognates may be related to the detection and signaling of conflicts in information processing and, more specifically, to the development an error-likelihood signal (Carter et al., 1998), our imaging results do not permit us to reach such a conclusion. We also acknowledge that the fact that these structures are no longer significantly active after consolidation may merely suggest that the access to learned L2 words is more automatic during the consolidation phase. Further, in line with previous evidence ([Indefrey and Levelt, 2004] and [Perani et al., 1998]), we report that after consolidation, phonological processing and motor-planning operations are still required. However, it is important to point out that, since lexical errors with both word types were almost zero and phonological errors did not differ between word types, it cannot be claimed that there is a phonological versus semantic dissociation of cognates and non-cognates processing across learning phases. Only non-responses were more frequent with non-cognates than with cognates, a result that in isolation cannot point to differential cognitive processes when retrieving the two types of words. It is also important to note that the full factorial analysis with the imaging data did not reveal any dissociations between word type and learning phase. Nonetheless, the results of the correlational analysis suggested that differential strategies may take place, at least during the early learning phase. Specifically, activity in Broca's area, which is

implicated in phonological processing, was significantly and specifically correlated with successful cognate retrieval, whereas activity in the left anterior-medial fusiform and right posterior cingulate cortices, which have been shown to be involved in semantics and word retrieval, was specifically correlated with the successful retrieval of non-cognates. Thus, this functional and longitudinal study holds great promise for investigating the effects of both learning phase and word type in language training within clinical settings. However, these results must be replicated with a larger group of participants and further research should be carried out to ensure a lack of dissociation between phonological and semantic processes involved in the retrieval of cognates and non-cognates.

Acknowledgments

This study was made possible with the support of a FYSSSEN grant and an AFFDU grant to G. Raboyeau, a grant by Caixa de Balears “Sa Nostra” to D. Adrover-Roig, and an FRSQ grant to A. I. Ansaldo.

References

- J. Abutalebi and D.W. Green, Bilingual language production: the neurocognition of language representation and control, *J. Neurol.* **20** (2007), pp. 242–275
- J. Abutalebi, S.F. Cappa and D. Perani, The bilingual brain as revealed by functional neuroimaging, *Lang. Cogn.* **4** (2001), pp. 179–190.
- J. Abutalebi, R. Keim, S.M Brambati, M. Tettamanti, S.F. Cappa, R. De Bleser and D. Perani, Late acquisition of literacy in a native language, *Hum. Brain Mapp.* **28** (2007), pp. 19–33.
- J. Abutalebi, J.M. Annoni, I. Zimine, A.J. Pegna, M.L. Seghier, H. Lee-Jahnke, F. Lazeyras, S.F. Cappa and A. Khateb, Language control and lexical competition in bilinguals: an event-related fMRI study, *Cereb. Cortex* **18** (7) (2008), pp. 1496–1505.
- F.X. Alario, H. Chainay, S. Lehericy and L. Cohen, The role of the supplementary motor area (SMA) in word production, *Brain Res.* **1076** (2006), pp. 129–143.
- A.R. Aron and R.A. Poldrack, The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder, *Biol. Psych.* **57** (2005), pp. 1285–1292.
- D.M. Barch, T.S. Braver, F.W. Sabb and D.C. Noll, Anterior cingulate and the monitoring of response conflict: evidence from an fMRI study of overt verb generation, *J. Cogn. Neurosci.* **12** (2000), pp. 298–309.

- J.R. Binder, R.H. Desai, W.W. Graves and L.L. Conant, Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies cerebr., *Cortex Adv.* **19** (2009), pp. 2767–2796.
- M.M. Botvinick, J.D. Cohen and C.S. Carter, Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update, *Trends Cogn. Sci.* **8** (2004), pp. 539–546.
- C. Breitenstein, A. Jansen, M. Deppe, A.F. Foerster, J. Sommer and T. Wolbers, Hippocampus activity differentiates good from poor learners of a novel lexicon, *NeuroImage* **25** (2005), pp. 958–968.
- M. Brett, J.L. Anton, R. Valabregue and J.B. Poline, Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM99, *NeuroImage* **16** (2002), p. S497.
- R.S. Briellmann, M.M. Saling, A.B. Connell, A.B. Waites, D.F. Abbott and G.D. Jackson, A high-field functional MRI study of quadri-lingual subjects, *Brain Lang.* **89** (2004), pp. 531–542.
- R. Cabeza, J.K. Locantore and N.D. Anderson, Lateralization of prefrontal activity during episodic memory retrieval: evidence for the production-monitoring hypothesis, *J. Cogn. Neurosci.* **15** (2003), pp. 249–259.
- A. Caramazza and J.R. Shelton, Domain-specific knowledge systems in the brain: the animate-inanimate distinction, *J. Cogn. Neurosci.* **10** (1998), pp. 1–34.

- C.S. Carter, T.S. Braver, D.M. Barch, M.M. Botvinick, D. Noll and J.D. Cohen, Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance, *Science* **280** (1998), pp. 747–749.
- M.W. Chee, N. Hon, H.L. Lee and C.S. Soon, Relative language proficiency modulates BOLD signal change when bilinguals perform semantic judgments, *NeuroImage* **13** (2001), pp. 1155–1163.
- M.W. Chee, H.L. Lee, C.S. Soon, C. Westphal and V. Venkatraman, Reproducibility of the word frequency effect: comparison of signal change and voxel counting, *NeuroImage* **18** (2003), pp. 468–482.
- M.W. Chee, C. Westphal, J. Goh, S. Graham and A.W. Song, Word frequency and subsequent memory effects studied using event-related fMRI, *NeuroImage* **202** (2003), pp. 1042–1051.
- M.W. Chee, C.S. Soon, H.L. Lee and C.L. Pallier, Left insula activation: a marker of language attainment in bilinguals, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101** (42) (2004), pp. 15265–15270.
- L. Cohen, S. Dehaene, L. Naccache, S. Lehericy, G. Dehaene-Lambertz, M.A. Henaff and F. Michel, The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients, *Brain* **123** (2000), pp. 291–307.

- M. Corbetta and G.L. Shulman, Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain, *Nat. Rev. Neurosci.* **3** (2002), pp. 201–215.
- A. Costa and M. Santesteban, Bilingual world perception and production: two sides of the same coin?, *Trends Cogn. Sci.* **8** (2004), p. 253.
- A. Costa, A. Caramazza and N. Sebastián-Gallés, The cognate facilitation effect: implications for models of lexical access, *J. Exp. Psychol: Learn. Mem. Cogn.* **265** (2000), pp. 1283–1296.
- R. De Bleser, P. Dupont, J. Postler, G. Bormans, D. Speelman and L. Mortelmans, The organisation of the bilingual lexicon: a PET study, *J. Neurol.* **16** (2003), pp. 439–456.
- A.M. de Groot and R. Keijzer, What is hard to learn is easy to forget: the role of word concreteness, cognate status and word frequency in foreign-language vocabulary learning and forgetting, *Lang. Learn.* **50** (2000), pp. 1–56.
- A.M. de Groot and R. Poot, Word translation at three levels of proficiency: the ubiquitous involvement of conceptual memory, *Lang. Learn.* **47** (1997), pp. 215–264.
- S. Dehaene, H.G. Le Clec, J.B. Poline, D. Le Bihan and L. Cohen, The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus, *Neuroreport* **13** (2002), pp. 321–325.

- R. Della Nave, A. Ginestroni, C. Tessa, E. Salvatore, D. De Grandis, R. Plasmati, F. Salvi, G. De Michele, M.T. Dotti, S. Piacentini and M. Mascalchi, Brain white matter damage in SCA1 and SCA2. An *in vivo* study using voxel-based morphometry, histogram analysis of mean diffusivity and tract-based spatial statistics, *NeuroImage* (2008), pp. 4310–4319.
- J.B. Demb, J.E. Desmond, A.D. Wagner, C.J. Vaidiya, G.H. Glover and J.D.E. Gabrieli, Semantic encoding and retrieval in the left prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity, *J. Neurosci.* **15** (1995), pp. 5870–5878.
- T. Dijkstra, J. Grainger and W.J.B. van Heuven, Recognition of cognates and interlingual homographs: The neglected role of phonology, *J. Mem. Lang.* **41** (1999), pp. 496–518.
- E. Düzel, R. Cabeza, T.W. Picton, A.P. Yonelinas, H. Scheich, H.J. Heinze and E. Tulving, Task related and item-related brain processes of memory retrieval, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96** (1999) 1794-1749.
- F. Fabbro, The bilingual brain: cerebral representation of languages, *Brain. Lang.* **2001** (79) (2001), pp. 211–222.
- P. Fletcher, T. Shallice, P. Frith, R.S.J. Frackowiak and R.J. Dolan, Brain activity during memory retrieval: the influence of imagery and semantic cueing, *Brain* **119** (1996), pp. 1587–1596.

- W.S Francis, Cognitive integration of language and memory in bilinguals: semantic representation, *Psychol. Bull.* **125** (1999), pp. 193–222.
- J.D.E. Gabrieli, J.E. Desmond, J.B. Demb and A.D. Wagner, The role of left prefrontal cortex in language and memory., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95** (1998), pp. 906–913.
- L. Gerard and D.L. Scarborough, Language-specific lexical access of homographs by bilinguals: evidence from masked non-word priming, *Q. J. Exp. Psychol.* **45A** (1989), pp. 353–372.
- D.W. Green, Control, activation, and resource: a framework and a model for the control of speech in bilinguals, *Brain Lang.* **27** (1986), pp. 210–223.
- D.W. Green, Mental control of the bilingual lexicosemantic system, *Bilingualism* **1** (1998), pp. 67–81.
- P. Gronholm, J.O. Rinne, V. Vorobyev and M. Laine, Naming of newly learned objects: a PET activation study, *Brain Res. Cogn. Brain Res.* **25** (2005), pp. 359–371.
- F. Grosejan, The bilingual's language modes. In: J.L. Nicol, Editor, *One Mind, Two Languages: Bilingual Language Processing*, Blackwell, Oxford (2001), pp. 284–290.

- D. Hermans, T. Bongaerts, K. De Bot and R. Schreuder, Producing words in a foreign language: can speakers prevent interference from their first language, *Bilingualism: Lang. Cogn.* **1** (1999), pp. 213–229.
- D.E. Hinkle, W. Wiersma and S.G. Jurs, Applied statistics for the behavioral sciences, Houghton Mifflin Company, Boston (1988).
- P. Indefrey, A meta-analysis of hemodynamic studies on first and second language processing: which suggested differences can we trust and what do they mean, *Lang. Learn.* **56** (2006), pp. 279–304.
- P. Indefrey and W.J. Levelt, The spatial and temporal signatures of word production components, *Cognition* **92** (2004), pp. 101–144.
- R. Insausti, D.G. Amaral and W.M. Cowan, The entorhinal cortex of the monkey: cortical afferents, *J. Comp. Neurol.* **264** (1987), pp. 356–395.
- N. Kapur, S. Barker, E.H. Burrows, D. Ellison, J. Brice, L.S. Illis, K. Scholey, C. Colbourn, B. Wilson and M. Loates, Herpes simplex encephalitis: long-term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **57** (1994), pp. 1334–1342.
- J.G. Kerns, J.D. Cohen, V.A. Stenger and C.S. Carter, Prefrontal cortex guides context-appropriate responding during language production, *Neuron* **43** (2004), pp. 283–291.

- K.H. Kim, N.R. Relkin, K.M. Lee and J. Hirsch, Distinct cortical areas associated with native and second languages, *Nature* **388** (1997), pp. 171–174.
- D. Klein, R. Zatorre, B. Milner, E. Meyer and A. Evans, Left putaminal activation when speaking a second language: evidence from PET, *Neuroreport* **5** (1994), pp. 2295–2297.
- J.F. Kroll, E. Michael, N. Tokowicz and R. Dufour, The development of lexical fluency in a second language, *Sec. Lang. Res.* **18** (2002), pp. 137–171.
- J.F. Kroll, S. Bobb and Z. Wodniekca, Language selectivity is the exception, not the rule: Arguments against a fixed locus of language selection in bilingual speech, *Bilingualism: Lang. Cogn.* **9** (2006), pp. 119–135.
- P. Kuhl and M. Rivera-Gaxiola, Neural substrates of language acquisition, *Annu. Rev. Neurosci.* **31** (2008), pp. 511–534.
- M.A. Lambon Ralph, C. Lowe and T.T. Rogers, Neural basis of category specific semantic deficits for living things: evidence from semantic dementia, HSVE and a neural network model, *Brain* **130** (2007), pp. 1127–1137.
- J.L. Lancaster, M.G. Woldorff, L.M. Parsons, M. Liotti, C.S. Freitas, L. Rainey, P.V. Kochunov, D. Nickerson, S.A. Mikiten and P.T. Fox, Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping, *Hum. Brain Mapp.* **10** (2000), pp. 120–131.

- M.W. Lee and J.N. Williams, Lexical access in spoken word production by bilinguals: Evidence from the semantic competitor priming paradigm, *Bilingualism: Lang. Cogn.* **4** (2001), pp. 233–248.
- H. Lee, J.T. Devlin, C. Shakeshaft, L.H. Stewart, A. Brennan and J. Glensman, Anatomical traces of vocabulary acquisition in the adolescent brain, *J. Neurosci.* **27** (2007), pp. 1184–1189.
- D.A. Levy, P.J. Bayley and L.R. Squire, The anatomy of semantic knowledge: medial vs. lateral temporal lobe, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101** (2004), pp. 6710–6715.
- L. Lotto and A.M. de Groot, Effects of learning method and word type on acquiring vocabulary in an unfamiliar language, *Lang. Learn.* **48** (1998), pp. 31–69.
- D.S. Manoach, E.F. Halpern, T.S. Kramer, Y. Chang, D.C. Goff, S.L. Rauch, D.N. Kennedy and R.L. Gollub, Test–retest reliability of a functional MRI working memory paradigm in normal and schizophrenic subjects, *Am. J. Psych.* **158** (2001), pp. 955–958.
- D.J. McGonigle, A.M. Howseman, B.S. Athwal, K.J. Friston, R.S.J. Frackowiak and A.P. Holmes, Variability in fMRI: an examination of intersession differences, *NeuroImage* **11** (2000), pp. 708–734.

- J.A. Meltzer, W.A. Postman-Caucheteux, J.I. McArdle and A.R. Braun, Strategies for longitudinal neuroimaging studies of overt language production, *NeuroImage* **47** (2009), pp. 745–755.
- G. Meschyan and A.E. Hernandez, Impact of language proficiency and orthographic transparency on bilingual word reading: an fMRI investigation, *NeuroImage* **29** (2006), pp. 1135–1140.
- M.P. Milham and M.T. Banich, Anterior cingulate cortex: an fMRI analysis of conflict specificity and functional differentiation, *Hum. Brain. Mapp.* **25** (2005), pp. 328–335.
- L. Myers and M.J. Sirois, Spearman Correlation Coefficients, Differences between. Encyclopedia of Statistical Science, John Wiley and Sons (2006).
- U. Noppeney, K. Patterson, L.K. Tyler, H.E. Moss, E.A. Stamatakis, P. Bright, C.J. Mummery and C.J. Price, Temporal lobe lesions and semantic impairment: a comparison of herpes simplex virus encephalitis and semantic dementia, *Brain* **130** (2007), pp. 1138–1147.
- R.C. Oldfield, The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory, *Neuropsychologia* **9** (1971), pp. 97–113.
- D. Perani and J. Abutalebi, The neural basis of first and second language processing, *Curr. Opin. Neurobiol.* **15** (2005), pp. 202–206.

- D. Perani, E. Paulesu, N.S. Galles, E. Dupoux, S. Dehaene, V. Bettinardi, S.F. Cappa, F. Fazio and J. Mehler, The bilingual brain. Proficiency and age of acquisition of the second language, *Brain* **121** (1998), pp. 1841–1852.
- J.J. Pillai, J.M. Araque, J.D. Allison, S. Sethuraman, D.W. Loring and D. Thiruvaiyaru, Functional MRI study of semantic and phonological language processing in bilingual subjects: preliminary findings, *NeuroImage* **19** (2003), pp. 565–576.
- C.J. Price, The functional anatomy of word comprehension and production, *Trends Cogn. Sci.* **8** (1998), pp. 281–288.
- C.J. Price, D.W. Green and R von Studnitz, A functional imaging study of translation and language switching, *Brain* **122** (1999), pp. 2221–2235.
- G. Raboyeau, N. Marie, S. Balduyck, H. Gros, J.F. Demonet and D. Cardebat, Lexical learning of the English language: a PET study in healthy French subjects, *NeuroImage* **22** (2004), pp. 1808–1818.
- A. Rodriguez-Fornells, A. van der Lugt, M. Rotte, B. Britti, H.J. Heinze and T.F. Munte, Second language interferes with word production in fluent bilinguals: brain potential and functional imaging evidence, *J. Cogn. Neurosci.* **17** (2006), pp. 422–433.

- T.T. Rogers, J. Hocking, U. Noppeney, A. Mechelli, M.L. Gorno-Tempini and K. Patterson, Anterior temporal cortex and semantic memory: reconciling findings from neuropsychology and functional imaging, *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **6** (2006), pp. 201–213.
- Ch Schelletter, The effect of form similarity on bilingual children's lexical development, *Bilingualism: Lang. Cogn.* **5** (2002), pp. 93–107
- T. Sundström, E. Elgh, A. Larsson, B. Näsman, L. Nyberg and K.A. Riklund, Memory-provoked rCBF-SPECT as a diagnostic tool in Alzheimer's disease, *Eur. J. Nuc. Med. Mol. Imag.* **33** (1) (2005).
- W.A. Suzuki and D.G. Amaral, Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents, *J. Comp. Neurol.* **350** (1994), pp. 497–533.
- J. Talairach and P. Tournoux, Co-planar stereotactic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging, Georg Thieme Verlag, Stuttgart and New York (1988).
- G.W. Van Hoesen, The parahippocampal gyrus: new observations regarding its cortical connections in the monkey, *Trends Neurosci.* **5** (1982), pp. 345–350.
- E.K. Warrington and T. Shallice, Category specific semantic impairments, *Brain* **107** (1984), pp. 829–854.

- I. Wartenburger, H.R. Heekeren, J. Abutalebi, S.F. Cappa, A. Villringer and D. Perani, Early setting of grammatical processing in the bilingual brain, *Neuron* **37** (2003), pp. 159–170.
- T. Wheatley, J. Weisberg and M.S. Beauchamp, Martin Automatic priming of semantically related words reduces activity in the fusiform gyrus, *A. J. Cogn. Neurosci.* **12** (2005), pp. 1871–1885.

Annexe C – Curriculum vitae

KARINE MARCOTTE

Centre de recherche de l'Institut universitaire de Montréal
4565, Queen-Mary, Montréal, Québec, H3W 1W5
514-340-3540

FORMATION ACADÉMIQUE

- 1- Baccalauréat en Orthophonie et Audiologie, Université de Montréal, 1997-2000.
- 2- Maîtrise– Orthophonie et Audiologie, Option Orthophonie, Université de Montréal, Québec, Directeurs : Drs McFarland, D. et Joannette, Y., 2000-2002.
- 3- Doctorat – Sciences biomédicales, Université Montréal, Québec, Directrice : Dre Ansaldo, A.I., 2005-...

EXPÉRIENCE PROFESSIONNELLE

- 1- **Orthophoniste/Coordonnatrice**, Clinique d'orthophonie de Montréal, 2001-2008.
- 2- **Orthophoniste**, Coordonnatrice du service d'avril 2003 à septembre 2005, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 2001-...
- 3- **Orthophoniste consultante** à la Commission scolaire de l'estuaire, Baie-Comeau, 2005-....

BOURSE ET PRIX OBTENUS

- 1- Bourse de recherche au doctorat/Initiative de recherche clinique des IRSC, 2005-2008.
- 2- Prix FRSQ pour la meilleure communication affichée d'un étudiant au congrès La recherche clinique de l'IUGM, 2007.
- 3- Prix Cerebral Cortex pour la meilleure communication affichée d'un étudiant au congrès du CERNEC, 2008.

ENSEIGNEMENT CLINIQUE

- 1- Superviseure et co-superviseure de 3 stages d'internat, 6 stages de maîtrise et 4 stages de bacc.3, 1 stage de bacc. 3 de 2003 à 2011.

ENSEIGNEMENT UNIVERSITAIRE

- 1- **Présentatrice invitée**, Université de Montréal, ORA3359 Troubles acquis du langage, Université de Montréal. 2005-2006.
- 2- **Chargée de cours**, Université de Montréal, ORA2513 Intervention à la pratique orthophonique, volet enfants. 2006-2007.
- 3- **Présentatrice invitée**, Université de Montréal, PSY6411 (Neuropsychologie : Méthodes d'intervention), Université de Montréal, 2007-2008.
- 4- **Présentatrice invitée**, Université de Montréal, ORT6660 Séminaire thématique

en orthophonie, 2007-2008.

- 5- **Chargée de cours**, Université Laval, ORT66270 Troubles acquis du langage : Intervention. 2008.
- 6- **Présentatrice invitée**, Université de Montréal, PSY6413 (Neuropsychopathologies), 2009-2011.
- 7- **Chargée de cours**, Université de Montréal, ORA3359 Troubles acquis du langage. 2010-...
- 8- **Chargée de cours**, Université de Montréal, ORA2539, Vieillesse et Troubles du langage. 2011.

CODIRECTION D'ÉTUDIANTS

- 1- **Codirectrice**, cinq étudiants à la Maîtrise en orthophonie, en codirection avec Ana Inés Ansaldo. 2006- ... Marisol Lévesque, M.P.O., Gabriela Ferreras, M.P.O., Nancy Latulippe, M.P.O., Evelyne Lapointe, M.P.O., Édith Durand, étudiante à la maîtrise professionnelle en orthophonie.

PUBLICATIONS

Articles publiés (7)

- 1- **Marcotte, K.**, Vitali, P., Delgado, A.P & Ansaldo, A.I. (2006). Bases neurobiologiques de la récupération de l'aphasie chronique: réseaux impliqués dans la dénomination suite à une thérapie sémantique. *Fréquences: Revue de L'Ordre des Orthophonistes et Audiologistes du Québec*, 18(2), 22-26.
- 2- Ansaldo, A.I., **Marcotte, K.**, Vitali, P. & Delgado, A.P. (2006). La terapia por integración de rasgos semánticos en la anomia crónica: perspectiva comportamental y neurobiológica en un caso de afasia severa. *Revista Neuropsicología*, 1(1): 4-8.
- 3- Centeno, J. G., Anderson, R. T., Restrepo, M. A., Jacobson, P. F., Guendouzi, J., Miller, N., Ansaldo, A. I., **Marcotte, K.** (2007). Ethnographic and sociolinguistic aspects of communication: Research-praxis relationships. *The ASHA Leader*, 12(9), 12-15.
- 4- Ansaldo, A. I., **Marcotte, K.**, Scherer, L.C., & Raboyeau, G. (2008) Language therapy and bilingual aphasia: Clinical Implications of Psycholinguistic and Neuroimaging Research. *Journal of Neurolinguistics*, special issue entitled "Acquisition, Processing and Loss of L2: Functional, cognitive and neural perspectives". 21, 539–557.
- 5- Ansaldo, A.I., **Marcotte, K.**, Fonseca, R.P., Scherer, L.C. (2008). Neuroimaging of the bilingual brain: evidence and research methodology. *Psico (PUCRS)*, 39, 131–138.
- 6- Raboyeau, G., **Marcotte, K.**, Adrover-Roig, D & Ansaldo, A.I. (2009) Brain Activation and Lexical Learning: The impact of Learning phase and word type.

NeuroImage, 49(3), 2850-2861.

- 7- **Marcotte, K.** & Ansaldo, A.I. (2010). The neural correlates of Semantic Feature Analysis in Broca's aphasia: Discordant patterns according to etiology. *Seminars in Speech and Language. Special Issue on Treatment of Chronic Aphasia: International Perspectives*, 31 (1), 52-63.
- 8- Adrover-Roig, D. Galparsoro Izagirre, N., **Marcotte, K.**, Ferré, P., Wilson, M., & Ansaldo, A.I. (2011). Impaired L1 and executive control after left basal ganglia damage in bilingual Basque-Spanish aphasia. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 25(6-7), 480-498.
- 9- Puzé, A-M., **Marcotte, K.**, Delgado, A.P., Barbeau, J. (2011). Atténuation de la parole: Un trouble applicable aux personnes ayant subi un traumatisme crânio-cérébral modéré-sévère. *Fréquences: Revue de L'Ordre des Orthophonistes et Audiologistes du Québec*, 22 (2), 14-18.

Articles acceptés, en révision (2)

- 1- Scherer, L.C., Fonseca, R. P., Amiri, M., Adrover-Roig, D., **Marcotte, K.**, Giroux, F., Senhadji, N., Benali, H., Lesage, F., & Ansaldo, A. I. (en révision). Syntactic processing in bilinguals: a fNIRS study, *Brain and Language, Special issue on Near-Infrared Spectroscopy*.
- 2- Scherer, L.C., Fonseca, R. P., Amiri, M., Adrover-Roig, D., **Marcotte, K.**, Giroux, F., Senhadji, N., Benali, H., Lesage, F., & Ansaldo, A. I. (en révision). Neurofunctional (re)organization underlying narrative discourse processing in aging: evidence from fNIRS, *Brain and Language, Special issue on Near-Infrared Spectroscopy*.

Articles soumis (2)

- 1- **Marcotte, K.**, Adrover-Roig, D., Damien, B., de Préaumont, M., Généreux, S., Hubert, M. & Ansaldo, A.I. (Soumis-a). Therapy-induced neuroplasticity in chronic aphasia. Soumis à *Neuropsychologia*.
- 2- **Marcotte, K.**, Perlberg, V., Marrelec, G., Benali, H. & Ansaldo, A.I. (Soumis-b). Default-mode network functional connectivity in aphasia: Therapy-induced Neuroplasticity and Prognosis value. Soumis à *Brain Connectivity*.

Livres et Chapitres de livres (1)

- 1- Ansaldo, A.I. & **Marcotte, K.** (2008). Language switching and mixing in the context of bilingual aphasia. In Centeno, J.G., Obler, L. K., & Anderson, R. T. (Eds.) *Studying communication disorders in Spanish speakers: Theoretical, research, and clinical aspects*. Clevedon, UK: Multilingual Matters. chap.16, pp.198-214