

UNIVERSITE DE MONTREAL

**Organisation et réorganisation
post-lésionnelle des circuits neuronaux
permettant l'accès au lexique:
l'apport de la connectivité effective**

PAR

PAOLO VITALI

FACULTE DE MEDECINE

THESE PRESENTEE A LA FACULTE DES ETUDES SUPERIEURES
EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE PHD
EN SCIENCES BIOMEDICALES - OPTION NEUROPSYCHOLOGIE

OUVRAGE DEPOSE EN JANVIER 2007

© PAOLO VITALI, 2007



W
4
U58
2007
V. 110

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Cette thèse intitulée :

**Organisation et réorganisation
post-lésionnelle des circuits neuronaux
permettant l'accès au lexique:
l'apport de la connectivité effective**

présentée par :

Paolo Vitali

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

.....
président-rapporteur

.....
directeur de recherche

Stefano F. Cappa

codirecteur

... ..
membre du jury

.....
examineur externe

.....
représentant du doyen de la FES

RESUME

Ce travail visait l'investigation des circuits neuronaux associés à l'accès au lexique, en condition non pathologique et après une réorganisation cérébrale post-lésionnelle induite par une thérapie spécifique du manque du mot. L'impact innovateur de ce travail est représenté notamment par l'adoption du point de vue de l'intégration fonctionnelle, approche qui a permis de dévoiler la modulation des connexions anatomiques à l'intérieur des patrons d'activation cérébrale détectés lors d'une étude d'IRMf de génération sémantique et de dénomination de figures. Trois facteurs "modulateurs" susceptibles d'induire des modifications au niveau des patrons de connectivité ont été considérés et mis à l'épreuve lors de la réalisation de ce projet. Dans un premier temps, une étude a permis d'évaluer, chez des participants contrôles, l'effet du contexte sémantique lors de la génération de noms appartenant aux catégories des animaux et des outils (premier facteur "modulateur"). Les résultats ont révélé l'existence de patrons cérébraux d'intégration fonctionnelle distincts selon le contexte sémantique, chacun contribuant spécifiquement à supporter l'accès lexical des items de la catégorie correspondante. Par la suite, une deuxième étude a évalué, chez des participants cérébrolésés, l'effet d'une intervention orthophonique visant à réduire un trouble d'accès lexical lors de la dénomination de figures (deuxième facteur "modulateur"). Les résultats ont mis en évidence un phénomène de réorganisation fonctionnelle des circuits neuronaux engagés par la dénomination des figures visées par la thérapie. Cette réorganisation s'accompagnait d'une amélioration fonctionnelle limitée aux stimuli entraînés. Enfin, une troisième étude a permis d'investiguer, chez les mêmes individus cérébrolésés, les modifications à long terme des patrons d'intégration fonctionnelle associés à la dénomination de figures (troisième facteur "modulateur"). Les résultats ont montré une réorganisation fonctionnelle tardive pour la dénomination, cette fois-ci, des figures non visées par la thérapie. Ce phénomène a été interprété en termes de substrat neuronal des effets de généralisation à long terme de l'intervention langagière appliquée. L'étude de ces trois facteurs "modulateurs" – le contexte sémantique, l'intervention orthophonique et les modifications dans le temps – a contribué à mettre en évidence des patterns distincts de connectivité effective appuyant des conditions différentes d'accès lexical. De ces observations découlent d'importantes indications quant au substrat neuroanatomique de la production langagière et quant aux mécanismes cérébraux impliqués dans la récupération de l'aphasie.

Mots-clés

**Trouble neurologique ; Trouble langage ; Réadaptation ; Anomie ; Aphasie ;
Neuroimagerie ; IRMf; Effets de généralisation ; Catégories sémantiques ;
Evocation sémantique**

ABSTRACT

We used fMRI BOLD technique and SEM effective connectivity analysis to investigate neuronal interactions associated with lexical retrieval tasks in a healthy population and in chronic aphasic participants undergoing a specific phonological training for anomia. One of the innovative aspects of this investigation is represented by the use of functional integration approach. This approach allowed us to test for experimentally induced changes in the pattern of brain connectivity associated with semantic fluency and picture-naming tasks. Specifically, we used three "modulator" factors to model how changing lexical retrieval conditions alter the connection strengths between regions of interest. Firstly, we investigated the effect of the semantic context on the brain connectivity pattern associated with a category fluency task in healthy participants (tools vs. animals - the first 'modulator' factor). The results revealed the existence of selective patterns of functional integration underlying the retrieval of words belonging to different semantic categories. Secondly, we evaluated the effects of a phonological training for word-retrieval in two chronic aphasic participants engaged in a picture-naming task (trained vs. untrained item naming - the second 'modulator' factor). The results provided evidence for a trained-induced functional reorganization of the neuronal interactions underlying picture naming. Furthermore, training-induced changes in brain connectivity were associated with improvement of naming abilities, limited to trained pictures. Finally, we investigated in the same aphasic participants the time-dependent effects of phonological training on the pattern of functional integration (time, the third 'modulator' factor). The results showed a late reorganization of the pattern of brain connectivity associated with untrained picture naming, concomitant with an increase in the rate of change of improvement for untreated items. We suggested that these time-dependent modifications in coupling between brain regions could represent the neural substrate for long-term training-induced generalization effects on undrilled material. The study of these 'modulator' factors - semantic, training and time - contributed to highlight the specific patterns of effective connectivity associated with different lexical retrieval conditions. These observations provided crucial insights into neuroanatomical correlates of language production and brain mechanisms involved in aphasia recovery.

Keywords:

**Neurological disorder ; Language disorder ; Rehabilitation ; Anomia ; Aphasia ;
Neuroimaging ; fMRI ; Generalisation effects ; Semantic categories ; Semantic
fluency**

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES.....	VII
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XI
INTRODUCTION	1
ETAT DE LA QUESTION	4
LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE	5
<i>Évolution de la neuroimagerie fonctionnelle:.....</i>	<i>6</i>
<i>apport des diverses approches mathématiques reflétant l'intégration fonctionnelle aux neurosciences</i>	
<i>cognitives</i>	<i>6</i>
ORGANISATION CATÉGORIELLE DU SYSTÈME SÉMANTIQUE.....	27
ANATOMIE FONCTIONNELLE DE LA DÉNOMINATION DE FIGURES	31
APHASIE ET RÉCUPÉRATION LINGUISTIQUE	35
<i>Anomie.....</i>	<i>35</i>
Manifestations cliniques	36
Données lésionnelles	37
<i>Réadaptation comportementale des troubles anomiques.....</i>	<i>38</i>
<i>Apport de la neuroimagerie.....</i>	<i>41</i>
Implication de l'hémisphère gauche.....	41
Implication de l'hémisphère droit.....	42
<i>La récupération de l'anomie:.....</i>	<i>44</i>
<i>le chemin neurobiologique pour retrouver ses mots.....</i>	<i>44</i>
OBJECTIFS GÉNÉRAUX	59
ETUDES EXPÉRIMENTALES.....	62
GENERATING ANIMAL AND TOOL NAMES:.....	63
AN fMRI STUDY OF EFFECTIVE CONNECTIVITY	63
TRAINING-INDUCED BRAIN REMAPPING IN CHRONIC APHASIA:.....	103

A PILOT STUDY	103
GENERALIZATION OF TRAINING FOR ANOMIA IN TWO APHASIC PATIENTS:.....	131
EVIDENCE FROM CHANGES IN CORTICAL CONNECTIVITY	131
DISCUSSION GÉNÉRALE	157
EFFET DU CONTEXTE SÉMANTIQUE.....	159
BASES NEUROBIOLOGIQUES DE LA THÉRAPIE DU MANQUE DU MOT.....	160
EFFET DE LA GÉNÉRALISATION DE LA THÉRAPIE DU MANQUE DU MOT.....	162
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES FUTURES.....	163
RÉFÉRENCES	165
ANNEXES	I
ANNEXE 1 - L'IRMf ET LE SIGNAL BOLD.....	II
ANNEXE 2 - BASES MATHÉMATIQUES DES MODÈLES SEMS	V
ANNEXE 3 - ACCORD DES COAUTEURS	X

Liste des tableaux

Vitali et al./*Brain and Language*:

Table 1. <i>Location of regions of interest for SEM — coordinates and the F statistic for each region included in the structural equation model.</i>	93
Table 2. <i>Simple main effect: tools vs. rest — coordinates and the Z statistic for brain regions showing greater activity during the tool condition in comparison with rest.</i>	94
Table 3. <i>Simple main effect: animals vs. rest—coordinates and the Z statistic for brain regions showing greater activity during the animal condition in comparison with rest.</i>	95
Table 4. <i>Direct comparison: tools vs. animals —coordinates and the Z statistic for brain regions showing greater activity during the tool condition in comparison with animals.</i>	96
Table 5. <i>Psychophysiological interaction analysis — coordinates and the Z statistic for target regions displaying significant task-related regressions with the activity in the three locations of interest (source areas).</i>	97

Vitali et al./ *Neurorehabilitation and Neural Repair*:

Table 1. <i>Demographic and clinical information on the anomic patients.</i>	122
Table 2. <i>Patients' pre- and post-training behavioral data.</i>	123
Table 3. <i>Patients' pre- and post-training performance on the 3 experimental sets.</i>	124
Table 4. <i>Stereotactic coordinates and Z scores for brain areas associated with pre-training errors in patient 1 and patient 2.</i>	125
Table 5. <i>Stereotactic coordinates and Z scores for brain areas associated with correct pre-training responses (i.e., spontaneous naming) by patient 2.</i>	126
Table 6. <i>Training-induced patterns of brain activity in patient 1 and patient 2.</i>	127

Vitali et al./ *Training generalization in anomia*:

Table 1. <i>Demographic and clinical data for the 2 participants in the study.</i>	151
Table 2. <i>ROIs identified in the two aphasic participants for the SEM analysis with the x, y, and z coordinates according to the Talairach's atlas (Talairach and Tournoux, 1988), and F score for the peak voxel in each region.</i>	152

Liste des figures

Vitali & Joanette/Revue neuropsychologie langue française:

Figure 1. *Illustration graphique des différentes approches de connectivité.*.....25

Anatomie fonctionnelle de la dénomination de figures:

Figure 1. *Schéma boxologique du processus de dénomination (Ellis et al., 1992).*32

Vitali & Tettamanti/Rééducation orthophonique:

Figure 1. *Résultats de l'étude de Vitali et ses collègues.*.....58

Vitali et al./Brain and Language:

Figure 1. *Cortical areas illustrating simple main effects in the two semantic fluency tasks.*.....98

Figure 2a. *Pattern of effective connectivity with modulation of path-strengths for tool condition.*99

Figure 2b. *Pattern of effective connectivity with modulation of path-strengths for animal condition.*.....100

Figure 3. *Brain regions which show significant task-related SPM psychophysiological interaction.*101

Vitali et al./ Neurorehabilitation and Neural Repair:

Figure 1. *Patient 1's cortical patterns of regional activity during picture naming.*.....128

Figure 2. *Patient 2's cortical patterns of regional activity during picture naming.*129

Vitali et al./ Training generalization in anomia:

Figure 1. *Participants correct picture naming performances for trained and untrained items.*.....153

Figure 2. *S.A.'s pattern of effective connectivity.*154

Figure 3. *G.R.'s pattern of effective connectivity.*.....155

Liste des abréviations

ABREVIATIONS EN ANGLAIS

Ba : Brodmann area
BADA : batteria per l'analisi dei deficit afasici
BOLD : blood oxygenation level dependent
DTI : diffusion tensor imaging
er : event-related
fMRI : functional magnetic resonance imaging
FOV : field of view
IFG : inferior frontal gyrus
IPL : inferior parietal lobule
LH : left hemisphere
MIT : melodic intonation therapy
MFG : middle frontal gyrus
MTG : middle temporal gyrus
PET : positron emission tomography
PPI : psychophysiological interaction
PreCG : precentral gyrus
RH : right hemisphere
ROI : regions of interest
SEM : structural equation modelling
SMA : supplementary motor area
SMG : supramarginal gyrus
SPM : statistical parametric mapping
TMS : transcranial magnetic stimulation

ABREVIATIONS EN FRANÇAIS

ATP : adénosine triphosphate
AVC : accident vasculaire cérébral
EEG : électroencéphalogramme
HD : hémisphère droit
HG : hémisphère gauche
IPP : interaction psychophysologique
IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
TEP : tomographie par émissions de positons

Ai ricercatori che perseverano nel precariato,

ed a Simoana, dagli occhi che ridono

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement les membres de mon jury de bien avoir voulu lire, commenter ma thèse et être aujourd'hui ici présents pour ma soutenance.

Le travail de recherche que je décris en ce manuscrit représente le fruit de la collaboration scientifique et de l'amitié qui lient les directeurs du *Centro di Neuroscienze Cognitive* de l'*Università Vita-Salute San Raffaele* et du *Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal*: les profs. Stefano Cappa, Daniela Perani, et Yves Joanette. Je tiens à les remercier vivement pour m'avoir guidé, encadré et conseillé pendant ces années de travail, à Milan et à Montréal, qui ont représenté pour moi une période d'investissement humain profond et d'évolution professionnelle très significative.

Ma reconnaissance s'adresse en particulier à *Yves*, mon directeur de thèse et mon ami. Son accueil, sa confiance, ses idées originales ont rendu mon entraînement en recherche extraordinaire. Je le remercie également pour sa patience, l'amabilité et le soutien scientifique qu'il m'a apporté, ainsi que pour sa vision de la vie qui le rend si spécial. Un gros merci aussi à *Stefano*, mon co-directeur de thèse, pour m'avoir initié aux secrets du cerveau et de la neuropsychologie clinique et pour son appui aux projets que j'ai voulu entreprendre au cours de ces dernières années. Sa compétence et ses connaissances profondes de la littérature scientifique représentent pour moi un modèle inégalable. Je tiens également à remercier *Ana-Inés*, pour la possibilité de continuer à collaborer avec elle à la réalisation de nouvelles études fascinantes sur la réadaptation du langage. Entre autre, j'ai appris beaucoup de son style et de sa facilité d'écriture lors des révisions de nos articles scientifiques. Je remercie enfin *Daniela*, pour le professionnalisme avec lequel elle m'a suivi pendant toute la première partie de mon doctorat, et les nombreuses heures de discussion et d'enseignement qu'elle m'a dédié.

Cette thèse a bénéficié énormément de l'aide précieux du Dr James Rowe, du *Wellcome Department of Imaging Neuroscience*, Londres. Ses conseils en matière de connectivité effective sont à la base de l'approche méthodologique utilisée pour analyser les données des mes études. Merci pour son support et pour son encouragement à ne pas lâcher dans les moments plus difficiles.

Par ailleurs, je voudrais remercier toute l'équipe de Yves - une grande famille - et plus particulièrement mes grandes amies:

Hélène, de m'avoir aidé à corriger le texte en français et d'avoir donné des suggestions très appropriées pour l'améliorer,

Caro, de ses gestes quotidiens d'amitié,

Tania, de m'avoir gagné aux échecs lors du match décisif,

Karine, de m'avoir accueilli la première fois dans son appartement

Je leur remercie, toutes, de me faire sentir à Montréal comme chez moi (Caro: bientôt à Québec aussi, c'est promis!).

Je voudrais aussi exprimer ma gratitude à tous les autres étudiants et étudiantes, chercheurs, cliniciens et cliniciennes et membres du personnel administratif, technique et informatique qui gravitent ou ont gravité autour du Centre et qui contribuent avec leur affabilité à rendre ce lieu ainsi comme on l'aime, et très spécialement *Maud*, *Valérie* (je n'ai pas oublié ton tuyau perdu en Colombie), *Sven*, *Isabelle*, *Gaëlle*, *Marie-Catherine*, *Oury*, *Colette* (merci de tout ton aide lors de mes nombreuses démarches), *Laura*, *Marianne*, *Johanne* (ça a été très amusant te voir au Sénégal). Je remercie particulièrement *Clairéline*, de m'avoir persuadé que ce n'était pas trop tard pour réaliser mes aspirations. Je souhaite à mes collègues étudiant(e)s au doctorat la réalisation complète de leurs grandes potentialités humaines et professionnelles et les encourage à ne pas lâcher devant les inévitables difficultés.

Je voudrais également exprimer mon amitié à tous les anciens collègues du *Centro di Neuroscienze Cognitive* de Milano. On a partagé des moments significatifs au LITA. J'ai appris énormément de vous tous. Je remercie spécialement *Marco – il Guru* – pour sa rigueur scientifique et sa gentillesse d'âme, *Jubin – il Professore* – pour son optimisme et sa sympathie, *Simona*, pour son enthousiasme et sa spontanéité - et pour avoir partagé longtemps la salle avec moi -, *Pasquale*, pour avoir engendré *la Primavera del LITA*, *Marchino*, pour avoir choisi aussi Montréal.

Je voudrais enfin mentionner tous les ami(e)s qui m'ont accompagné pendant 5 ans de vie milanaise, avec qui j'ai partagé les espoirs et les illusions, la félicité et la rage, la maison et les dîners, les amours et les séparations, les fêtes et les voyages, bref avec qui j'ai partagé ma vie, et très spécialement *Daniele*, *Macs*, *Marta*, *Silvana*, *Daniela*, *Ulio*, *Luka*, *Diego*, *Monica*, *Alessandrino*, *Paola*. Je vous garde toujours dans mon cœur.

Mamma, Papà siete le mie radici.

Introduction

L'organisation des systèmes neuronaux qui sous-tendent les fonctions langagières a été étudiée uniquement – jusqu'à très récemment – par des approches standards d'analyse des données de neuroimagerie fonctionnelle (résonance magnétique fonctionnelle, IRMf, et tomographie par émission de positrons, TEP). Celles-ci offrent un aperçu statique du fonctionnement cérébral et fournissent des cartes statistiques d'activation neuronale sur lesquelles les aires cérébrales sièges d'activités sont considérées comme étant isolées les unes des autres. Les régions anatomiques ainsi repérées créent des réseaux fonctionnels spécialisés qui soutiennent la fonction langagière investiguée (approche de la spécialisation fonctionnelle). Toutefois, les limites méthodologiques de ces approches empêchent la mise en évidence des dynamiques et des liens anatomo-fonctionnels existant à l'intérieur de ces réseaux d'activation (approche de l'intégration fonctionnelle).

Pendant les dernières années, les neurosciences cognitives se sont intéressées davantage au fonctionnement intégré du cerveau et au fait que le langage – comme toute habileté cognitive – est supporté anatomiquement par la contribution de régions cérébrales éloignées largement interconnectées entre elles. Aujourd'hui, c'est un fait que les aires d'un même circuit neuronal peuvent contribuer à l'accomplissement de différentes opérations cognitives selon qu'elles augmentent ou diminuent leurs interconnexions réciproques. Il est ainsi fondamental d'investiguer davantage ces patrons de connectivité cérébrale pour mieux comprendre comment le langage est représenté dans le cerveau sain et comment les mêmes circuits neuronaux peuvent se réorganiser afin de contraster efficacement les effets perturbateurs d'une lésion cérébrale entraînant des déficits du langage.

Ce travail porte spécialement sur l'étude des patrons d'intégration fonctionnelle associés à l'accomplissement de tâches langagières impliquant un processus d'accès lexical, en conditions expérimentales normales (participants contrôles adultes sains engagés dans une tâche de génération sémantique) et pathologiques (individus cérébrolésés souffrant d'un trouble du langage – ou aphasie – engagés dans une tâche de dénomination de figures), en analysant les données d'expériences conduites en IRMf par l'approche de la connectivité effective.

Avant d'énoncer les objectifs spécifiques visés par ce travail doctoral, il est fourni ci-après un aperçu de l'état de la question relatif aux différents domaines de recherche abordés, notamment l'apport des techniques de connectivité effective et l'étude de l'organisation et de la réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux en tâches d'accès lexical. Les informations concernant la recension de la littérature sont présentées sous forme soit

d'article, soit de chapitre traditionnel. Premièrement, un article de revue de la littérature expose de façon exhaustive la notion de connectivité cérébrale (**Vitali** & Joannette, *Évolution de la neuroimagerie fonctionnelle: apport des diverses approches mathématiques reflétant l'intégration fonctionnelle aux neurosciences cognitives*, soumis à La revue de neuropsychologie de langue française). Par la suite, on rapporte les principales théories cognitives de l'organisation catégorielle du système sémantique et les modèles anatomo-fonctionnels qui ont guidé le choix des régions d'intérêt (ROIs) lors de l'analyse de la connectivité effective dans l'étude d'évocation lexicale (génération sémantique) chez les individus sains. Enfin, les trois derniers chapitres rapportent les données anatomo-fonctionnelles qui ont guidé le choix des ROIs lors de l'étude de dénomination chez les individus aphasiques. Dans le premier, on évoque les bases neuronales associées à la dénomination de figures chez les individus sains. Dans le deuxième, on introduit d'abord les notions d'aphasie et d'anomie et on décrit le modèle cognitif et les données lésionnelles du manque du mot. On mentionne ensuite les études comportementales portant sur l'efficacité de la thérapie de la dénomination. On décrit enfin les études de neuroimagerie qui ont investigué les corrélats neuronaux des interventions orthophoniques, en distinguant entre les mécanismes neurophysiologiques de la réactivation péri-lésionnelle et du recrutement des aires homologues de l'hémisphère droit. Le dernier chapitre est un article de revue de la littérature portant sur les études de neuroimagerie qui ont investigué spécifiquement les bases neurobiologiques de la réadaptation du manque du mot (**Vitali** & Tettamanti, *La récupération de l'anomie: le chemin neurobiologique pour retrouver ses mots*, publié dans Rééducation orthophonique (2004) 219, 95-106).

Etat de la question

La connectivité cérébrale

A fin de faire le point sur les connaissances actuelles concernant l'apport de l'intégration fonctionnelle aux neurosciences cognitives, on présente ci-après un article de revue (**Vitali** & Joannette, *Évolution de la neuroimagerie fonctionnelle: apport des diverses approches mathématiques reflétant l'intégration fonctionnelle aux neurosciences cognitives*, soumis à La revue de neuropsychologie de langue française) qui décrit les principales techniques statistiques d'analyse de la connectivité cérébrale et trace une distinction théorique entre les définitions de connectivité fonctionnelle et effective. Il mentionne également les avantages et les limites de ces différentes approches mathématiques. Il cite enfin quelques expérimentations où l'analyse de la connectivité effective - et notamment les modèles d'équations structurelles (SEM) - a été appliquée à l'étude des réseaux fonctionnels à la base de la cognition chez les individus sains et chez les individus souffrant d'une maladie neurologique.

Il est à noter que le premier auteur de cet article est responsable de l'analyse de la littérature ainsi que de l'écriture de l'article.

Article soumis à "La revue de neuropsychologie de langue française"

**Évolution de la neuroimagerie fonctionnelle:
apport des diverses approches mathématiques reflétant
l'intégration fonctionnelle aux neurosciences cognitives**

Paolo VITALI & Yves JOANETTE

*Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal
& Faculté de médecine, Université de Montréal*

Pour contacter les auteurs:

Paolo Vitali

Centre de recherche - Institut universitaire de gériatrie de Montréal

4565, ch. Queen-Mary, Montréal, Québec, Canada H3W 1W5

Tel: +1-514-3403540 #4700; Fax: +1-514-3403530

Email: [REDACTED]

Remerciements: Ce travail a été rendu possible grâce à une subvention de recherche de la Fondation des maladies du cœur du Canada (# YJ-13-FMCQ) à Y.J. ainsi que du Ministère des relations internationales (Coopération technologique et scientifique Québec-Italie # RST-RT-05.203). Les auteurs remercient le Dr Oury Monchi pour ses précieux commentaires.

Titre courant: approches mathématiques de la connectivité

Mots clés: connectivité effective, connectivité fonctionnelle, intégration fonctionnelle, modèles d'équations structurelles, graphes d'association

Résumé:

L'application de l'analyse de l'intégration fonctionnelle aux données d'imagerie fonctionnelle représente un volet innovateur dans les neurosciences cognitives. Dans cette revue de question, on présentera les concepts à la base de cette nouvelle approche méthodologique, ainsi que les différentes méthodes mathématiques utilisées pour identifier les interactions corticales, en traçant une distinction entre les concepts de connectivité fonctionnelle et connectivité effective. Plus en particulier, on comparera l'interaction psychophysiological, les modèles d'équations structurelles et les graphes d'association, en discutant les avantages, les applications et les limites de ces différentes statistiques.

Abstract:

Mathematical approaches to the analysis of functional integration in cognitive neurosciences

Functional integration analysis, as compared to functional specialization, looks at inter- and intra- hemispheric dynamics between cerebral regions engaged by cognitive tasks. When applied to functional neuroimaging data, it can offer new insights concerning the neuronal substrate of cognition. In the present review, we present the theoretical concepts underlying this innovative approach and we address the different mathematical methods used to identify cortical interactions. In this regard, we draw a distinction between functional and effective connectivity. Moreover, we compare psychophysiological interaction, structural equation modelling and association graphs analysis, and we discuss their respective advantages, applications and limits.

Introduction

L'étude des bases neurobiologiques du fonctionnement cognitif a énormément bénéficié des avantages découlant de l'utilisation des techniques modernes d'imagerie cérébrale, telle la tomographie par émission de positrons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Ces techniques permettent d'obtenir, *in vivo*, des images de haute précision de l'activité cérébrale associée à l'exécution d'une tâche complexe, de type moteur (e.g., action correspondante à l'utilisation d'un outil), perceptif (e.g., observation de figures de différentes catégories sémantiques) ou cognitif (e.g., apprentissage d'une nouvelle règle grammaticale). Au cours de la dernière décennie, le recours à ces techniques d'imagerie fonctionnelle, leur constante amélioration en termes de résolution spatio-temporelle, l'amélioration des stratégies d'acquisition (e.g., imagerie événementielle) et le développement de méthodes performantes et robustes pour le traitement des données fonctionnelles et anatomiques ont contribué dans une large mesure à l'incroyable expansion des neurosciences cognitives, tant sur le plan de la recherche que de la clinique. L'objectif de cet article est de décrire et de discuter des avantages et des limites des nouvelles méthodes d'analyse des données fonctionnelles qui visent à caractériser le fonctionnement du cerveau en termes d'intégration fonctionnelle.

De la néo-phrénologie au néo-associationnisme

L'approche conceptuelle qui a guidé, dès son commencement, l'analyse des données recueillies en neuroimagerie fonctionnelle a fait référence principalement au concept de spécialisation fonctionnelle, c'est-à-dire la détermination d'une correspondance spécifique entre une localisation anatomique cérébrale – du fait considérée comme étant isolée – et une composante de la cognition qui lui serait associée. Selon ce modèle, une expérience conduite en neuroimagerie fonctionnelle (e.g., TEP, IRMf, MEG) lors de la réalisation d'une tâche sensori-motrice ou cognitive donnée permet de déterminer, pour chacune des aires du réseau neuronal activé, la contribution cognitive spécifique qui lui est propre et qui garantit la réussite de la tâche. Cette approche a l'avantage d'identifier les différentes zones du cerveau qui sont

significativement activées lors de la réalisation d'une tâche, mais ne renseigne aucunement sur la manière dont ces différents sites, ou d'autres non activés isolément, interagissent ensemble pour cette même tâche.

Une approche complémentaire à l'étude du substrat neuronal de la cognition est représentée par l'analyse de l'intégration fonctionnelle des aires du cerveau activées par une tâche cognitive (Friston, 2002). Cette approche met plutôt l'accent sur l'interaction entre les aires fonctionnellement spécialisées pendant l'exécution de la tâche. L'avantage dérivant de l'adoption de la méthode intégrative est la découverte des dynamiques inter- et intra-hémisphériques et des relations fonctionnelles entre populations de neurones, qui contribuent activement à l'accomplissement d'une tâche.

L'adoption de telle méthode est largement motivée par le fait que les processus cognitifs reposent dans la réalité sur un fonctionnement intégratif. Des fonctions complexes tel que la mémoire ou le langage ne peuvent émaner de la sommation des contributions isolées d'aires cérébrales, mais reflètent plutôt l'incroyable «collaboration» entre des populations de neurones situées dans plusieurs régions étendues (Elliott, 2003). Or, une des caractéristiques des acquisitions en neuroimagerie fonctionnelle est qu'elles permettent de mesurer simultanément l'activité cérébrale sur l'ensemble du cerveau. Elles possèdent, donc, les caractéristiques techniques susceptibles de permettre la détection et la mise en évidence du fonctionnement intégré de réseaux neurocognitifs étendus. Mais pour ce faire, il est nécessaire de dépasser les méthodes d'analyse standards des données fonctionnelles et d'utiliser des méthodes d'analyse qui font référence plus spécifiquement au concept d'intégration fonctionnelle.

Les techniques d'analyse standards se basent normalement sur la comparaison d'un patron d'activation cérébrale accompagnant l'exécution d'une tâche complexe avec celui d'une tâche de référence, dans le but de mettre en évidence une carte cérébrale d'activations différentielles (voir figure 1a). Considérons, par exemple, une tâche cognitive qui s'accompagne, par contraste à une tâche de référence, d'une augmentation d'activité corticale dans les régions A, B, et C, et d'une diminution en D et E. Selon l'approche usuelle de la spécialisation fonctionnelle, un tel résultat - ressortissant d'une analyse catégorielle des changements relatifs de l'activité régionale en réponse à l'exécution d'une tâche - serait interprété comme l'individuation des composantes d'un réseau fonctionnel (formé par les aires A à E) responsables de la mise en œuvre de ce

qui caractérise la tâche. Toutefois, une telle façon de faire ne renseigne aucunement sur les changements neurofonctionnels qui se produisent dans ce réseau. En effet, il est toujours possible que, d'une part, certaines des régions montrant une activité différentielle ne fassent pas partie d'un même réseau fonctionnel, et que, d'autre part, d'autres régions qui n'ont pas été affectées par la manipulation expérimentale fassent partie du réseau en question, même si l'analyse catégorielle ne les a pas détectées. Seule une analyse de l'intégration fonctionnelle permettrait donc de mieux caractériser les véritables réseaux neurofonctionnels qui sous-tendent la cognition.

L'étude de l'intégration fonctionnelle a été abordée dans de différents domaines des neurosciences cognitives (pour une revue, voir Aertsen et al., 1987). En neuroimagerie fonctionnelle, de nombreuses approches mathématiques ont été proposées pour l'étude des interactions fonctionnelles entre les aires cérébrales pendant l'exécution de tâches sensori-motrices ou cognitives. On reconnaît aujourd'hui deux types de connectivité qui reposent chacune sur des techniques statistiques très différentes: la connectivité fonctionnelle et la connectivité effective (Friston, 1994).

La notion de connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle entre différentes régions du cerveau engagées dans une activité cognitive donnée est définie par la corrélation temporelle entre les signaux hémodynamiques de ces régions. Une telle analyse permet de détecter des modifications synchrones des patrons d'activation cérébrale et d'isoler les aires qui corréleront avec l'activité d'autres aires pour l'établissement d'un réseau fonctionnel étendu.

Horwitz (1989) a contribué à la naissance de l'étude des interactions entre régions cérébrales en présentant des analyses uni-variées d'interrelations régionales. Ce type d'analyse permet, par exemple, de sélectionner une région et d'analyser comment l'activité dans cette région corréle, entre les participants, avec l'activité dans le reste du cerveau. La région spécifique peut être sélectionnée a priori, mais la sélection peut également être guidée par les résultats des analyses d'activation catégorielle. Les résultats d'une telle analyse corrélacionnelle se représentent comme une carte des régions cérébrales qui présentent une interrelation avec la région sélectionnée. Pour identifier un changement dans les patrons de corrélacions, dû à l'exécution de deux

différentes tâches, il est possible de comparer une carte cérébrale reliée à la première tâche avec une autre carte déterminée par les données obtenues pendant la réalisation de la deuxième tâche (Horwitz et al., 1992).

McIntosh et al. (1997) a présenté une extension de la procédure proposée par Horwitz, en utilisant la méthode multi-variée des carrés moyens minimales (partial least squares – PLS). Dans ce type d'analyse, plusieurs régions d'intérêt sont considérées, permettant alors l'obtention d'une carte de corrélations de toutes les régions du cerveau corrélées avec les régions d'intérêt.

En plus de permettre une analyse des corrélations entre différentes régions du cerveau, la technique PLS a été aussi utilisée pour identifier des systèmes neuronaux distribués, qui présentent des corrélations avec certains aspects du devis expérimental (Nyberg et al., 1996). Dans ce cas, la technique PLS a permis une véritable analyse des réseaux fonctionnels sous-jacents l'exécution d'une tâche.

De telles techniques uni- et multi-variées permettent d'identifier soit des systèmes de régions cérébrales qui sont corrélés à une manipulation expérimentale donnée, soit des systèmes qui sont reliés à l'activité d'une ou plusieurs régions spécifiques. Elles ne disent cependant rien quant au type d'influence (e.g., activation ou inhibition) que deux régions distales peuvent avoir une sur l'autre. Elles proposent simplement le repérage, parmi le « bruit de fond » de l'activité cérébrale, des populations neuronales qui présentent une activité temporellement similaire entre elles et qui sont, donc, présumées être fonctionnellement connectées.

Du point de vue anatomique, l'activité simultanée de deux aires distales ne signifie pas que ces régions sont physiologiquement connectées. Il est possible que leur activation corrélée soit due au fait que ces deux aires, anatomiquement séparées, reçoivent conjointement un input commun d'une troisième région, laquelle troisième région aurait des efférences projetant à chacune des deux aires séparément. Supposons, par exemple, le cas d'activations corticales corrélées sur le plan temporel – et donc fonctionnellement connectées – qui auraient comme origine une source commune d'activation sous-corticale au niveau du thalamus – vu l'existence de nombreuses voies de projection thalamo-corticales -. Il se peut alors que, même si les aires corticales s'activent simultanément, elles ne soient pas anatomiquement reliées. Dans ce cas, cela serait donc une erreur d'attribuer leur activation simultanée à l'existence de connexions

anatomiques les reliant, en ne considérant pas leur commune source d'activation sous-corticale. Conséquemment, Buechel et Friston (1997) ont attribué une valeur euristique «faible» à ce type de connectivité.

La notion de connectivité effective

Une façon de palier les limites de la connectivité fonctionnelle est de considérer la connectivité effective. Celle-ci est définie comme l'influence qu'une population neuronale (région A) exerce sur une autre région (région B). Ce type d'analyse vise donc à mesurer les relations causales entre les régions cérébrales du réseau fonctionnel activé lors de l'exécution d'une tâche sensori-motrice, perceptive ou cognitive. Autrement dit, la connectivité effective - qualifiée d'une valeur euristique «forte» par Buechel et Friston (1997) - ne se limite plus à décrire des corrélations temporelles entre l'activité d'aires distales qui définissent un réseau d'activation fonctionnel. Elle introduit plutôt la notion de causalité du lien entre deux régions. Elle vise ainsi à affirmer que l'activité de l'aire B est en partie déterminée et peut être partiellement «expliquée» (selon un coefficient de détermination) par l'activité de l'aire A.

Un des avantages évident de l'analyse de connectivité effective est la possibilité d'apprécier pleinement le rôle fonctionnel des aires à l'intérieur d'un réseau neurocognitif. Si, par exemple, la méthode soustractive classique (qui soustrait l'image relative à la tâche de référence de celle correspondante à la tâche cognitive) a mis en évidence une diminution d'activité dans les régions A et F et une augmentation en B, seule une analyse de connectivité effective, conduite sur un modèle structurel comprenant les aires A, B, C, D, E, F pourrait révéler que la diminution en A est due à une implication marginale de cette région lors de la réalisation de la tâche cognitive, mais que l'activation en F est, quant à elle, due à une vigoureuse inhibition en provenance de l'aire B, qui, à son tour, est très activée, disons, par l'aire C, que l'analyse soustractive standard avait failli mettre en relation avec la réalisation de la tâche cognitive. Cet exemple théorique explique clairement la fonction explicative et causale de la connectivité effective appliquée à des données d'imagerie fonctionnelle.

Ce type d'analyse doit cependant respecter certaines contraintes qui ne se posent pas dans le contexte de la connectivité fonctionnelle. L'une de ces contraintes est la

nécessité de combiner l'information anatomique et fonctionnelle pour déterminer les influences inter-régionales. D'autres contraintes sont d'ordre mathématique et sont imposées par la nature des analyses statistiques qui sont utilisées.

La spécification d'un modèle causal qui relie les aires impliquées dans le modèle par des relations mathématiques est considérée comme le premier pas d'une analyse de connectivité effective. Les liens entre les régions d'intérêt peuvent être estimés soit par des modèles de type linéaire, par exemple la régression multiple, soit par des modèles d'équations structurelles (structural equation modelling – SEM).

L'interaction psychophysique

L'exemple d'un modèle linéaire appliqué à l'étude de la connectivité effective nous est offert par la technique de l'interaction psychophysique (IPP) (Friston et al., 1997). Cette analyse statistique vise à mettre en évidence une modulation de l'activité en une aire cérébrale par une autre région distale, dans un contexte expérimental spécifique. Autrement dit, le concept mathématique à la base de la IPP se réfère à l'idée de pouvoir expliquer et prédire des variations d'activité en une région corticale (cible) par le biais d'une interaction entre l'influence d'une aire distale (source – variable physiologique -) et un paramètre expérimental relié à la tâche à accomplir (- variable psychologique -) (voir figure 1b). Dans une analyse de type IPP, les effets modelés dérivent donc de l'activité d'une seule aire cérébrale (l'aire source) et d'un régresseur qui définit le contexte expérimental. Ces deux variables – l'activité de l'aire source et le régresseur expérimental - sont multipliées pour créer un vecteur d'interaction psychophysique, qui est utilisé comme régresseur - ou variable explicative - dans une analyse standard de régression multiple avec l'activité du reste du cerveau. Les résultats de telles analyses permettent de mettre en évidence une multiplicité de régions cibles, dont une composante significative de l'activité peut être prévue et « expliquée » par la variable explicative. Les résultats obtenus se configurent comme une carte d'activation cérébrale rassemblant toute région qui montre une régression significative avec le vecteur d'interaction psychophysique. Concrètement, cette analyse nous informe à propos des liens de connectivité effective

qui se créent entre deux ou plusieurs régions pendant la réalisation d'une tâche spécifique.

Maquet et Phillips (1998) ont appliqué la IPP aux données acquises en TEP visant à caractériser les bases neurophysiologiques du sommeil paradoxal (REM sleep). Dans une étude précédente (Maquet et al., 1996), des comparaisons catégorielles entre les activations cérébrales respectives des différents états du sommeil n'avaient pas révélé d'activation au niveau des aires temporo-occipitales pendant le sommeil paradoxal. Ce résultat n'est pas en faveur de l'hypothèse d'une modulation des aires corticales par les complexes amygdaloïdes (riches en projections efférentes vers les aires corticales, et, plus spécifiquement, les cortex temporo-postérieurs) pendant le sommeil REM, comme les études sur les animaux suggèrent. L'analyse IPP a montré que, en état de sommeil REM, le débit sanguin cérébral du cortex temporo-occipital, bilatéralement, variait positivement (c'est-à-dire présentait une régression significative) avec l'activité de l'amygdale. Ces résultats ont permis aux auteurs de suggérer l'existence d'une modulation du cortex temporel par l'amygdale pendant le sommeil paradoxal, en accord avec les hypothèses. Cette étude démontre l'utilité d'une analyse de connectivité effective visant à mieux caractériser les interactions fonctionnelles à l'intérieur d'un réseau neurocognitif, et prouve que ce type d'analyse est beaucoup plus puissant qu'une analyse de comparaison catégorielle d'activité. En effet, elle vise spécifiquement à trouver des aires qui co-varient avec la variable explicative d'intérêt.

Les modèles d'équations structurelles

SEM est une technique statistique développée pour représenter et estimer les relations causales entre variables quantitatives (Bentler, 1988). Dans le cas de l'application de cette technique aux données d'imagerie cérébrale, les variables quantitatives sont représentées par l'activité des aires anatomiques impliquées dans le modèle structurel. SEM, comme d'autres techniques de connectivité effective, offre la possibilité de mesurer statistiquement l'impact direct qu'une manipulation expérimentale (par exemple deux différentes tâches à accomplir ou deux conditions alternatives d'exécution de la même tâche) entraîne sur la connexion, soit le lien causal, entre deux aires. En effet, après un calcul des liens causaux pour toutes les régions du

modèle structurel, il est possible de comparer statistiquement deux modèles différents correspondant à l'exécution de tâches différentes, afin de vérifier l'existence de changements significatifs des forces des connexions, dus à l'impact différentiel des tâches. Les liens causaux, qui représentent la force-intensité avec laquelle deux régions anatomiques sont couplées, sont dans ce cas déterminés à partir de l'analyse de la matrice de variance-covariance observée caractérisant l'activité des variables observables – les régions anatomiques - du modèle structurel. Un lien causal entre l'aire A et l'aire B est représenté par un coefficient structurel qui indique la covariance estimée entre l'activité de ces deux régions (voir figure 1c).

Dans la littérature, on retrouve différents exemples d'application des modèles SEM aux données de l'imagerie fonctionnelle à partir des études classiques de McIntosh & Gonzales-Lima (1994) en TEP et de Buechel et al. (1997, 1999) en IRMf. Par exemple, Buechel & Friston (1997) ont décrit l'impact émanant des aires préfrontales - en conditions d'attention soutenue - sur la modification des connexions effectives entre les voies visuelles postérieures pendant une tâche d'observation de stimuli en mouvement. De plus, Buechel et al. (1999) ont démontré que l'apprentissage associatif de la position d'objets dans l'espace s'accompagne d'une augmentation de la connectivité effective entre le réseau neuronal spécialisé pour l'élaboration visuelle des objets et de leur localisation spatiale, malgré le fait que l'analyse classique des sites d'activation ait montré une diminution globale d'activité des aires impliquées. Mechelli et al. (2002), quant à eux, ont reporté des données indiquant que la lecture de non-mots est associée à un renforcement des connexions des voies tant sémantiques que non-sémantiques de la lecture de mots, en suggérant qu'une tâche compliquée (comme peut l'être la lecture des non-mots) puisse se traduire en une augmentation aspécifique de l'intégration fonctionnelle. Une récente étude de Vitali et collègues (2005) a identifié grâce à la méthode SEM deux réseaux neuronaux de connectivité effective distincts et spécifiques qui semblent permettre la production de noms qui appartiennent à des catégories sémantiques différentes. Plus particulièrement, la production de noms appartenant à la catégorie des outils repose sur le renforcement des liens entre les aires frontales (notamment l'aire de Broca), pariétales inférieures et temporales de l'hémisphère gauche, tandis que la production de noms d'animaux renforce de préférence la connectivité à l'intérieur d'un réseau anatomique localisé plus postérieurement, au

niveau des aires visuelles associatives du cortex occipital. Ces différents profils d'intégration fonctionnelle renvoient aux différences cognitives caractérisant les deux catégories sémantiques, les outils étant définis principalement par leur fonction et par les informations motrices et proprioceptives associées à leur utilisation, les animaux étant mieux spécifiés par leurs caractéristiques visuelles uniques. Ce résultat offre des appuis à l'idée selon laquelle la mémoire sémantique serait organisée de façon catégorielle et offre des indices forts quant à ses soubassements neurobiologiques.

Les études mentionnées ci-dessus font référence à des recherches conduites auprès de participants normaux. Une tentative intéressante de comparer la connectivité effective entre réseaux neuronaux normaux et pathologiques a été proposée par Rowe et al. (2002). Ces derniers ont ainsi suggéré que les effets modulateurs de l'attention sur la connectivité entre les cortex préfrontal, pré-moteur et supplémentaire moteur pendant une tâche d'attention à l'action sont absents chez les individus parkinsoniens. Les auteurs proposent que ce déficit indique la présence, chez les parkinsoniens, d'une déconnexion fonctionnelle entre les aires préfrontales et le système moteur.

Quand SEM est appliqué à des données d'imagerie fonctionnelle, il est fondamental de définir un modèle structurel qui soit basé sur des connaissances anatomiques démontrées. Celles-ci doivent contempler les connexions existantes entre les régions du modèle et leurs directions. La direction d'une connexion indique la région source et celle cible de l'influence causale. L'importance de la définition d'un modèle anatomique vérifié dérive du fait que SEM ne mesure pas l'adéquation du modèle structurel. SEM mesure simplement la validité statistique (Goodness of Fit) d'une relation causale entre deux variables prédéfinies et l'influence qu'un facteur expérimental entraîne sur elle. Il faut donc s'assurer a priori de la réelle existence du lien causal – la connexion anatomique - en question. Cela représente une limite des applications des modèles SEM aux données d'imagerie fonctionnelle, même si les études sur la neurophysiologie animale ont fourni aux chercheurs des neurosciences cognitives des modèles valides de connectivité anatomique.

Un modèle SEM exige, donc, le respect des conditions suivantes:

- la connaissance préalable des connexions anatomiques existant entre les régions du modèle (grâce à la recherche chez les animaux et chez les humains)

- la participation effective des régions cérébrales (les variables observées) dans l'exécution de la tâche (grâce aux analyses standards d'activation différentielle ou bien à des analyses de connectivité fonctionnelle, voir ci-dessus), et
- la connaissance des conditions expérimentales qui déterminent la modification des connexions anatomiques.

Conséquemment, SEM représente un puissant outil pour tester des hypothèses spécifiques sur les interactions entre régions cérébrales d'intérêt. Bien évidemment, un tel modèle comporte plusieurs limites, notamment le fait que le chercheur doit déterminer préalablement les aires qui sont potentiellement connectées. Ce faisant, et compte tenu des importantes limites de la comparaison avec l'organisation chez l'animal pour plusieurs composantes de la cognition (e.g., langage), il est possible qu'un important biais se mette en place lors d'une analyse qui exclurait des aires qui pourraient jouer un rôle clé dans le réseau fonctionnel. Comparativement à SEM, une analyse de type IPP est plus exploratoire et libre de contraintes anatomiques.

Jusqu'à présent, on a décrit des techniques mathématiques (et leur application aux neurosciences cognitives) qui mesurent l'intégration fonctionnelle entre les aires cérébrales, et marqué une distinction entre la connectivité fonctionnelle et celle effective. Bien que les approches rapportées ci-dessus soient performantes et statistiquement robustes, chacune a ses limitations. Tel que noté, quand on interprète des données de connectivité fonctionnelle, il est crucial de ne faire aucune inférence pour ce qui concerne la direction des interactions fonctionnelles. En conséquence, il n'est pas permis de tirer des conclusions à propos de la modulation de l'activité d'une aire par une autre. Par contre, de telles questions sont bien légitimes quand on adopte l'approche de l'intégration fonctionnelle par le biais de la connectivité effective, même s'il faut toujours garder un esprit prudent dans l'interprétation des résultats, du fait que les modèles utilisés puissent être anatomiquement imprécis ou incomplets. Finalement, il faut être conscient qu'aucune technique peut saisir des relations non linéaires entre aires cérébrales, même si SEM peut être adéquatement généralisé tant à modéliser telles relations (pour un exemple, voir Buechel & Friston, 1997).

Les graphes d'association

Une tentative prometteuse permettant de dépasser plusieurs des contraintes de la technique SEM a été récemment proposée par un groupe de statisticiens sous la direction d'Habib Benali. Benali et collègues oeuvrent au développement d'une nouvelle méthodologie statistique permettant de modéliser les circuits neuronaux des processus cognitifs correspondant à des localisations distribuées au niveau de cerveau (Benali, 1997; Benali et al., 1998; Bellec et al., 2004). L'approche permet notamment:

- la détection des activités corticales à partir des images d'IRM fonctionnelle, et la localisation des sources d'activité en magnéto encéphalographie (MEG) et électro-encéphalographie (EEG)
- une meilleure estimation des fonctions hémodynamiques, permettant de mieux quantifier les liens fonctionnels entre activité des neurones et métabolisme
- la mise en évidence de graphes d'association entre régions fonctionnelles cérébrales, et
- l'identification des causalités entre régions fonctionnelles.

Les modèles relationnels, ou « graphes d'association », proposés par Benali et ses collègues afin d'étudier les interactions entre populations de neurones sous-jacentes aux régions activées, sont caractérisés par deux innovations majeures. La première innovation est l'intégration de différentes techniques d'imagerie cérébrale comme l'IRMf et la MEG/EEG pour la détermination des aires du réseau fonctionnel étudié, dans le but d'obtenir une meilleure résolution temporelle couplée avec une localisation anatomique plus précise du signal. La seconde innovation est une approche auto-adaptative permettant la détermination des connexions entre les régions. En conséquence, ce modèle d'analyse de la connectivité fonctionnelle combine tant une

connaissance a priori des aires anatomiques (à l'image de SEM) qui constituent le réseau d'intérêt, qu'une information guidée par les données observées (à l'inverse de SEM).

La nouvelle définition de la connectivité fonctionnelle de Benali offre un rôle central à la notion de corrélation partielle, et repose sur le principe de l'échantillonnage bayésien (Marrelec et al. 2002). Cette méthode utilise les modèles graphiques pour explorer statistiquement les interactions entre les régions co-activées. Ce faisant, on obtient une évaluation statistique rapide et robuste des différents graphes de connectivité éventuels, pour déterminer finalement le graphe le plus probable avec les correspondantes relations statistiques entre ses apex (c'est-à-dire les régions activées).

Une telle approche a déjà été appliquée à des données réelles issues de protocoles cognitifs, permettant des résultats très intéressants tant sur le plan de la recherche de base que de la clinique. Par exemple, Doyon et collaborateurs (2004) ont identifié chez des sujets normaux des modifications de connectivité fonctionnelle dans les structures cérébrales des systèmes cortico-striatal et cortico-cérébelleux lors de l'apprentissage d'une habileté motrice. Ces résultats ont été interprétés comme reflétant une plasticité cérébrale sous-jacente au processus de consolidation de la tâche d'apprentissage moteur. Une application clinique de cette méthode est offerte par l'équipe de Benali elle-même, dont l'un des travaux vise à caractériser chez des patients atteints de gliomes intracérébraux, chez qui l'on observe une réorganisation fonctionnelle pré- et post-opératoire (Duffau et al., 2002), les changements de connectivité fonctionnelle pré- et post- opération chirurgicale entre les régions du langage. Le processus de redistribution des activités cérébrales chez les patients lors de tâches sensori-motrices a été analysé par l'intermédiaire des graphes de connectivité, pour appréhender certains phénomènes de plasticité cérébrale.

La méthode des graphes d'association, bien que prometteuse, est néanmoins à un stade encore précoce de développement. En particulier, il est actuellement impossible d'utiliser telle approche pour analyser les réseaux de connectivité suite à des acquisitions mono-événementiels (à l'inverse de SEM). Par ailleurs, cette méthode ne permet pas non plus la mesure directe des effets d'une manipulation expérimentale (par exemple, l'alternance de deux conditions ou de deux tâches cognitives) sur les graphes de connectivité. En effet, à ce jour, cette méthode ne calcule qu'un seul graphe, le plus probable, pour chacune des conditions expérimentales, analysées comme étant

indépendantes les unes des autres et offre, donc, une esquisse statique et parcellisée de l'expérience. Une telle analyse ne permet donc pas de saisir entièrement les dynamiques cognitives complexes à la base des modifications et ajustements de la connectivité cérébrale.

Conclusion

Par ce texte, nous avons souhaité offrir un résumé des principales approches et méthodes d'analyse mathématique appliquées aux données d'imagerie cérébrale qui permettent plus particulièrement l'exploration des réseaux fonctionnels à la base des processus cognitifs.

La perspective de l'intégration fonctionnelle ne doit pas être considérée comme une alternative de l'analyse catégorielle classique des données de la neuroimagerie. Au contraire, ces deux types d'analyses sont complémentaires. L'analyse soustractive représente souvent le premier pas vers une analyse d'intégration fonctionnelle. Il devient cependant de plus en plus évident qu'une analyse intégrative offre des conclusions qui ne peuvent pas ressortir d'une analyse d'activation standard.

Les thèmes traités dans cette exposition ne veulent pas être exhaustifs. Ainsi, ont été exclues les approches mathématiques représentées par les modèles dynamiques causaux (dynamic causal modeling, voir Mechelli, 2003), qui sont également basés sur une statistique de type bayésien. Par ailleurs, d'autres approches non strictement mathématiques sont aussi utilisées en imagerie cérébrale pour analyser les patrons d'intégration fonctionnelle, notamment la combinaison de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) avec les techniques d'imagerie fonctionnelle. La SMT peut en effet être utilisée pour perturber directement l'activité de certaines régions corticales cibles, et la TEP, l'IRMf ou l'EEG peuvent révéler quelles autres aires distales sont directement affectées par la perturbation, en dévoilant, donc, leur lien anatomique avec la région cible (Paus et al. 1997; voir Pascual-Leone et al., 2000 pour une revue de la question). Toutefois, malgré des résultats encourageants, beaucoup de travail reste encore à faire pour obtenir un cadre global de la connectivité effective cérébrale à partir de l'utilisation combinée de la SMT et de l'imagerie fonctionnelle.

Il apparaît cependant de plus en plus que l'approche de l'intégration fonctionnelle, avec ses différentes méthodes mathématiques, offre une contribution unique et spécifique aux neurosciences cognitives, et que le futur de la neuroimagerie fonctionnelle passe par le développement des concepts de connectivité fonctionnelle et effective.

Bibliographie

- Aertsen, A., Bonhoeffer, T., & Kruger, J. (1987). Coherent activity in neural populations: analysis and interpretation. In: E.R. Caianello (Ed.), *Physics of Cognitive Processes*, (pp. 1-34). Singapore: World Scientific Publishing.
- Bellec, P., Marrelec, G., Perlberg, V., Jbabdi, S., Jolivet, O., Pelegriani-Issac, M., Doyon, J., & Benali, H. (2004). Identification of a large-scale functional network in functional magnetic resonance imaging. *IEEE ISBI Proc 2004*. CDROM: 848-851.
- Benali, H. (1997). Analyse des données en IRM fonctionnelle. In: J. Bittoun, M. Décorps, & D. Le Bihan (Eds.), *Méthodes et application de l'imagerie neurofonctionnelle*, (pp. 161-169). Le Vésinet: INSERM.
- Benali, H., Anton, J.L., Péligrini, M., Di Paola, M., Bittoun, J., Burnod, Y., & Di Paola, R. (1998). Space-time statistical model for functional MRI image sequences. In: J. Duncan & D. Gindi (Eds.), *Information Processing in Medical Imaging*, (pp. 285-298). Berlin: Springer.
- Bentler, P.M. (1988). Causal modelling via structural equation systems. In: J.R. Nesselroade and R.B. Cattell (Eds.), *Handbook of multivariate experimental psychology*, 2nd ed. (pp. 317-335). New York: Plenum.
- Buechel, C., Coull, J.T., Friston, K.J. (1999). The Predictive Value of Changes in Effective Connectivity for Human Learning. *Science*, 283, 1538-1541.
- Buechel, C., & Friston, K.J. (1997). Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cerebral Cortex*, 7, 768-778.
- Doyon, J., Bellec, P., Burnod, Y., Posé, C., Jolivet, O., Pelegriani-Issac, M., Ungerleider, L.G., & Benali, H. (2004). How the human brain learns new adapted movements. *Neuroimage: Human Brain Mapping Meeting Proceedings*. Elsevier; 2004: S41.
- Duffau, H., Denvil, D., & Capelle, L. (2002). Long term reshaping of language, sensory and motor maps following glioma resection: a new parameter to integrate in the surgical strategy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 511-516.
- Elliott, R. (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65, 49-59. Review.
- Friston, K.J. (1994). Functional and Effective Connectivity: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2, 56-78.

- Friston, K.J. (2002). Functional integration and inference in the brain. *Progress in Neurobiology*, 68, 113-143. Review.
- Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R.J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage*, 6, 218-229.
- Horwitz, B. (1989). Functional neural systems analyzed by use of interregional correlations of glucose metabolism. In: J.-P. Ewert & M.A. Arbib (Eds.), *Visuomotor Coordination*, (pp.873-892). New York: Plenum Press.
- Horwitz, B., Grady, C., Haxby, J.V., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I., Ungerleider, L.G., & Mishkin, M. (1992). Functional associations among human extrastriate brain regions during object and spatial vision. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 311-322.
- Maquet, P., Péters, J.M., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid eye movement sleep and dreaming. *Nature*, 383, 163-166.
- Maquet, P., & Phillips, C. (1998). Functional brain imaging of human sleep. *Journal of Sleep Research*, 7, suppl. 1, 42-47.
- Marrelec, G., Pélégrini-Issac, M., & Benali, H. (2002). Conditional independence graphs for functional connectivity in functional MRI. *Proceedings of IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, 903-906.
- McIntosh, A., & Gonzalez-Lima, F. (1994). Structural equation modelling and its application to network analysis in functional brain imaging. *Human Brain Mapping*, 2, 2-22.
- McIntosh, A.R., Nyberg, L., Bookstein, F.L., & Tulving, E. (1997). Differential functional connectivity of prefrontal and medial temporal cortices during episodic memory retrieval. *Human Brain Mapping*, 5, 323-327.
- Mechelli, A., Penny, W.D., Price, C.J., Gitelman, D.R., & Friston, K.J. (2002). Effective connectivity and intersubject variability: using a multisubject network to test differences and commonalities. *Neuroimage*, 17, 1459-1469.
- Mechelli, A., Price, C.J., Noppeney, U., & Friston, K.J. (2003). A dynamic causal modeling study on category effects: bottom-up or top-down mediation? *Journal of cognitive neuroscience*, 15, 925-934.

Nyberg, L., McIntosh, A.R., Cabeza, R., Habib, R., Houle, S., & Tulving, E. (1996). General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: What, Where, and When. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93, 11280-11285.

Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 232-237. Review.

Paus, T., Jech, R., Thompson, C.J., Comeau, R., Peters, T., & Evans, A.C. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *Journal of Neurosciences*, 17, 3178–3184.

Rowe, J., Stephan, K.E., Friston, K.J., Frackowiak, R., Lees, A., & Passingham, R. (2002). Attention to action in Parkinson's disease. Impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain*, 125, 276-289.

Vitali, P., Abutalebi, J., Tettamanti, M., Rowe, J., Scifo, P., Fazio, F., Cappa, S.F., & Perani, D. (2005). Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity. *Brain and Language*, 93, 32-45.

Figure 1. Illustration graphique des différentes approches de connectivité.

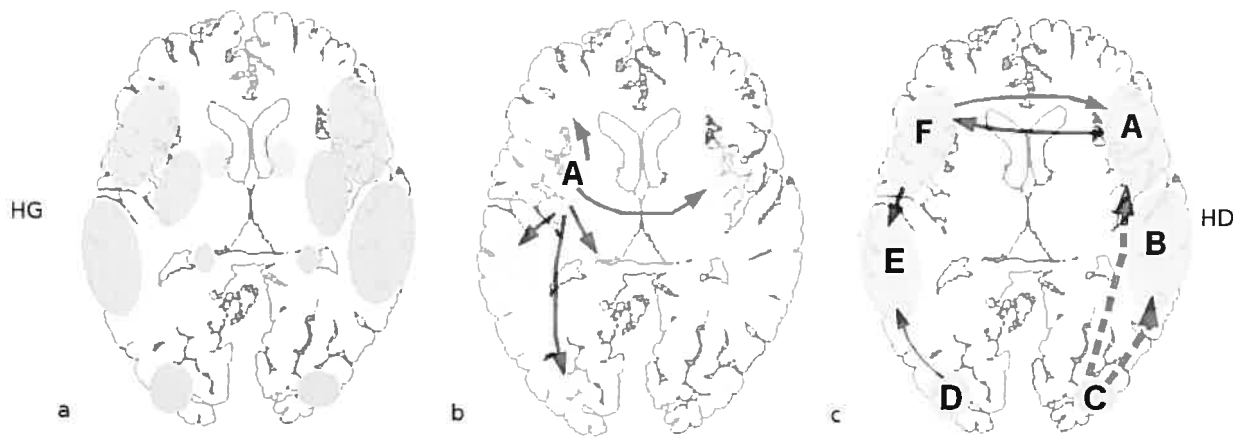


Figure 1 – Illustration graphique (HG = hémisphère gauche; HD = hémisphère droit) de la signification des différentes approches mathématiques de l'analyse de la connectivité corticale. Les modèles de connectivité représentés ont été créés à partir de données fonctionnelles simulées. Figure 1a – Carte cérébrale d'activations différentielles résultant d'une analyse soustractive standard (spécialisation fonctionnelle). Figure 1b - Interaction psychophysiological : « A » est la région source dont la variation de l'activité neuronale (variable physiologique) influence directement l'activité des régions cibles (flèches unidirectionnelles) selon un paramètre du devis expérimental (variable psychologique). Figure 1c - Modèle d'équations structurelles : le modèle structurel est défini par les régions A à F, à l'intérieur duquel les flèches directionnelles indiquent les liens causaux existant entre les aires. Les flèches continues représentent un lien de type positif, tandis que les flèches en pointillés un lien de type négatif. L'épaisseur de chacune des flèches est proportionnelle à la force/intensité de la connexion entre les régions du modèle.

Figure 1 – Graphical illustration (HG = left hemisphere; HD = right hemisphere) of the concept of the different mathematical approaches to cortical connectivity. The models of connectivity represented in the Figure are based on simulated functional imaging data. Figure 1a – Brain activations map resulting from a standard differential analysis (functional specialization). Figure 1b - Psychophysiological interaction: « A » is the source region whose neuronal activity status (physiological variable) directly affects activity in target regions (connected to “A” by single arrows) depending on an experimental factor (psychological variable). Figure 1c - Structural equation modelling: structural model is defined by regions A to F, and causal connections between them are illustrated by single arrows. Continuous and dot arrows represent respectively the positive and negative influence that one region can have upon another. Connection strength is proportional to arrow size.

Dans l'article de revue présenté ci-dessus, on a exposé la notion de connectivité cérébrale. Ci-après, on rapporte les principales théories cognitives de l'organisation catégorielle du système sémantique et les modèles anatomo-fonctionnels qui ont guidé le choix des régions d'intérêt (ROIs) lors de l'analyse de la connectivité effective dans l'étude d'évocation lexicale (génération sémantique) chez les individus sains.

Organisation catégorielle du système sémantique

La recherche neuropsychologique a démontré que l'habileté à catégoriser les connaissances selon certaines caractéristiques sémantiques est une opération fondamentale du système sémantique qui serait nécessaire – entre autres – à la reconnaissance des objets, à l'apprentissage et à la communication verbale. Cette organisation catégorielle des concepts peut être perturbée par des maladies du système nerveux central, comme par exemple un trouble neurodégénératif, un accident vasculaire cérébral (AVC), une tumeur cérébrale ou une encéphalite. Les troubles cognitifs découlant de ces atteintes neuronales pourraient entraîner une perte généralisée ou sélective des connaissances répertoriées dans le système sémantique (troubles d'identification et/ou de dénomination).

Warrington, Shallice et McCarthy ont été les premiers chercheurs à remarquer que chez un même individu, les connaissances relatives aux éléments d'une catégorie donnée pouvaient être sélectivement atteintes, tandis que celles relatives à d'autres catégories d'éléments étaient préservées (trouble spécifique à une catégorie sémantique). Ils ont notamment décrit l'existence d'une double dissociation¹ entre les catégories des éléments "vivants" et "non vivants" (la dichotomie "living" – "non-living" selon la terminologie anglaise) (Warrington and McCarthy, 1983; Warrington and McCarthy, 1987; Warrington and Shallice, 1984). Dès leurs premières observations cliniques, de nombreux individus présentant des troubles sémantiques spécifiques à une catégorie ont été décrits (voir (Gainotti, 2000) pour une revue de la littérature).

¹ En neuropsychologie cognitive, observer une double dissociation est nécessaire pour postuler deux modules fonctionnellement distincts, afin de contrôler l'effet de difficulté. Une double dissociation consiste à observer, chez un patient, une habileté A affectée et une habileté B préservée chez ce même individu, tandis que chez un autre individu l'habileté A est préservée et l'habileté B affectée. Au niveau neuroanatomique, la double dissociation exige que le symptôme A apparaisse lors de lésions dans une structure mais non dans une autre, et que le symptôme B apparaisse lors de lésions dans la dernière structure mais non dans la première. Chaque fois qu'une telle dissociation manque, la spécificité des effets des lésions n'a pas été démontrée.

Différentes interprétations théoriques ont été proposées pour expliquer les mécanismes cognitifs à la base de la spécificité catégorielle:

- *La théorie des caractéristiques sensorielles et fonctionnelles/motrices* propose que les catégories sont définies selon le type d'informations requises pour reconnaître/identifier les éléments leur appartenant. Selon cette théorie, les items de la catégorie "éléments vivants" (animaux, fruits, végétaux, etc.) seraient identifiés grâce à des connaissances d'ordre sensoriel, dérivant de l'élaboration perceptive de leurs caractéristiques constituantes (sons, forme, couleur, etc.). Au contraire, les objets manipulables (tournevis, marteau, ciseaux, etc.) seraient identifiés grâce à des connaissances concernant leur fonction et le plan moteur associé à leur usage (A quoi ça sert? Comment ça fonctionne?) (Martin et al., 2000 ; Warrington and McCarthy, 1983; Warrington and Shallice, 1984).
- *La théorie de la spécialisation* suggère que, suite à des pressions évolutives, des mécanismes spécialisés auraient été sélectionnés de façon adaptative afin de distinguer au niveau perceptif et conceptuel entre les éléments "vivants" et "non vivants". Ceci aurait produit une véritable ségrégation des concepts – cognitive et neuronale – relatifs aux différentes entités (Caramazza and Shelton, 1998).
- *La théorie de la co-occurrence de caractéristiques structurelles (modèles connexionnistes)* propose que l'organisation conceptuelle en catégories sémantiques reflète la co-occurrence statistique des propriétés des objets plutôt que la dichotomie explicite entre les catégories des items "vivants" et "non vivants" (Caramazza et al., 1990; Garrard et al., 2001 ; Tyler and Moss, 2001).

Alors que la théorie sensori-motrice bénéficie aujourd'hui d'un consensus assez ample au sein de la communauté scientifique, l'explication cognitive de l'organisation catégorielle est encore un sujet d'étude controversé.

Le substrat neuroanatomique de l'organisation catégorielle des concepts est également sujet à débat. Des études de cas bien documentées, la plus part d'étiologie infectieuse ou neurodégénérative, ont montré de façon consistante que les individus ayant un trouble sélectif pour les items de la catégorie "éléments vivants" présenteraient des

lésions au niveau des régions antérieures des lobes temporaux (Gainotti, 2000). Toutefois, il n'a pas encore été possible de réaliser des études de groupe afin de fournir un appui statistique à ces observations cliniques. Par contre, des troubles spécifiques aux items de la catégorie "éléments non vivants" ont été reportés chez des individus ayant des lésions au niveau des régions périsylviennes dorsolatérales de l'hémisphère gauche (Gainotti, 2000).

Une approche complémentaire à l'étude des bases cérébrales des connaissances sémantiques est représentée par l'utilisation des techniques de neuroimagerie fonctionnelle chez les individus sains engagés dans des tâches impliquant une distinction entre différents concepts. Celles-ci ont mis en évidence des activations cérébrales spécifiques à différentes catégories sémantiques (Cappa et al., 1998 ; Devlin et al., 2002 ; Martin et al., 1996b ; Mummery et al., 1996 ; Perani et al., 1995). En particulier, les items de la catégorie "éléments vivants" seraient associés à des activations principalement au niveau des cortex visuels associatifs postérieurs (Martin et al., 1996a; Mummery et al., 1998; Perani et al., 1995; Perani et al., 1999) tandis que les éléments "non vivants" seraient plutôt associés à des activations de l'hémisphère gauche, au niveau du gyrus temporel supérieur, du gyrus moyen postérieur ainsi que du cortex frontal inférieur (Cappa et al., 1998 ; Chao et al., 1999; Damasio et al., 1996 ; Devlin et al., 2002 ; Gorno-Tempini et al., 2000; Martin et al., 1996b ; Moore and Price, 1999a; Mummery et al., 1998 ; Mummery et al., 1996).

Il y aurait donc une discordance entre les études chez les patients et les individus sains, limitativement à la catégorie "éléments vivants". Notamment, les études comportementales chez les patients démontrent l'implication des lobes temporaux antérieurs dans le traitement sémantique des éléments "vivants". Au contraire, les expériences de neuroimagerie chez les individus contrôles mettent plutôt en évidence le rôle des régions visuelles postérieures. Les limites de l'IRMf à détecter adéquatement le signal BOLD (cf. annexe 1 pour la description de ce signal) au niveau des régions temporelles pourraient expliquer l'absence d'activations dans ces régions. Néanmoins, plusieurs études en TEP ont également failli à montrer des activations temporelles antérieures dans le cas des stimuli de la catégorie "éléments vivant". Toutefois, une méta-analyse portant sur sept études en TEP (Devlin et al., 2002) a mis en évidence - malgré la variabilité entre les sujets et l'absence de signal dans chacune des études considérées séparément - des activations au niveau des pôles temporaux pour les items "vivants". Une récente étude de Brambati et al. (Brambati et al., 2006) a confirmé ce résultat en corrélant les performances en dénomination de figures d'éléments "vivants" et "non vivants" avec le volume de matière

grise dans différentes régions du cerveau (*voxel-based morphometry*) chez des individus souffrant d'un trouble neurodégénératif. En particulier, la dénomination des items "vivants" corrélait positivement avec le volume cérébral au niveau de la portion médiale du pôle temporal antérieur droit, en suggérant que cette aire joue un rôle important dans l'élaboration des informations concernant les éléments "vivants".

Les trois prochains chapitres rapportent les données anatomo-fonctionnelles qui ont guidé le choix des ROIs lors de l'étude de dénomination chez les individus aphasiques. Dans le premier, présenté ci-après, on évoque les bases neuronales associées à la dénomination de figures chez les individus sains.

Anatomie fonctionnelle de la dénomination de figures

La dénomination de figures est utilisée couramment dans la pratique médicale comme un outil clinique mesurant le langage chez les adultes et les enfants ayant un trouble neurologique. Similairement à la lecture, la dénomination de figures prévoit la production de sons linguistiques (l'étiquette verbale) associés à un stimulus visuel. Du point de vue cognitif, ceci demande l'intégration de processus perceptifs, sémantiques et phonologiques. Après la perception des caractéristiques visuelles de bas niveau de l'objet à dénommer, des représentations perceptives de plus en plus abstraites sont élaborées (Marr, 1982) jusqu'à accéder aux informations structurelles emmagasinées concernant sa forme en 3D. Toutefois, l'identification de l'objet demande encore l'accès aux informations sémantiques relatives à ses attributs perceptifs et fonctionnels (Chertkow et al., 1992 ; Riddoch and Humphreys, 1987). Finalement, la dénomination nécessite l'accès et l'activation de la représentation phonologique emmagasinée du nom de l'objet (accès lexical) (voir Figure 1).

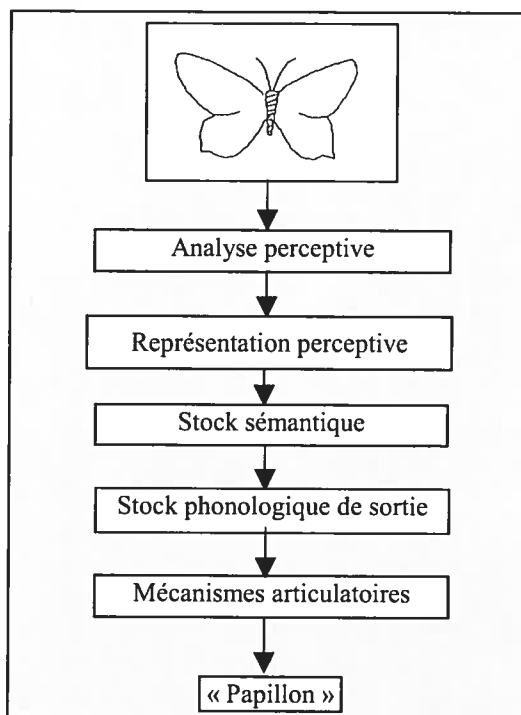


Figure 1. Schéma boxologique du processus de dénomination (Ellis et al., 1992).

Il y a plusieurs évidences qu'une atteinte au niveau de chacun de ces processus cognitifs entraîne un déficit de la dénomination de figures. Par conséquent, la présence d'un tel déficit pourrait suggérer le diagnostic de différents troubles cognitifs, comme une agnosie visuelle (déficit de type perceptif), une anomie (déficit d'accès lexical), et une démence sémantique (trouble de la sémantique).

On retrouve des évidences concernant la localisation anatomique de ces différents niveaux de traitement dans des études de cas comportementales d'individus cérébrolésés et, plus récemment, dans des expériences de neuroimagerie fonctionnelle. En particulier, les déficits d'accès lexical sont strictement associés à une lésion de l'hémisphère gauche. Toute atteinte à l'hémisphère gauche pourrait entraîner, en phase aiguë, un déficit d'accès aux mots plus ou moins sévère. Par contre, il est très rare de rencontrer un tel déficit après une lésion survenue à l'hémisphère droit chez des individus droitiers (voir plus loin pour une discussion des sites lésionnels du manque du mot).

De nombreuses études en TEP – et plus rarement en IRMf – chez des individus sains ont essayé de définir l'anatomie fonctionnelle de la dénomination de figures en comparant cette tâche avec la lecture (Bookheimer et al., 1995; Moore and Price, 1999b), la dénomination de couleurs (Price et al., 1996), la génération verbale (Etard et al., 2000), la

catégorisation sémantique (Tyler et al., 2004), ainsi qu'avec plusieurs types de tâches de référence (Murtha et al., 1999). D'autres études fonctionnelles ont investigué comment le patron d'activation associé à la dénomination de figures change selon le type de tâche - à voix haute ou silencieuse - (Zelkowitz et al., 1998), la catégorie sémantique de l'objet à dénommer (Chao et al., 1999; Chao and Martin, 2000; Chao et al., 2002; Damasio et al., 1996; Grabowski et al., 1998; Kawashima et al., 2001; Martin et al., 1996a; Moore and Price, 1999a; Smith et al., 2001), la modalité d'acquisition (Votaw et al., 1999), la langue utilisée (Vingerhoets et al., 2003), le genre des participants (Grabowski et al., 2003), et au cours de l'apprentissage (van Turenhout et al., 2003; van Turenhout et al., 2000).

Une tentative intéressante de dissocier les systèmes neuronaux à la base de la dénomination de figures selon les composantes perceptive, sémantique et phonologique a été proposée par Price et al. (2005) (Price et al., 2005) lors d'une méta-analyse des études publiées. Les auteurs ont sélectionné 18 études fonctionnelles portant sur la dénomination de figures et ils les ont classifiées en deux catégories selon le type de tâche de référence adoptée: de bas ou de haut niveau. Les premières – avec tâche de référence de bas niveau, par exemple des lignes aléatoires ou des carrés gris – ne cherchaient pas à contrôler pour la production orale ni pour les processus perceptifs plus complexes, en permettant ainsi la détection de toutes les régions impliquées dans la dénomination de figures sans distinguer si celles-ci étaient associées au traitement perceptif, sémantique ou phonologique. Par contre, les deuxièmes – avec tâche de référence de haut niveau, par exemple des visages renversés ou des carrés colorés, associés à une réponse orale comme "OK" – cherchaient à contrôler pour les mécanismes de production orale et pour les processus perceptifs plus complexes avec le but d'identifier les aires spécifiquement associées à l'identification de l'objet et à son élaboration sémantique. De plus, les auteurs ont réalisé deux expériences en TEP chez des participants contrôles visant à isoler les régions cérébrales associées au traitement visuel perceptif (expérience 1) et au traitement sémantique et phonologique d'objets (expérience 2). Le but de ces deux études était de comparer les aires ainsi détectées avec celles mises en évidence par la méta-analyse, selon le type de tâche de référence adoptée, afin de pouvoir distinguer – lors de la dénomination de figures – les activations associées au traitement perceptif (comparables à celles de l'expérience 1) et celles découlant du traitement sémantique et phonologique de l'objet (comparables à celles de l'expérience 2).

La méta-analyse, incluant sans distinction toutes les études utilisant des tâches de référence de bas ou de haut niveau, a révélé qu'un réseau étendu de structures serait associé

à la dénomination de figures. Ce réseau comprend des structures de l'hémisphère gauche, notamment le gyrus frontal inférieur et moyen, la *pars triangularis* et l'*operculus* frontal, l'insula, le gyrus temporal inférieur et moyen, le gyrus para-hippocampal et le thalamus, et des structures bilatérales, notamment l'aire motrice supplémentaire, la partie dorsale du gyrus pré-central, les pôles temporaux, le gyrus fusiforme et lingual, le gyrus occipital moyen et supérieur, le sulcus calcarine, le cuneus dorsal et, enfin, le cervelet. Toutefois, douze structures seraient plus activées lorsqu'on utilise une tâche de référence de bas niveau. Ces structures se situent principalement au niveau des régions ventro-occipitales, postérieures temporales, frontales inférieures et cérébelleuses. Quatre de ces douze structures seraient associées à un traitement de type perceptif, d'après les résultats découlant de l'expérience 1: le gyrus occipital inférieur de l'hémisphère droit, et le cuneus ventral, le gyrus lingual et la partie centrale du gyrus fusiforme de l'hémisphère gauche. Six structures seraient associées à l'élaboration phonologique ou à la production orale du mot, selon les résultats de l'expérience 2: l'*operculus* frontal, le gyrus frontal inférieur, le cervelet, l'insula, le thalamus et le cingulus de l'hémisphère gauche. Les deux dernières structures – les aires temporales supérieures bilatérales et le gyrus temporal moyen gauche – seraient associées à l'élaboration auditive de la production orale effectuée lors de la dénomination, comme elles correspondent aux aires classiques de la perception du langage (Crinion et al., 2003 ; Scott et al., 2000). Par contre, neuf structures seraient plus activées lorsqu'on utilise une tâche de référence de haut niveau. Celles-ci ont été identifiées au niveau des aires occipitales dorsales et temporales antérieures. Il s'agit notamment de la *pars triangularis* du gyrus frontal inférieur, du gyrus temporal inférieur postérieur et du gyrus fusiforme antérieur de l'hémisphère gauche, du gyrus occipital moyen dorsal, du gyrus para-hippocampal, du sulcus calcarine et du cervelet de l'hémisphère droit, ainsi que des pôles temporaux et du cuneus dorsal bilatéralement. Ces régions sont activées également lors de la tâche de décision sémantique de l'expérience 2 et seraient ainsi associées à l'élaboration sémantique des objets à dénommer.

Après avoir exposé ci-dessus les bases neuronales associées à la dénomination de figures chez les individus sains, on introduit maintenant les notions d'aphasie et d'anomie et on décrit le modèle cognitif et les données lésionnelles du manque du mot. On mentionne ensuite les études comportementales portant sur l'efficacité de la thérapie de la dénomination. On décrit enfin les études de neuroimagerie qui ont investigué les corrélats neuronaux des interventions orthophoniques, en distinguant entre les mécanismes neurophysiologiques de la réactivation péri-lésionnelle et du recrutement des aires homologues de l'hémisphère droit.

Aphasie et récupération linguistique

L'aphasie est un trouble de la compréhension et/ou de la production du langage dû à une lésion cérébrale touchant les aires critiques du langage – principalement les régions péri-sylviennes de l'hémisphère gauche. L'ampleur de l'impact de cette incapacité incite de nombreux chercheurs et cliniciens à l'étudier plus précisément. Leurs buts sont doubles : (1) améliorer les connaissances fondamentales en terme de description et de classification des aphasies afin de (2) progresser au niveau de la prise en charge des patients et plus spécifiquement au niveau des traitements orthophoniques proposés dans le cadre des rééducations.

Un patient aphasique peut présenter plusieurs déficits linguistiques (agrammatisme, déficit de la répétition, déficit de la compréhension, manque du mot, etc.). Dans ce manuscrit, seul le déficit étudié dans les travaux expérimentaux de cette thèse sera abordé: le manque du mot.

Anomie

Le manque du mot, ou anomie, apparaît clairement comme un des symptômes les plus fréquents dans la mesure où il se rencontre dans toutes les formes d'aphasie. Il est très fréquemment l'objet de plainte des patients qui le pointent comme le trouble majeur les empêchant de communiquer. De plus, l'évolution positive des aphasies est souvent représentée par une aphasie dite « anomique »; les personnes aphasiques présentent alors de

bonnes facultés de compréhension, de production et de répétition tout en conservant une difficulté à trouver leurs mots, que ce soit pour les noms ou pour les verbes. Par conséquent, le caractère à la fois perturbant et fréquent de ce symptôme a motivé de multiples équipes à se pencher sur les origines du déficit pour ensuite trouver un moyen d'y remédier.

Manifestations cliniques

Dans le discours conversationnel, l'anomie se manifeste par l'emploi de verbes passe-partout, l'abondance de phrases avortées, les pauses longues et fréquentes ainsi que la présence de nombreux mots vides (« euh... »). Elle peut aussi se manifester par la survenue de périphrases plus ou moins adéquates et par diverses transformations verbales et néologismes.

Dans les épreuves de dénomination orale, que les stimuli soient visuels, tactils ou auditifs, le déficit se révèle par des absences de réponse, des délais de réponses très longs, des périphrases, des paraphrasies sémantiques et phonologiques ainsi que des néologismes.

Le manque du mot peut également se retrouver à l'écrit. Néanmoins, la correspondance oral/écrit n'est pas aussi stricte que l'on peut le penser, et il n'est pas rare de voir une importante dissociation entre ces deux modalités. En effet, d'après le modèle boxologique de Caramazza dit modèle de « réseau indépendant » (Caramazza and Miozzo, 1997), un patient peut très bien ne pas parvenir à dénommer un item à l'oral et y arriver parfaitement à l'écrit.

Du point de vue linguistique, le manque du mot est un déficit qui varie en fonction de certains facteurs. Nickels et al. (Nickels and Howard, 1995) ont montré que la concrétude du mot (si le mot est plus ou moins concret ou abstrait), sa classe grammaticale, sa fréquence lexicale, sa fréquence d'utilisation par le patient avant et après son AVC et son âge d'acquisition influencent nettement l'anomie des patients.

Bien que le manque du mot se retrouve autant dans le discours spontané que dans les tâches de dénomination, il est essentiellement étudié dans la littérature par l'intermédiaire de tâches de dénomination qui consistent à dire à haute voix le nom des items présentés. Comme on l'a vu auparavant, d'après le modèle boxologique d'Ellis et al. (Ellis et al., 1992) la dénomination orale ferait intervenir quatre étapes (cf. figure 1, "Anatomie fonctionnelle de la dénomination de figures") allant de la perception de l'objet à la prononciation de son

nom. Un déficit dans l'analyse perceptive plus couramment appelé agnosie, et un déficit dans les mécanismes articulatoires plus couramment appelé trouble arthrique ne constituent pas à proprement parler des déficits linguistiques. Ils résultent respectivement d'un déficit d'identification visuelle et d'un déficit moteur. La littérature dédiée à l'étude des troubles anomiques de l'aphasie porte plus spécifiquement sur les déficits sémantiques et/ou phonologiques (Kay and Ellis, 1987). Ainsi les patients peuvent se trouver dans l'incapacité d'accéder ou d'utiliser le savoir sémantique et/ou le savoir phonologique.

L'altération du système sémantique se manifeste cliniquement par la présence d'erreurs sémantiques en compréhension et/ou en production. L'explication cognitive de ces déficits est encore sujet à débat dans la mesure où les chercheurs sont loin de s'accorder sur l'existence d'un système sémantique unique commun à toutes les modalités d'entrée et de sortie (oral, écrit) (Caramazza and Hillis, 1990). Certains auteurs considèrent l'existence de systèmes sémantiques multiples propres à chaque modalité d'entrée (Shallice, 1988). Cependant, la majorité des études consacrées à ce sujet considèrent l'existence d'un système sémantique unique dans lequel les représentations sont conçues comme des combinaisons de traits sémantiques élémentaires connectés entre eux.

Les manifestations cliniques de l'altération du système phonologique se traduisent par une identification tout à fait correcte des objets (les patients décrivent les objets, miment leur utilisation) couplée à une incapacité de trouver le nom correct de l'objet. Ces patients produisent soit des périphrases, soit des paraphasies sémantiques et phonémiques, soit des absences de réponse. L'interprétation cognitive de ce déficit clinique n'est pas encore clairement établie puisque deux déficits cognitifs difficilement dissociables pourraient être à l'origine de ces perturbations (Rapp and Caramazza, 1993). Le premier déficit proviendrait d'une altération des processus d'accès aux représentations par ailleurs bien conservées. Le second déficit proviendrait d'une altération des représentations phonologiques elles-mêmes. Certains parlent plus précisément d'une élévation pathologique des seuils d'activation des représentations phonologiques ce qui rendrait l'activation de ces représentations plus laborieuse (Hillis and Caramazza, 1992).

Données lésionnelles

Les travaux examinant l'anatomie des troubles aphasiques, et plus spécifiquement l'anatomie de l'anomie, restent encore peu nombreux. Si le manque du mot peut

classiquement être observé dans une large variété de lésions de l'hémisphère gauche, certaines études soulignent le rôle de trois ensembles lésionnels (Kreisler et al., 2000 ; Kuljic-Obradovic, 2003) :

- Lésions combinées du lobe frontal inférieur et du lobule pariétal inférieur
- Lésions combinées du lobe temporal supérieur, du lobe temporal moyen et du noyau caudé
- Lésions combinées du lobe temporal supérieur, du lobe temporal moyen et du thalamus

En l'espace d'environ un siècle, les connaissances sur les correspondances anatomo-cliniques de l'aphasie se sont affinées. Notamment, les techniques d'imagerie ont apporté une précision dans les délimitations des lésions, mais la plus importante avancée réside dans l'émergence des techniques d'imagerie fonctionnelle qui permettent actuellement l'accès aux mécanismes cérébraux sous-tendant la récupération linguistique.

Réadaptation comportementale des troubles anomiques

Bien que certaines méta-analyses ne démontrent pas un effet systématique des traitements orthophoniques (Greener et al., 2000), il semblerait tout de même que, pour la majorité des patients, ce type de thérapie provoque une amélioration des performances linguistiques (Nickels, 2002). L'hétérogénéité des résultats est bien évidemment à mettre en relation avec la variabilité des thérapies ainsi qu'avec l'hétérogénéité des profils cliniques des patients. Néanmoins, lorsqu'il y a une efficacité, celle-ci serait d'autant plus importante que la rééducation est longue et intensive (Albert, 1998; Robey, 1994) et qu'elle a débuté en phase précoce post-AVC (Robey, 1994).

Les effets bénéfiques des thérapies obtenus dans les études comportementales sont maintenant soutenus par l'observation d'une plasticité fonctionnelle cérébrale.

Les thérapies retrouvées dans la littérature concernent l'ensemble des déficits présents chez les patients aphasiques tels que l'agrammatisme, la persévération, le manque

du mot, etc. Toutefois, comme il a été présenté précédemment, le manque du mot est le déficit présent dans toutes les formes d'aphasie et il a fait l'objet de nombreuses plaintes par les patients. Ainsi, le manque du mot est le sujet d'une littérature très dense. Dans les paragraphes qui suivent, les phénomènes de réadaptation seront abordés du point de vue comportemental puis cérébral en se concentrant spécifiquement sur les rééducations du manque du mot.

Les techniques linguistiques utilisées dans les rééducations orthophoniques de l'anomie se scindent en deux groupes : les techniques faisant appel au système sémantique et celles sollicitant le système phonologique.

L'ensemble des thérapies « sémantiques » a pour but de restaurer des connaissances sémantiques en réapprenant aux patients les distinctions conceptuelles entre les mots. Ce réapprentissage s'accomplirait grâce au caractère répétitif de la thérapie. Les tâches les plus fréquemment retrouvées se départagent en deux types : (1) celles qui nécessitent la production du mot-cible par le patient et (2) celles qui ne la nécessitent pas. Les premières techniques qui font appel à la production du mot-cible comprennent les tâches de jugement sémantique par l'intermédiaire de questions à choix forcé (« de la poire et de la table, quel est le fruit ? ») et les tâches de complétions de phrases. Les secondes regroupent les tâches d'appariement d'un mot prononcé ou d'un mot écrit à une image (montrez la « guitare » parmi les cinq images suivantes : guitare, violon, harpe, poire, vélo), les tâches d'appariement d'items sémantiquement liés, les tâches de jugement sémantique par l'intermédiaire de questions fermées (« la poire est-elle un fruit ? »), la description des caractéristiques de l'objet. Certaines études ont mis en place une technique d'appariement que les auteurs nomment « strictement sémantique » car elle ne fait en aucun cas appel à la forme morphologique du mot (désignez l'astre de la nuit parmi les cinq images suivantes : pain, soleil, lune, étoile, banane).

Quant à la portée des thérapies sémantiques, la plupart des études présentant des patients avec un trouble du système sémantique rapportent des effets bénéfiques de l'entraînement sur le long terme spécialement lorsque le patient a un retour sur le caractère adéquat de sa réponse (feedback) et une discussion avec le thérapeute sur les caractéristiques sémantiques de l'objet (Hillis, 1991 ; Hillis, 1998). Alors que certaines études exposent une généralisation des effets bénéfiques sur d'autres items non inclus dans la thérapie mais sémantiquement liés aux items de la thérapie, d'autres études montrent que les effets se limitent aux items entraînés.

Certaines techniques phonologiques – quant à elles – visent à rétablir ou à stimuler le stock phonologique de sortie par stimulation massive des formes phonologiques du lexique. Elles consistent donc à accroître massivement la fréquence de production orale d'un mot que ce soit par l'intermédiaire de tâches de répétition, de jugement de rimes, d'ébauches orales ou écrites, de lecture, etc. Ces techniques présentent ou non, suivant les cas, l'image de l'objet au patient. D'autres techniques, visant à apprendre aux patients de nouvelles stratégies linguistiques, proposent l'utilisation des composantes de traitement relativement intactes. L'une de ces techniques, nommée « thérapie par intonation mélodique » et rythmée (Melodic Intonation Therapy ou MIT en anglais), prend son origine dans le maintien des capacités prosodiques des patients - capacités sous-tendues par l'hémisphère droit totalement indemne chez les patients. Cette technique consiste à apprendre aux patients à accentuer considérablement la prosodie des mots tout en accompagnant chaque syllabe prononcée d'un mouvement de la main gauche pour que les patients utilisent majoritairement leur hémisphère droit intact. Le second type « d'apprentissage » prend son origine dans la conservation des capacités orthographiques des patients. En effet, certains patients possédant d'importants déficits phonologiques présentent néanmoins une étonnante conservation des capacités d'écriture voire même de lecture (cette dernière étant tout de même plus rare). Cette thérapie consiste à entraîner les patients à écrire le mot ou le début du mot recherché (ébauche écrite) puis à les entraîner à lire à haute voix ce qu'ils ont écrit de façon à réactiver la forme phonologique du mot. Cette réorganisation suppose bien évidemment que les patients possèdent des capacités correctes de lecture ou, à défaut, qu'ils puissent réapprendre la conversion grapho-phonologique. Le but final de cette thérapie est d'entraîner les patients à se détacher du support matériel pour les amener à imaginer mentalement le mot écrit et à accéder ainsi à la forme phonologique du mot.

Un certain nombre d'études montrent que les thérapies basées sur des techniques phonologiques sont les plus appropriées pour rééduquer les déficits phonologiques. Au terme d'une rééducation phonologique, les résultats sont globalement satisfaisants. On observe une importante augmentation des performances qui perdure dans le temps (Miceli et al., 1996) et certaines études présentent un phénomène de généralisation, c'est à dire qu'elles observent une amélioration dans l'accès au stock phonologique des mots non entraînés. Toutefois, il s'avère que les meilleurs résultats sont obtenus par l'intervention simultanée de techniques sémantiques et de techniques phonologiques. Cette observation

s'explique par le fait que les deux techniques activent simultanément le système phonologique et le système sémantique (Nickels, 2002).

Apport de la neuroimagerie

Les études en neuroimagerie (TEP et IRMf) concernant les réadaptations orthophoniques des troubles du langage sont encore peu nombreuses. Elles sont, à notre connaissance, au nombre de quatre: deux d'entre elles présentent l'implication de l'hémisphère gauche et les deux autres argumentent en faveur de l'implication de l'hémisphère droit.

Implication de l'hémisphère gauche

Un premier travail mené par Belin et al. (Belin et al., 1996) a montré les répercussions neuronales de la MIT. Les auteurs ont étudié des aphasiques de Broca qui s'étaient améliorés de façon notable sous l'influence de la MIT. Tandis que la répétition « simple » - et moins efficace - de mots activait des régions en miroir aux aires de Broca et Wernicke, la répétition en MIT – bien meilleure - montrait une activation importante des aires préfrontales gauches adjacentes à la lésion. Ces résultats sont inattendus, les auteurs ayant fait l'hypothèse d'un lien entre l'aspect mélodique de la thérapie et l'activation de régions de l'hémisphère droit classiquement impliquées dans le traitement musical.

Une seconde étude a été menée par Léger et al. (Leger et al., 2002), qui ont étudié un patient présentant une apraxie de la parole (perte des mouvements bucco-phonatoires automatiques permettant la production des phonèmes) avant et après une thérapie de 6 semaines spécifiquement adaptée au déficit de cet individu. Cette thérapie consistait à réapprendre au patient la correspondance entre chaque phonème et la position respective de l'appareil bucco-phonatoire par l'intermédiaire de schémas. Les améliorations comportementales du patient se sont traduites tant pour la dénomination des items inclus dans la thérapie que pour des items totalement extérieurs à la thérapie. Cette amélioration est accompagnée d'un pattern d'activation proche de celui observé chez les individus sains, impliquant les zones péri-lésionnelles. L'activation plus spécifique de l'aire de Broca et du

gyrus supramarginal gauche reflète probablement une stratégie compensatoire du traitement phonologique des items.

A la lumière de ces études, certaines techniques de rééducation semblent donc favoriser une réintégration des aires péri-lésionnelles. Cependant, d'autres études présentent des résultats contradictoires.

Implication de l'hémisphère droit

Blasi et al. (Blasi et al., 2002) n'ont pas testé l'effet d'une thérapie à long terme. Ils se sont intéressés à l'action de la répétition d'une tâche linguistique, phénomène clé dans les thérapies orthophoniques. Cette étude a été réalisée chez des individus aphasiques non-fluents lésés dans les aires préfrontales gauches. Ces auteurs montrent que, chez ces individus, la répétition de la complétion de trigramme (cou → couple) induit une augmentation des performances linguistiques qui se traduit par l'implication des aires frontales inférieures droites. Plus précisément, les auteurs montrent que le profil temporel de ces aires chez les patients (diminution de l'activité au cours du temps) est totalement identique au profil temporel des aires frontales inférieures gauches chez les individus sains. Cette étude argumente donc fortement en faveur d'un rôle compensatoire performant des aires de l'hémisphère droit.

Une seconde étude montre la relation entre l'augmentation des performances comportementales dans les tâches de génération sémantique et l'augmentation de la rapidité du traitement linguistique dans les aires de l'hémisphère droit à la suite de rééducations bien spécifiques basées sur l'intention et sur l'attention (Peck et al., 2004). Ces rééducations, s'appuyant sur des stimulations non-linguistiques, sont pour le moins originales. Elles consistent à favoriser l'implication de l'hémisphère droit intact. La rééducation basée sur l'intention se définit comme une thérapie de « préparation de l'action ». Elle consiste à faire faire au patient un mouvement de la main gauche avant de prononcer le mot, ceci afin de « préchauffer » l'hémisphère droit. La rééducation basée sur l'attention consiste à présenter au patient l'image à dénommer dans son champ visuel gauche pour favoriser l'activation des aires de l'hémisphère droit. Après un entraînement de six semaines, les réponses des patients sont plus correctes et plus rapides, et les traitements cérébraux des stimuli dans les cortex auditifs et moteurs droits sont plus rapides. Néanmoins, il faut noter que les auteurs

analysent seulement les résultats concernant l'hémisphère droit. L'activation de régions hémisphériques gauches est donc possible. De plus, une étude publiée par la même équipe vient de montrer que chacune des thérapies (attention et intention) induit des modifications comportementales et cérébrales spécifiques à chaque patient (Crosson et al., 2005). Ce résultat rappelle donc l'importance des différences inter-individuelles dans les mécanismes de plasticité cérébrale, même si des patients présentent une symptomatologie similaire.

Il est bien évidemment impossible de tirer une conclusion sur quatre études seulement. Ces études soulignent tout de même la grande hétérogénéité des processus cérébraux sous-tendant les améliorations comportementales ainsi que l'implication commune des deux hémisphères.

Dans l'article de revue qui suit, on propose une explication de type cognitif au fait que différentes interventions orthophoniques recrutent différentes structures neuronales dans les deux hémisphères. L'intérêt est porté, en particulier, sur la réadaptation des déficits d'accès lexical. Il est à noter que le premier auteur de cet article est responsable de l'analyse de la littérature ainsi que de l'écriture de l'article.

**La récupération de l'anomie:
le chemin neurobiologique pour retrouver ses mots**

Paolo VITALI^{1,2} & Marco TETTAMANTI²

¹ *Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal – Université de Montréal*

² *Institut Scientifique San Raffaele – Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italie*

Date: Fri, 12 Jan 2007 18:59:49 +0100

De: "jacques.roust" [REDACTED]

À: Paolo Vitali <[REDACTED]>

Objet: Re: autorisation à la diffusion d'articles

Bien reçu et pas de problème pour l'autorisation, bien sûr.
En vous souhaitant bonne réussite.
Très cordialement.
J.Roustit.

----- Original Message -----

From: "Paolo Vitali" [REDACTED]

To: <reeducation.orthophonique@wanadoo.fr>

Sent: Wednesday, January 10, 2007 8:32 PM

Subject: autorisation à la diffusion d'articles

Bonjour M. Roustit,
je voudrais inclure dans ma thèse de doctorat l'article que j'ai écrit pour la revue "REEDUCATION ORTHOPHONIQUE" et qui a été publié en 2004. La référence complète est la suivante:

Vitali & Tettamanti, La récupération de l'anomie: le chemin neurobiologique pour retrouver ses mots, publié dans Rééducation orthophonique (2004) 219, 95-106

A tel propos, j'aurais besoin d'une autorisation écrite de la part du comité éditorial de la revue. Si vous êtes d'accord, je vous prierais de me faire parvenir votre autorisation

[REDACTED]

[REDACTED]

dans les plus brefs délais. Vous pouvez simplement me retourner ce courriel avec

votre autorisation.

Merci de votre collaboration.

Paolo Vitali

Résumé

L'expérience clinique nous apprend que l'adoption d'une stratégie de réadaptation mirée de l'anomie est en mesure de réduire de façon significative le handicap communicationnel chez les patients aphasiques. Toutefois, les effets neurobiologiques que cette intervention spécifique produit à niveau de la réorganisation corticale après un accident cérébro-vasculaire demeurent peu investigués. L'objectif de cet article est de porter à l'attention des cliniciens du langage les résultats les plus récents regardant l'impacte des thérapies de l'anomie sur le fonctionnement du cerveau lésé, tels comme dérivés de l'application de la neuroimagerie à l'étude de la récupération du langage.

Abstract

Clinical evidences show that rehabilitative interventions for anomia are successful in reducing communication handicap in aphasic patients. However, the neurobiological effects that anomia therapies produce on the cerebral re-organization after brain damage are still poorly investigated. The present review is aimed at updating speech-language pathologists about the most recent findings in the study of the neurobiological correlates of anomia training, as derived by the application of neuroimaging techniques to aphasia recovery.

Mots-clés: réadaptation, anomie, aphasie, neuroimagerie, thérapie.

La capacité à s'exprimer par le langage est garantie par un réseau neuronal complexe et distribué au niveau cortical et subcortical, qui comprend notamment, chez la majorité des individus droitiers, les aires de l'hémisphère gauche tout autour de la scissure de Sylvius - dénommées aires péri-sylviennes - et les régions adjacentes, qui se prolongent, en arrière, vers le lobe pariétal inférieur et la jonction temporo-occipitale, et médialement, vers les structures profondes du cerveau (thalamus et noyaux gris centraux). Selon la conception classique de l'organisation fonctionnelle du cerveau, on sait qu'une lésion cérébrale qui touche à n'importe quelle structure de ce réseau fonctionnel, ainsi qu'aux connexions les reliant entre elles, peut entraîner des troubles de l'expression et/ou de la compréhension du langage oral ou écrit, qu'on appelle aphasie. Toutefois, on reconnaît aujourd'hui que l'intégrité de l'hémisphère droit est également nécessaire pour la mise en oeuvre du langage. À cet égard, l'imagerie cérébrale a contribué énormément à caractériser le rôle de l'hémisphère non dominant dans le traitement langagier normal. En fait, chez les sujets normaux, les études d'activation cérébrale montrent un degré d'activité variable dans les régions homologues de droite à celles classiques du langage, pendant la réalisation de tâches langagières. Par ailleurs, quelques individus présentent un patron d'activation fortement bilatéral (Gernsbacher & Kaschak, 2003).

Néanmoins, l'on observe plus fréquemment une aphasie lorsque la partie postérieure du gyrus temporal supérieur gauche (autrement dit aire de Wernicke) ou la partie inférieure de la troisième circonvolution frontale ascendante gauche (ou aire de Broca) sont atteintes par une lésion, tel un accident cérébro-vasculaire (AVC) (Lecours et al., 1987). Le déficit langagier le plus répandu chez les patients aphasiques est représenté par l'anomie, c'est-à-dire l'incapacité à nommer les objets par leurs noms. L'anomie est couramment expliquée comme une difficulté d'accès ou de récupération lexicale et peut se manifester cliniquement par une manque du mot ou bien par des paraphasies de type phonologique ou sémantique (dépendamment du niveau cognitif où se situe la lésion fonctionnelle). La présence de difficultés de type anomique chez la majorité des individus souffrant d'une aphasie ne permet pas d'isoler précisément la localisation anatomique de la lésion responsable du trouble. Cependant, plusieurs études ont indiqué qu'une atteinte cérébrale localisée au niveau du lobe temporal gauche (incluant l'aire de Wernicke) produit plus fréquemment des troubles anomiques lors

d'une tâche de dénomination d'objets par rapport à une lésion qui ne touche pas le cortex temporel gauche (Hécan & Angelergues, 1964; Coughlan & Warrington, 1978; McKenna & Warrington, 1980). Mentionnons également qu'une lésion du gyrus angulaire (Geschwind, 1971) ainsi que des régions pré-frontales de l'hémisphère gauche (Botez, 1974) entraîne souvent un tel déficit.

Si l'on considère la place privilégiée que le langage occupe dans toute interaction humaine, on ne s'étonne pas de constater l'ampleur des répercussions sociales et psychologiques qu'un déficit langagier, et notamment l'anomie, peut déterminer chez un patient aphasique ainsi que chez son entourage. En conséquence, l'effort qui a été consenti au cours des dernières soixante années envers l'étude des mécanismes de la récupération langagière lors d'une atteinte cérébrale est certes nécessaire. Cet effort vise la découverte de pratiques de réadaptation linguistique plus efficaces et mieux adaptées afin de permettre à l'individu avec anomie de diminuer les situations de handicap communicationnel vécues.

Une figure importante de la littérature sur ce sujet est celle de Anna Basso, clinicienne (orthophoniste), chercheuse très reconnue et actrice principale du domaine de la récupération de l'aphasie. Dans son dernier ouvrage (Basso, 2003) celle-ci propose une vision historique et intégrée des différentes approches au traitement langagier qui ont caractérisé la recherche en aphasiologie depuis la deuxième guerre mondiale. En se basant sur les données scientifiques publiées dans des revues spécialisées, elle brosse un paysage honnête, même si parfois non optimiste, de l'utilité des thérapies du langage. Elle soutient qu'il y a assez d'évidences scientifiques pour conclure ce que plusieurs d'entre nous imaginent déjà: pour que les effets de la réadaptation se différencient remarquablement des ceux d'une récupération spontanée, le traitement doit commencer très tôt après la survenue du déficit, être intensif et durer assez longtemps. Elle n'exclue cependant pas l'efficacité d'une thérapie qui est fournie tardivement au cours de la récupération, même si celle-ci est d'ampleur mineure.

Malgré le support apporté par la recherche clinique à la validation de l'utilité des traitements langagiers chez les patients aphasiques, les effets de stratégies de réadaptation sur l'organisation cérébrale demeurent encore inconnus. On sait cependant que la récupération spontanée du langage lors d'un AVC est souvent la conséquence de phénomènes de plasticité cérébrale qui sont responsables d'une réorganisation post-

lésionnelle des systèmes neuronaux permettant le langage. Les mécanismes neurobiologiques sous-tendant cette réorganisation sont maintenant mieux compris grâce à l'application des techniques modernes de neuroimagerie fonctionnelle appliquées à l'étude de la récupération du langage (Cappa, 2000).

Comme le tissu cérébral endommagé ne peut pas être remplacé dans le cerveau humain adulte lésé, l'amélioration ou la récupération des déficits du langage peut être atteinte seulement par le recrutement d'aires homologues ou par la réactivation d'aires fonctionnellement perturbées mais morphologiquement préservées. Ceci peut être amorcé par différents mécanismes cellulaires: la régénérescence axonale des neurones survivant, le bourgeonnement synaptique (c'est-à-dire la formation de nouvelles synapses), l'hyper sensibilisation et/ou l'augmentation de la densité des récepteurs, et la réduction du phénomène de la diaschisis (Bach-y-Rita, 1990; Buonomano et Merzenich, 1998; Lee et van Donkelaar, 1995).

Tous ces phénomènes, jugés de nature compensatoire, peuvent être détectés par des modifications spécifiques du débit sanguin cérébral ou du métabolisme cortical au repos et pendant l'exécution d'une tâche langagière. Ces mécanismes neurophysiologiques sont à la base des principes du fonctionnement des techniques d'imagerie cérébrale. Par ailleurs, ils se modifient avec le temps et sont reliés à la récupération du déficit fonctionnel. Dans ce sens, les techniques d'imagerie cérébrale sont probablement les plus appropriées pour permettre l'étude des corrélats physiologiques de la plasticité et de la récupération après une lésion du cerveau.

Les études qui ont utilisé la tomographie par émission de positrons (TEP) ont fourni quelques évidences indiquant qu'un entraînement spécifique de certains aspects endommagés du langage pourrait se traduire en une modulation spécifique de la réorganisation cérébrale spontanée, qui serait responsable d'une amélioration marquée des déficits langagiers visés par la thérapie (Belin et al., 1997; Musso et al., 1999). Toutefois, en raison de l'utilisation de produits radioactifs, la TEP offre des limites, dont celle de ne pas permettre la répétition fréquente des mesures en cours de récupération.

C'est pourquoi les recherches plus récentes ont eu recours à une autre technique de neuroimagerie, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Basée sur une technologie peu ou pas invasive, l'IRMf permet entre autres la répétition des mesures de façon à suivre l'évolution neurobiologique en parallèle avec la récupération

fonctionnelle du langage, qu'elle soit « spontanée » ou induite par une prise en charge orthophonique. Grâce à cette technique, il a été possible de réaliser directement l'étude des modifications neurobiologiques à la base de la récupération de la production orale de mots. Léger et ses collègues (2002) ont ainsi investigué les aires impliquées dans la récupération des habiletés de dénomination d'images suite à l'adoption d'une thérapie langagière intensive et spécifique chez un patient chronique souffrant d'une apraxie du langage. La thérapie utilisée dans cette étude a recours à la mémoire visuelle (intacte chez le patient) et se base sur l'apprentissage par cœur de dessins représentant les positions articulatoires nécessaires à la production orale d'un certain nombre de syllabes expérimentales qui composaient les mots-cibles. L'individu aphasique a été soumis à deux séances d'IRMf, avant et après la thérapie, et les activations cérébrales pendant la réalisation de la tâche expérimentale ont été comparées. L'amélioration des performances de dénomination observées lors de la deuxième séance s'associait à un patron d'activation cérébrale beaucoup plus semblable à celui des sujets de contrôle. Par ailleurs, il se caractérise par l'activation spécifique de l'aire de Broca et du gyrus supra-marginal gauche. Ces deux aires cérébrales se retrouvent souvent activées pendant la réalisation de tâches qui prévoient un traitement phonologique des stimuli (Scott et al., 2003). D'autre part, l'aire de Broca joue un rôle fondamental dans la sélection lexicale pendant la production de mots (Thompson-Schill et al., 1997). Cette étude démontre, donc, que la récupération, bien que partielle, des habiletés de production orale de mots se base chez ce patient sur le renforcement - amorcé par le traitement langagier intensif - de stratégies lexicales de type phonologique utilisées pendant l'accomplissement de la tâche de dénomination d'images.

Dans l'observation de Léger et ses collègues (2002), le rétablissement des habiletés de production lexicale semble être supporté par l'activation ou ré-activation des aires péri-lésionnelles de l'hémisphère dominant pour le langage. L'engagement de nature spontanée ou induite par la thérapie des régions corticales intactes adjacentes à celle lésée représente donc un premier mécanisme neurophysiologique responsable de l'amélioration de l'anomie, et, plus généralement, de tout déficit langagier. Cette modification neuronale est indicative du fait que la récupération repose sur un réaménagement interne du système du langage, avec une redistribution des composantes du langage entre les aires du même système épargnées par la lésion. Une interprétation

alternative prévoit que la récupération dépend de la prise en charge fonctionnelle par des régions cérébrales qui normalement ne font pas partie de ce réseau. Plus précisément, il est connu qu'au cours du développement normal du système nerveux et de l'acquisition du langage, les aires dominantes pour le langage inhibent les centres non dominants du même hémisphère par des fibres collatérales, ainsi que les aires homologues controlatérales par le biais de fibres trans-calleuses. Il est toujours possible que la lésion d'une zone « dominante » entraîne la libération de l'inhibition exercée par celle-ci sur une aire secondaire, laquelle peut ainsi contribuer au rétablissement de la fonction endommagée. Ce deuxième mécanisme sous-tendant la récupération peut être de nature soit intra hémisphérique qu'inter hémisphérique (Heiss et al., 2003).

L'hypothèse du transfert des habiletés linguistiques d'un hémisphère à l'autre suite à une lésion des structures dominantes pour le langage semblerait être plus plausible lors qu'on parle de traitement lexico-sémantique. En fait, plusieurs évidences expérimentales ont été reportées à soutien du fait que l'hémisphère droit possède naturellement la capacité à traiter le sens des mots et à juger de leur statut lexical (Joanette et al., 1990). Par contre, la prise en charge par le même hémisphère de la production orale de mots, et donc de l'accès lexical, reste plus ardue à expliquer, vu la pauvreté de données publiées en faveur de la capacité de l'hémisphère non dominant à s'exprimer par le langage oral.

Malgré tout, une toute récente étude conduite en IRMf a permis de dévoiler les modifications de la réponse hémodynamique de certaines aires critiques de l'hémisphère droit, qui accompagneraient l'amélioration de la condition anémique chez trois patients aphasiques après réadaptation (Peck et al., 2004). Les individus aphasiques ont été traités par une thérapie langagière visant à stimuler les mécanismes intentionnels (c'est-à-dire la préparation et le début de l'action) de l'hémisphère non dominant lors d'une tâche de dénomination d'images. Plus spécifiquement, la stratégie utilisée assume que les mécanismes intentionnels du mouvement de la main et ceux de l'expression orale se chevauchent de façon telle que la production lexicale est amorcée par un mouvement de la main qui précède. Dans ce cas, une action de la main gauche semble engendrer une activation spécifique des mécanismes intentionnels de l'hémisphère droit qui faciliteraient la participation de cet hémisphère dans la production verbale. La stratégie thérapeutique consiste donc à accompagner la dénomination d'images par un geste

circulaire non symbolique de la main gauche. Pendant les premières phases du traitement, une orthophoniste suggère aux patients les mots qu'ils n'arrivent pas à produire. Par la suite, les patients arrivent à utiliser le mouvement de la main gauche comme amorce pour engager la dénomination. Le traitement adopté se focalise sur la phase d'initiation de l'expression verbale et a pour but de diminuer le temps entre la présentation du stimulus et la production orale. Pour vérifier s'il y a également une généralisation des effets thérapeutiques du traitement envers d'autres tâches de production verbale, pendant les deux sessions de résonance magnétique fonctionnelle réalisées (la première avant et la deuxième après l'intervention orthophonique) les patients ont été testés sur une tâche de production catégorielle de mots.

Sur le plan comportemental, cette thérapie produit une amélioration claire des performances tant en dénomination d'images (lors de la phase de réadaptation) qu'en production catégorielle de mots (au cours de l'expérience en IRMf). Par ailleurs, cette amélioration s'accompagne d'une plus grande rapidité à retrouver les mots dans le lexique mental. Sur le plan neurologique, la réadaptation est accompagnée par une augmentation de la vitesse de la réponse hémodynamique (mesurée par l'IRMf) dans les régions de l'hémisphère droit qui sont homologues à celles touchées par la lésion gauche. Ces régions sont: les cortex auditif et moteur primaires, l'homologue de l'aire de Broca et l'aire pré-motrice supplémentaire. De plus, la différence temporelle entre l'activation du cortex auditif (indiquant l'élaboration auditive de la catégorie sémantique prononcée par l'expérimentateur) et celle du cortex moteur (responsable de l'articulation du nom d'un exemplaire de la catégorie présentée) s'est réduite après la thérapie. Cette modification du comportement neurophysiologique d'aires critiques de l'hémisphère non dominant traduit au niveau cérébral les progrès de la production verbale. Ces derniers sont déterminés principalement par des processus d'accès lexical plus rapides et efficaces. Ce résultat reflète une réorganisation du fonctionnement cérébral qui semble supporter la prise en charge de l'expression orale par l'hémisphère droit.

Les deux travaux décrits ci-dessus offrent des conclusions discordantes à propos du rôle des deux hémisphères dans le processus de rétablissement de l'accès lexical après un AVC. Toutefois, lorsqu'on aborde la discussion relative au substrat neurobiologique responsable de la récupération de l'anomie, on ne doit pas oublier la typologie du traitement que l'on adopte pour intervenir sur le déficit. Dans la recherche

de Léger et ses collègues, les auteurs ont utilisé une thérapie qui se base principalement sur l'apprentissage des aspects phonologiques du mot à dénommer. À l'inverse, Peck et ses collègues ont élaboré une intervention langagière qui vise plutôt à stimuler spécifiquement la capacité de l'hémisphère droit des patients afin de démarrer le processus de dénomination. Il est fort probable que ces deux stratégies différentes de réadaptation de l'anomie, qui font appel à des processus cognitifs distincts, ont activé des mécanismes de réorganisation cérébrale spécifiques à la thérapie et aux deux hémisphères.

Des faits venant soutenir cette hypothèse sont rapportés par Cornellissen et ses collègues (2003). L'équipe finlandaise a analysé les effets cérébraux de l'amorçage contextuel dans le traitement de l'anomie chez trois patients modérément aphasiques soumis à une tâche de dénomination d'images à l'aide d'une autre technique de neuroimagerie, soit la magnéto-encéphalographie (MEG). L'amorçage contextuel est une thérapie spécifique pour les déficits d'accès lexical. Cette technique prévoit la combinaison de l'amorçage par répétition (répétition orale importante des mots cibles) et de l'amorçage sémantique (présentation de figures reliées sémantiquement au mot cible). Puisque les troubles anomiques chez ces sujets ont été identifiés comme étant de type post-sémantique, l'amélioration rapportée des performances à dénommer les images traitées pourrait être conséquente à une codification phonologique plus efficace des mots cibles suite à la thérapie. Il n'est pas surprenant de constater que la source d'activation détectée par la MEG au moment de la présentation des images entraînées, se localise chez les trois anomiques partiellement récupérés dans la région du gyrus supra-marginal gauche, à proximité du tissu endommagé.

A nouveau, donc, lorsqu'on adopte une intervention langagière pour l'anomie qui vise à stimuler l'élaboration phonologique des stimuli à dénommer, on retrouve l'engagement de régions cérébrales préposées au traitement phonologique – accomplis principalement par l'hémisphère gauche - et, conséquemment, la réactivation d'aires péri-lésionnelles de l'hémisphère dominant.

Toutefois, un aspect critique et encore méconnu des mécanismes cérébraux à la base de l'amélioration de l'expression orale regarde les cas où les mêmes régions qui - d'après le traitement thérapeutique utilisé - devraient être engagées pour supporter la récupération de l'anomie sont sévèrement lésées et, pourtant, incapables d'assurer la

reprise en charge de la dénomination. A cet égard, les résultats d'une étude en IRMF conduite dans notre laboratoire (Vitali et collègues, soumis) fournissent une première indication des possibles processus compensatoires mis en jeu. Nous avons traité deux patients aphasiques en phase chronique au moyen d'une thérapie langagière intensive et spécifique à leurs déficits anomiques. Le traitement repose sur un amorçage de type phonologique et consiste à fournir oralement aux patients la première syllabe du nom à dénommer pendant une tâche de dénomination d'images. Le critère comportemental à atteindre - le plus rapidement possible - comme indice de succès de la thérapie était la dénomination correcte et sans aide d'au moins la moitié des images expérimentales qui étaient précédemment non dénommées. Ce type de réadaptation est couramment utilisé en clinique pour troubles anomiques parce qu'elle facilite l'accès lexical surtout chez les patients anomiques souffrant d'un déficit d'accès à la forme du mot. Conformément à l'adoption et au renforcement de mécanismes phonologiques proposés par cette intervention langagière, l'activation fonctionnelle du substrat neurologique associé à la dénomination correcte des images entraînées se localise chez un patient dans des structures normalement responsables de l'analyse de caractéristiques phonologiques des stimuli, soit l'aire de Broca – aussi impliquée dans la sélection lexicale - et le gyrus supramarginal gauche (voir figure 1A). Ce résultat est en accord avec l'étude de Léger et ses collègues (2002), même si la stratégie thérapeutique adoptée dans les deux cas est très différente. Quoiqu'il en soit, un des aspects plus intéressants de l'étude de Vitali et ses collègues a trait aux activations fonctionnelles détectées chez l'autre patient. En effet, chez celui-ci, la lésion anatomique responsable des déficits aphasiques implique la totalité du gyrus frontal inférieur de l'hémisphère gauche et atteint notamment l'aire de Broca. Par conséquent, la récupération de l'anomie observée chez ce sujet a dû faire appel à une structure cérébrale alternative capable d'accomplir les mêmes fonctions cognitives que l'aire de Broca. Fait intéressant, lors de la dénomination des images traitées, ce patient présente une activation du gyrus supramarginal gauche mais également de zones qui sont l'homologue à l'hémisphère droit de l'aire de Broca (voir figure 1B). Sur le plan fonctionnel cette étude suggère que la thérapie de l'anomie adoptée a provoqué une réorganisation neurologique comparable chez les deux patients (activation de régions pariétales – le gyrus supramarginal - et frontales inférieures – l'aire de Broca ou son homologue de droite -). Sur le plan anatomique, par contre, le

traitement semble avoir déterminé le recrutement de structures de l'hémisphère gauche ou droit selon le site et l'extension de la lésion. Ce résultat représente donc une des premières série de faits en faveur de l'hypothèse de la libération de l'inhibition sur les aires homologues non dominantes du langage, suite à une atteinte des régions cérébrales dites dominantes. Également, cette étude semble démontrer que les aires homologues de droite libérées de l'inhibition peuvent intervenir dans le processus de récupération de l'anomie. Toutefois, la qualité de la récupération guidée par l'hémisphère droit ou gauche demeure différente chez les deux patients étudiés. Le sujet qui a pu encore bénéficier de l'intégrité de l'aire de Broca montre une capacité d'amélioration du déficit anomique meilleure que celui qui n'a pas pu bénéficier d'une telle contribution. Cette observation en accord avec plusieurs études qui démontrent la supériorité de l'hémisphère gauche et des aires péri-lésionnelles dans le processus de prise en charge des fonctions langagières après un accident vasculaire cérébral (pour une revue, voir Cappa, 2000).

En conclusion, les résultats rapportés à ce jour convergent et soulignent le rôle prioritaire de l'hémisphère gauche dans la réadaptation de l'anomie par référence au mécanisme d'apprentissage lexical. En fait, le gyrus supramarginal est probablement le substrat neurologique du système de rétention phonologique, tandis que l'aire de Broca semble contribuer de façon privilégiée au système de récapitulation articulatoire (Paulesu et al., 1993). Ensemble, ces deux régions forment le boucle phonologique de la mémoire de travail verbale, dont une des fonctions principales est l'acquisition de nouveaux mots (Baddeley, 2003). La récupération de l'anomie semble donc être tributaire de la capacité à réapprendre les mots perdus, comme s'il s'agissait de l'acquisition d'une nouvelle langue.

Bibliographie

- Bach-y-Rita, P. (1990). Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans. *Neuropsychologia*, 28, 547-554.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4, 829-839.
- Belin P, Van Eeckhout P, Zilbovicius M, Remy P, Francois C, Guillaume S, Chain F, Rancurel G, Samson Y. (1996). Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology*, 47(6), 1504-11.
- Botez MI. (1974). Frontal lobe tumours. In P.J. Vinken & G.W. Bruyn (Eds.), *Handbook of clinical neurology*. North Holland, Amsterdam et American Elsevier, NY. Vol. 17; p 234.
- Buonomano, D.V., & Merzenich, M.M. (1998). Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annual Rev. Neuroscience*, 21, 149-86. Review.
- Cappa, S. (2000). "Recovery from aphasia: why and how?" *Brain Lang* 71(1): 39-41.
- Cornelissen K, Laine M, Tarkiainen A, Jarvensivu T, Martin N, Salmelin R. (2003). Adult brain plasticity elicited by anomia treatment. *J Cogn Neurosci.*, 15(3), 444-61.
- Coughlan AK, Warrington EK. (1978). Word comprehension and word retrieval in patients with localised cerebral lesions. *Brain*, 101, 163-85.
- Gernsbacher, MA, Kaschak, MP. (2003). Neuroimaging studies of language production and comprehension. *Annu Rev Psychol.*, 54, 91-114. Review.
- Geschwind N. (1971). Aphasia. *New England Journal of Medecine*, 284, 654.
- Hécan H. & Angelergues R. (1964). Localisation of symptoms in aphasia. In A.V.S. De Rueck & M. O'Connor (Eds.), *Disorders of language*. London: Churchill. Pp. 223-260.
- Heiss, W.D., Thiel, A., Kessler, J., & Herholz, K. (2003). Disturbances and recovery of language function: correlates in PET activation studies. *Neuroimage*, 20, 42-49.
- Joanette, Y., Goulet, P., & Hannequin, D. (1990). *Right hemisphere and verbal communication*. New York: Springer.
- Lecours, A.R., Mehler, J., Parente, M.A., Caldeira, A., Cary, L., Castro, M.J., Dehaut, F., Delgado, R., Gurd, J., de Fraga Karman, D., Jakubovitz, R., Osorio, Z., Cabral, L.S., & Junqueira, A.M.S. (1987). Illiteracy and brain damage. 1. Aphasia testing in culturally contrasted populations (control subjects). *Neuropsychologia*, 25, 231-245.

- Lee, R.G., & van Donkelaar, P. (1995). Mechanisms underlying functional recovery following stroke. *Can J Neurol Sci.*, 22, 257-263. Review.
- Léger A, Demonet JF, Ruff S, Aithamon B, Touyeras B, Puel M, Boulanouar K, Cardebat D. (2002). Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *Neuroimage*, 17(1), 174-83.
- McKenna P, Warrington EK. (1980). Testing for nominal dysphasia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 43, 781-8.
- Musso M, Weiller C, Kiebel S, Muller SP, Bulau P, Rijntjes M. (1999). Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain*, 122, 1781-90.
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418), 342-5.
- Peck KK, Moore AB, Crosson BA, Gaiefsky M, Gopinath KS, White K, Briggs RW. (2004). Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy: shifts in hemodynamic time to peak during an overt language task. *Stroke*, 35(2), 554-9.
- Scott, SK, Johnsrude, IS (2003). The neuroanatomical and functional organization of speech perception. *Trends in neurosciences*, 26:2, 100-107.
- Thompson-Schill, S.L., D'Esposito, M., Aguirre, G.K., & Farah, M.J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: A re-evaluation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 14692-14797.
- Vitali, P., Abutalebi, J., Tettamanti, M., Danna, M., Ansaldo, A.I., Perani, D., Joannette, Y., & Cappa, S.F. Training-induced inter-hemispheric re-mapping in aphasia. *Annals of Neurology*. Submitted.

Figure 1

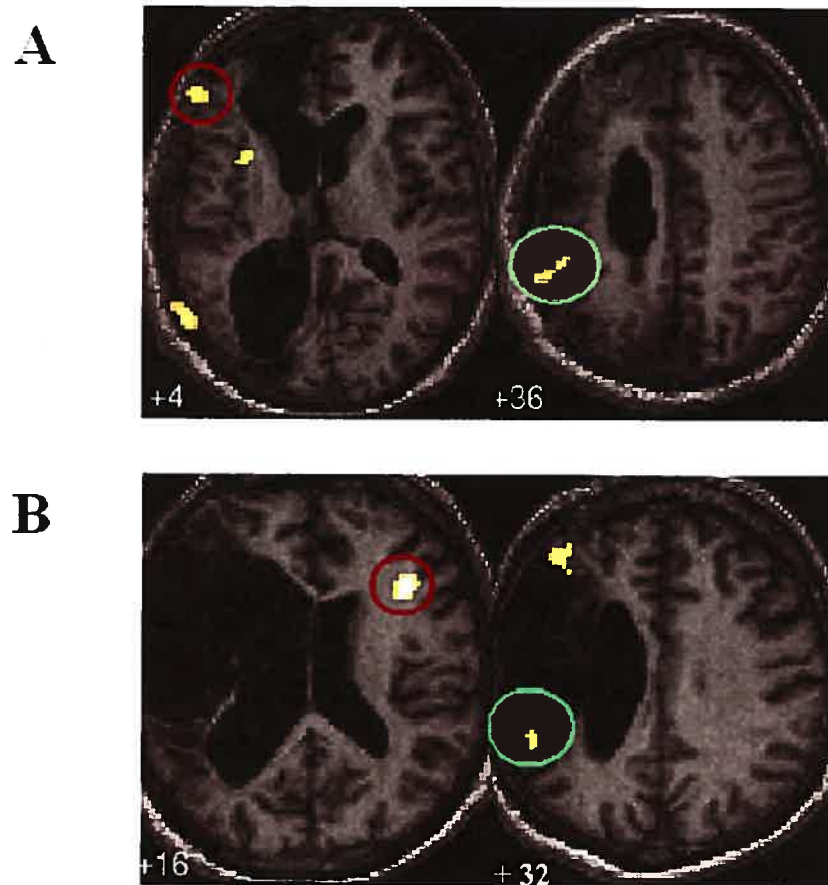


Figure 1. Résultats de l'étude de Vitali et ses collègues.

Les activations fonctionnelles détectées par l'IRMf lors de la dénomination correcte des figures entraînées sont superposées sur les images de l'anatomie cérébrale des deux patients étudiés (A: patient 1; B: patient 2). Les cercles rouges indiquent l'aire de Broca (A) et son homologue de droite (B). Les cercles verts indiquent le gyrus supramarginal gauche (A et B).

Objectifs généraux

Comme on le remarque à la section précédente, plusieurs points restent à investiguer davantage quant à l'organisation et à la réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux responsables de l'accès lexical. En particulier, aucune étude n'a encore abordé ces questions du point de vue de l'intégration fonctionnelle. Cette thèse propose donc de décrire, en termes de connectivité effective, les modifications des patrons de connexions neuroanatomiques caractérisant le processus d'évocation lexicale en conditions non pathologiques ainsi que la réorganisation post-AVC à la base de la récupération de l'anomie.

Trois facteurs "modulateurs" susceptibles d'induire des modifications au niveau des patrons de connectivité ont été considérés et mis à l'épreuve lors de la réalisation de ce projet. Chacun de ces facteurs a fait l'objet de discussion d'un article scientifique. L'ensemble des articles ainsi rédigés constitue le corpus central de ce manuscrit.

Dans un premier temps, on s'est intéressé aux effets du contexte sémantique lors de l'accès au lexique. Des individus sains ont participé à une tâche de génération d'items appartenant aux catégories des "animaux" et des "outils" lors d'une étude en IRMf. Comme décrit dans la recension de la littérature, la théorie sensori-motrice postule que l'évocation de noms d'animaux et d'outils serait plus associée au recrutement respectivement d'aires associatives visuelles et d'aires pour la programmation et le monitoring moteur. Afin de tester cette hypothèse, les patrons d'intégration fonctionnelle associés aux deux conditions sémantiques ont été mesurés par une analyse de type SEM. Comme mentionné auparavant, l'analyse de la connectivité effective nécessite l'établissement *a priori* d'un modèle anatomo-fonctionnel valide. Or, les observations cliniques chez les individus présentant un trouble catégoriel spécifique ainsi que les résultats des expériences de neuroimagerie chez les individus sains offrent des indications précises sur la représentation cérébrale des catégories sémantiques (cf. le chapitre "Organisation catégorielle du système sémantique"). Ces représentations fournissent donc un modèle anatomique adéquat pour ce type d'analyse. Les résultats obtenus ont été publiés dans l'article de **Vitali** et al., *Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity*, *Brain and Language* (2005) 93, 32-45.

Après avoir investigué l'accès lexical en conditions non pathologiques, on s'est intéressé aux effets "modulateurs" d'une intervention orthophonique auprès d'individus cérébrolésés ayant un trouble acquis du langage (aphasie) et notamment un déficit d'accès lexical (anomie). Ces individus ont participé à une étude longitudinale d'IRMf qui prévoyait des acquisitions fonctionnelles avant et après une thérapie spécifique pour la dénomination

de figures. Les données ainsi recueillies ont été analysées d'abord avec l'approche classique par soustraction³. Les résultats obtenus ont été reportés dans l'article de Vitali et al., *Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study*, sous presse dans Neurorehabilitation and Neural Repair. Toutefois, afin de caractériser davantage la modulation par la thérapie des patrons de connectivité effective, les mêmes données fonctionnelles ont aussi été élaborées par une analyse SEM. Le choix d'étudier les troubles de la dénomination en se focalisant sur la thérapie de l'anomie répond - entre autres - à des exigences d'ordre méthodologique. En effet, tel que déjà mentionné, une analyse de type SEM nécessite l'imposition *a priori* d'un modèle anatomique prouvé. Les considérations suivantes ont permis de définir un modèle anatomique approprié lors de la réalisation de cette étude. Premièrement, les bases neurobiologiques de la dénomination sont bien connues chez la population normale (cf. le chapitre "Anatomie fonctionnelle de la dénomination de figures"). Deuxièmement, quelques études fonctionnelles ont mis en évidence certains des mécanismes neuronaux sous-jacents à la réadaptation de l'anomie (cf. Vitali & Tettamanti, 2004). Enfin, plusieurs évidences comportementales appuient l'efficacité de la thérapie de la dénomination (cf. le chapitre "Aphasie et récupération linguistique").

Finalement, le dernier effet "modulateur" considéré a été la généralisation de la réadaptation. Dans la pratique clinique, certaines interventions orthophoniques se limitent à entraîner un nombre restreint de stimuli. Néanmoins, les stratégies ainsi apprises peuvent être intériorisées par les patients et utilisées efficacement de façon spontanée avec du matériel non visé par la thérapie. Idéalement, on devrait toujours s'attendre à ce que la généralisation ait lieu. Toutefois, aucune étude n'a encore essayé de caractériser ce phénomène du point de vue neurobiologique. On a alors comparé le patron de connectivité associé aux effets spécifiques de la réadaptation de l'anomie avec celui associé à la généralisation du traitement, afin de dévoiler les mécanismes neurobiologiques responsables du processus d'intériorisation des stratégies acquises lors de la thérapie. Les résultats obtenus ont été rapportés dans l'article de Vitali et al., *Generalization of training for anomia in two aphasic patients: evidence from changes in cortical connectivity* (à soumettre).

³ L'approche par soustraction consiste à mettre en évidence les aires qui sont significativement plus activées dans une condition que dans l'autre. Ceci est réalisé en s'appuyant directement sur les cartes statistiques d'activation.

Etudes expérimentales



Generating animal and tool names: An fMRI study of effective connectivity

Paolo Vitali^{a,b,*}, Jubin Abutalebi^c, Marco Tettamanti^a, James Rowe^d, Paola Scifo^a,
Ferruccio Fazio^{a,e,f}, Stefano F. Cappa^{a,c,e}, Daniela Perani^{a,c,e}

^a *Scientific Institute San Raffaele, Milan, Italy*

^b *Université de Montréal and Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Qué., Canada*

^c *Vita Salute San Raffaele University, Milan, Italy & Interdisciplinary Center for Cognitive Studies, University of Potsdam, Potsdam, Germany*

^d *Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK*

^e *Institute of Biomechanics and Molecular Physiology-CNR, Milan, Italy*

^f *Università di Milano-Bicocca, Milan, Italy*

Accepted 2 August 2004

Available online 14 October 2004

Brain and Language. 2005; 93: 32-45⁴

Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity

Il est à noter que le premier auteur de cet article est responsable de l'analyse des données fonctionnelles et de connectivité ainsi que de l'écriture de l'article.

⁴ Reprinted with permission from Elsevier, Copyright (2004).

Date: Wed, 10 Jan 2007 07:56:05 -0000

De: "Jones, Jennifer (ELS-OXF)" [REDACTED]

À: [REDACTED]

Objet: RE: Obtain Permission

Dear Paolo Vitali

We hereby grant you permission to reprint the material detailed below at no charge **in your thesis** subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.
2. Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:
"Reprinted from Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier".
3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.
4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.
5. This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only. For other languages please reapply separately for each one required. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission
6. This includes permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Yours sincerely

Jennifer Jones - Rights Assistant

Global Rights Department

Elsevier Ltd PO Box 800 Oxford OX5 1GB UK

- -

Request From:

Mr Paolo Vitali

CRIUGM

4545, chemin Queen Mary

H3W 1W4

Montreal

Canada



To use the following material:

ISSN/ISBN:

Title: Brain and Language

Author(s): Vitali, Abutalebi, Tettamanti et al

Volume: 93

Issue: 1

Year: 2005

Pages: 32 - 45

Article title: Generating animal and tool names

How much of the requested material is to be used:

the entire article

Are you the author: Yes

Abstract

The present fMRI study of semantic fluency for animal and tool names provides further evidence for category-specific brain activations, and reports task-related changes in effective connectivity among defined cerebral regions. Two partially segregated systems of functional integration were highlighted: the tool condition was associated with an enhancement of connectivity within left hemispheric regions, including the inferior prefrontal and premotor cortex, the inferior parietal lobule and the temporo-occipital junction; the animal condition was associated with greater coupling among left visual associative regions. These category-specific functional differences extend the evidence for anatomical specialization to lexical search tasks, and provide for the first time evidence of category-specific patterns of functional integration in word-retrieval.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: fMRI; Neuroimaging; Effective connectivity; Functional integration; Psychophysiological interaction; Semantic memory; Semantic fluency; Semantic categories; Living and non-living; Tools and animals

1. Introduction

Disorders of identification and/or naming, which display selectivity for a specific category of entities, such as animals or people, have been repeatedly described in patients with brain damage, and may be expected to contribute to the understanding of the organization of conceptual knowledge and of its neurological substrate.

At the cognitive level of analysis, several models have attempted to account for category-specific disorders (see Caramazza & Shelton, 1998; Forde & Humphreys, 1999; Tyler & Moss, 2001 for extensive reviews). Broadly summarising, there are two classes of models.

The “reductionist” class of interpretations proposes that category-specific impairments emerge because of the peculiar processing demands of, respectively, living and non-living entities. The multiple-semantic systems hypothesis (Warrington & McCarthy, 1987; Warrington & Shallice, 1984) and its computational variant (Farah & McClelland, 1991) are both based on the hypothesis that the identification of living and non-living entities depends on specific features, referring to perceptual/visual aspects (e.g., “has small ears”), or to functional properties (e.g., “can cut paper”). Perceptual/visual features are considered to play a crucial role for the representation of living entities, whereas functional-associative features are more important in the representation of non-living entities. According to one of the most popular versions of this view, category specific impairments then emerge when the visual, or, respectively, the verbal semantic system are selectively affected (McCarthy & Warrington, 1988; Warrington & Shallice, 1984). It has also been suggested that perceptual features are particularly vulnerable to the effects of brain damage, thus explaining why deficits for living entities are more frequently observed.

An alternative reductionist account has been proposed by Tyler and Moss (2001), on the basis of a connectionist model of conceptual structure. These authors propose a unitary, distributed system, in which concepts are defined in terms of properties with different degrees of intercorrelation. The specific prediction of this model is that severity of brain damage is a major determinant of category specificity. Mild disorders should be associated with living impairments, while non-living impairments should be observed only with diffuse, severe damage. Additional predictions include the presence of graded

effects, and interaction with task demands, with more severe impairment in tasks associated with the retrieval of distinctive, rather than shared, features (Tyler & Moss, 2001).

According to the second class of interpretations, category-specific semantic disorders reflect a genuine segregation of knowledge pertaining to different entities. Caramazza and Shelton have proposed a "domain-specific knowledge" hypothesis, essentially based on the theory that evolutionary pressures have resulted in specialized mechanism for perceptually and conceptually distinguishing living and non-living entities, leading to a "separated" categorical organization of the corresponding knowledge in the brain (1998). A selective dysfunction of one of these domain-specific knowledge systems might result in a selective category-specific impairment.

At the neurological level, it has been proposed, on the basis of lesion location evidence, that category-specific disorders might be associated with different lesion sites in the brain. As underscored by Gainotti (2000), the models discussed above are associated with a different set of predictions about the underlying neurological substrates. In particular, the sensory-functional account predicts that damage to high-order visual processing areas should be associated with an impairment of living entities. Models based on feature intercorrelations emphasize the importance of the extent of brain damage. On the other hand, the domain-specific hypothesis suggests a link between damage to evolutionary salient categories and limbic area involvement. Patients with bilateral inferomedial temporal lobe damage secondary to herpes simplex virus encephalitis often show a significant impairment for living entities. In Gainotti's detailed review (2000), bilateral damage to the anteromesial and inferior temporal lobes was consistently associated with semantic impairments for living entities, whereas a selective lexical disorder for the plant category was found in patients with unilateral damage to the left infero-mesial temporo-occipital areas. Tranel, Damasio, and Damasio (1997) found that defective knowledge about animals was associated with medial occipito-temporal lesions, more extensive on the right. In the case of impaired performance for non-living entities, the most frequently described lesions were in the left hemisphere, usually involving the perisylvian areas (Saffran & Schwartz, 1994).

A more direct method to investigate the correlates of categorical semantic knowledge has been provided in recent years by functional neuroimaging in normal

subjects. Perani et al. (1995) using a visual picture-matching task, have shown for the first time different locations of brain activation according to the semantic category (animals vs. tools). Animal identification was associated with activations in the inferior temporo-occipital areas, bilaterally. On the other hand, the identification of non-living entities engaged the activation of a predominantly left hemispheric network involving the left dorsolateral frontal cortex, and the left middle temporal gyrus (Perani et al., 1995, 1999). Soon afterwards, activations in separate locations were observed during naming of pictures of animals and tools. In particular, greater activation for non-living entities than for living entities was found in left temporal or temporo-parietal areas (Damasio, Grabowski, Tranel, Hitchwa, & Damasio, 1996; Martin, Wiggs, Ungerleider, & Huxby, 1996) and also in a left inferior frontal area (Grabowski, Damasio, & Damasio, 1998; Martin et al., 1996). In general, these category-specific effects appear to represent differential profiles of activation, rather than all-or-none activation differences. It has been suggested that they reflect the retrieval of category-specific features and attributes (Chao, Weisberg, & Martin, 2002). In particular, the activation in the left inferior frontal gyrus and middle temporal gyrus repeatedly observed for tools is considered to reflect the retrieval of action knowledge related to tool motion and/or manipulation (Beauchamp, Lee, Haxby, & Martin, 2002; Martin et al., 1996; Perani et al., 1995; Phillips, Noppeney, Humphreys, & Price, 2002).

There is also evidence that the type of task interacts with semantic category effects in determining the pattern of brain activation. Most of the studies summarized above involved matching or naming of picture stimuli. Word generation in response to a semantic cue (semantic verbal fluency) is a widely used task in brain imaging research, which can be expected to be sensitive to semantic variables. While the anterior part of the left inferior prefrontal cortex seems to be related to the executive/ strategic requirements of lexical search, the comparison of phonological with semantic fluency indicated that the latter task is more dependent from the left temporal regions (Paulesu et al., 1997). Similar results have been reported, contrasting semantic with phonological decision, by Gold and Buckner (2002). In a PET study contrasting the generation of names of natural kinds with man-made objects (Mummery, Patterson, Hodges, & Wise, 1996), bilateral anteromedial temporal right parietal activations were associated with the former task, left posterior temporal for the latter.

The studies mentioned above have investigated the brain correlates of different semantic categories from the point of view of functional specialisation of different areas. A complementary approach is provided by the investigation of the effective connectivity among cerebral areas (functional integration: see Friston, 2002). Mechelli, Price, Noppeney, and Friston (2003) have recently reported the first attempt to explore the neural interactions that mediate the category effects in the left occipital and temporal cortex. Using the newly developed analytical technique Dynamic Causal Modeling (DCM), they have shown that the category effects of picture stimuli of houses, faces, and chairs in the occipital and temporal cortex were associated with greater connectivity from left early visual cortex, rather than from left superior/inferior parietal area. The authors have concluded that the depicted category effects could be mediated, at least partially, by bottom-up mechanisms. However, the nature of the experimental task (passive viewing of pictures and delayed match-to-sample task) — exalting the visual features of the stimuli —, and the restriction of the connectivity analysis to the posterior regions of the brain could not exclude top-down influences during semantic processing, especially from the left prefrontal regions, which may be involved in semantic retrieval (Noppeney & Price, 2002). In the present study, we have extended the analysis of the functional integration subserving category-specific effects to the retrieval of lexical items denoting entities of different semantic categories. We have used fMRI to investigate the brain functional correlates of animal and tool category fluencies, and we have subsequently performed a Structural Equation Modelling (SEM) analysis of fMRI time-series to evaluate the inter-regional covariance and the task-related changes in coupling among brain areas activated in the two semantic tasks. This was aimed to verify a possible modulation of the connection strengths between cerebral regions in semantic conditions requiring word retrieval. Additionally, a psychophysiological interaction analysis was carried out to further investigate the cortical interactions depending on the semantic context during semantic fluency.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

The experimental subjects were 10 right-handed male volunteers, who gave written informed consent prior to the experiment. All subjects had no history of neurological or psychiatric disorders. Right-handedness was verified using the Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971). The experimental protocol has been approved by the local hospital Ethics Committee.

2.2. Experimental design

Blood oxygenation level measurements were collected in one single frame of 120 consecutive, T2* weighted fMRI multislice scans, during which subjects alternated for three times between a rest condition, where they were instructed to empty the mind and to avoid inner speech, and one of the following semantic verbal fluency conditions:

(a) Semantic verbal fluency, animal category: subjects were instructed to generate covertly as many common nouns belonging to the "animal" category as possible, during all the task duration (30 s X 3 times).

(b) Semantic verbal fluency, tool category: subjects were instructed to generate covertly as many common nouns belonging to the "tool" category as possible, during all the task duration (30 s X 3 times).

The block design was the following:

(a) Rest—Animals1—Rest—Animals2—Rest—Animals3.

(b) Rest—Tools1—Rest—Tools2—Rest—Tools3.

A total of 12 epochs, each epoch lasting 30 s and including 10 scans, were performed.

Subjects were trained in the different tasks before positioning on the magnet cradle. Instructions were then recalled by the examiner at the beginning of each task-epoch, by saying aloud a fixed cue (e.g. "animals" for task A, "tools" for task B). After total scan acquisition, subjects were asked to recall the list of words generated during each scan epoch and items were recorded by the examiner.

2.3. Scanning procedures

MRI scans were performed on a 1.5 T General Electric Signa Horizon System (GE, Milwaukee, WI, USA), equipped with Echo-speed gradient coils and amplifier hardware, using standard quadrature head-coil. Scout spin-echo sagittal scans were acquired to visualize the anterior and posterior commissures on a midline sagittal section and to facilitate data acquisition roughly along the bicommissural plane. Prior to fMRI data collection, a structural spin-echo data set matched to the fMRI images was acquired in order to facilitate subsequent stereotactic normalization with SPM software of the MRI images. Field homogeneity was adjusted by means of "global shimming" for each subject.

The acquisition of the functional images was performed with Gradient Echo Echoplanar pulse sequence (TE = 60 ms, TR = 3000 ms). Nineteen 4 mm-thick slices volumes (FOV = 280 X 280 mm, matrix 64 X 64) were acquired. Acquisition occurred in a single scan of 120 volumes with a total acquisition time of 6' 30" (the first 30" being discarded from the analysis to allow steady state magnetisation).

2.4. Data analysis

After image reconstruction, raw-data visualization and pre-processing were performed with ANALYZE 7.5 (BRU, Mayo Foundation, Rochester, MN, USA). All subsequent data analysis was performed in MATLAB 5.3 (Math Works, Natick, MA, USA) using Statistical Parametric Mapping software (SPM-99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

The fMRI scans were subdivided into two groups according to the two experimental conditions and their corresponding rest and then each group was realigned separately; all scans were then normalized into the standard stereotactic space implemented in SPM-99 software (Montreal Neurological Institute template), to allow inter-subject data averaging and comparison across tasks. The normalization parameters were taken from the realigned functional images. At this stage the data matrix was interpolated to produce voxels of dimensions 2 X 2 X 4. After stereotactic normalization, the common stereotactic space for the experimental subjects covered planes from -20 to +56 mm according to the bicommissural plane.

All the stereotactically normalized scans were smoothed through a Gaussian filter of 10 X 10 X 10 mm to reduce anatomical differences among subjects and to improve signal to noise ratio. High-pass filtering was used to remove artefactual contribution to fMRI signal such as physiological noise from cardiac and respiratory cycles. Global differences in fMRI signal were co-varied out for all voxels.

2.5. SPM-99 statistical comparisons

We have used the implementation of the general linear model for fMRI data devised by Friston et al. (1995) for SPM-99. The experiment has been treated as a block design (types of fluency and rest). Comparisons of means have been made for all voxels by using the t statistic, thus generating statistical parametric maps of the t values SPM (Zelkowitz et al.) that have been transformed to Z distribution maps. Simple main effects of the different fluencies (animals and tools) in comparison with their time-matched resting scans have been calculated. The threshold applied to the statistical maps was $p < .05$ (corrected for multiple comparisons). Additionally, differences between the two semantic fluencies have been also calculated by the direct comparisons between conditions using the inclusive masking procedure in SPM-99. This eliminated voxels that were not significant at $p < .05$ in each contrast.

In the tools versus animals contrast, a hypothesis-driven analysis at the lowered statistical threshold of $p < .01$ (uncorrected) has been conducted in order to assess the involvement of premotor, inferior parietal and middle temporal regions.

Since only 10 subjects were involved in the study, it was not possible to contrast the size of the effects of interest in the standard SPM analysis against the variability of those effects over subjects (random effects approach). Consequently, a conjunction analysis of the individual effects of interest has been performed in order to verify if the activation in the areas we were most interested in was at least seen in all 10 subjects, even if intersubject variance was not used as the denominator. This approach enables the generalisation of the results from subjects to the general population.

2.6. Structural equation modeling analysis

The influence one brain region has over another has been termed effective connectivity and it may be measured, among other tools, by SEM of fMRI data over time, within specified constraints based largely on consideration of anatomical connectivity of the brain. SEM is a statistical technique developed to represent and to estimate the causal relationships between quantitative variables (Bentler, 1988). SEM of fMRI time series estimates the effects of experimental manipulation on connectivity among brain regions within a specified anatomical model (Buchel & Friston, 1997).

The anatomical model we have identified for the estimation of effective connectivity included regions of interest (ROI) in the left hemisphere, representing the neural substrate involved in both semantic fluency tasks, as derived by simple main effects analysis in SPM-99 (see Tables 1–3): the dorsal lateral (Ba 45 and 46) and inferior frontal (Ba 47) cortex, the precentral gyrus (Ba 6), the inferior parietal cortex (Ba 40) and occipital and temporal visual associative regions (Ba 18, 19, and 37). To allow for task-related changes in coupling between brain regions, we have also included moderator variables that modulate how changing conditions alter the connectivity between two areas. We have attributed value “-1” to the “animal context” and value “+1” to the “tool context.” The task covariates have been convolved by a canonical haemodynamic response function and multiplied by the activity (in terms of BOLD signal) in the source area to form the interaction or moderator variables. Residual variance for every variable within the model has been modelled by a reciprocal connection from each node to itself. Direct connections between variables within the model were unidirectional to ensure robust estimates. Since the task required subjects to generate words to a rule, rather than perceiving words presented to subjects, we have preferred to model for top-down fronto-temporal and fronto-parietal connections of influence, rather than for bottom-up occipito-frontal and parieto-frontal connections, giving thus the prefrontal and premotor regions a major role in lexical retrieval.

The structural model has been implemented by Lisrel 8.51 (Student Edition) (Joreskog & Sorbom, 2001) using an iterative maximum likelihood algorithm (Higham, 1993) to estimate the covariance that best predict the observed variance–covariance structure of the empirical data. Statistical inferences about the path coefficients were based on the comparison of a free model with a model constrained to zero for the interaction variable. The difference in goodness of fit between free and constrained

models was expressed as chi-squared (χ^2 difference test or likelihood ratio test, with degrees of freedom determined by the number of constraints, namely 1; Bollen, 1989). Under the null hypothesis, that one area has the same influence over another during the two semantic tasks, the free and constrained models do not differ in goodness of fit. If the models produced a significantly better fit when the interaction terms were not constrained to zero, then these pathways were considered to explain a greater quota of variance in the target variable. A significant task-dependent modulation of coupling between two cerebral regions indicated that the two areas have coherently increased or decreased their neural activity during task execution, but it is not possible to point out if this greater connectivity was a sign of an excitatory or an inhibitory influence, at synaptic level, of one area upon the other.

Path coefficients were identified for every connection in the structural model. The significance of path coefficients for the interaction terms was tested at two stages, first at a group level (i.e., first level fixed effects analysis) and then between subjects (i.e., second level analysis); this means that, first, an analysis of the chi-squared difference value has been conducted for the grouped data from all the subjects (χ^2 difference threshold = 3.84, $df = 1$, $p < .05$). Successively, since the group-level path coefficients may not reflect the underlying path coefficients in the individual subjects, we have tested for the significance of path coefficients at the individual subject level (i.e. running the SEM model separately for each subject to get 10 values for each path). Finally, a second level two-tailed one-sample t-test has been performed using the 10 individual subject path coefficients to make inferences at the population level (i.e. verifying that the population mean path coefficient has a significant non-zero value).

2.7. Psychophysiological interaction analysis

The concept of the psychophysiological interaction (PPI) refers to the idea of explaining and predicting variations of activity in one cortical area (target) in terms of an interaction between the influence of a distal area (source) and some experimental (task-related) parameter. This approach can be related to effective connectivity as measured by SEM, but, in this latter case, both source and target areas are specified according to prior anatomical knowledge and theoretical considerations, and, additionally, the effects

from many possible sources of input can be modelled. By contrast, in PPIs the modelled effects derive from only one region (source area) and cognitive covariates, revealing potentially multiple target areas from the analysis. An exhaustive description of the PPI analysis, as implemented in SPM-99, can be found in Buchel and Friston (1997).

To further investigate the task-related modulator effects on connectivity within the cerebral network activated by the two semantic tasks, we have performed a SPM PPI analysis in a number of source regions to test the hypothesis that the semantic context (indicated by “-1” for animals and “+1” for tools) was able to predict a significant component of the activity in target areas. We have used the interaction term (or modulator variable, as previously indicated) as a regressor or explanatory variable and tested for the significance of the regression using a conventional SPM (Zelkowitz et al.) analysis. Resulting SPM (Zelkowitz et al.) maps assemble all voxels showing a significant regression with the interaction term.

We have explored for a significant psychophysiological interaction with the activity in three reference locations (source areas): (1) *left lateral fusiform gyrus*, (2) *left medial fusiform gyrus* and (3) *left Ba 45* (for coordinates, see Table 1).

3. Results

3.1. Functional specialisation

3.1.1. Simple main effects in comparison to baseline

The patterns of brain activation for each fluency task (tools, animals), compared to rest, are shown in Fig. 1 and Tables 2 and 3. The patterns of brain activation observed during tool and animal fluency are quite similar, and involve an extensive activation of ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortex, with a left-side prevalence.

Bilateral activations in associative visual regions, cingulate cortex and subcortical structures have been also observed for both categories. On the other hand, the left inferior parietal lobule, middle temporal and lateral fusiform gyri, cuneus, and hippocampus were engaged only by tool fluency, whereas the left medial fusiform gyrus and precuneus, only by animal fluency.

3.1.2. Direct comparisons

The direct comparison, masked with the appropriate simple main effect (animal/tool fluency versus rest), failed to show significant differences in the case of animal fluency versus tool fluency. For tool fluency versus animal fluency, there were several areas of increased activation with prevalence in the left hemisphere (Table 4). These include bilateral prefrontal and premotor regions, and, on the left, the superior and middle temporal gyri, the inferior parietal lobule, and the lateral fusiform gyrus.

3.2. Functional integration

3.2.1. Structural equation modelling analysis

The significant group-level estimates (from the first level analysis) of the path coefficients relative to the interaction variables, defining the task-related influence of the source areas upon the target areas, are reported in Fig. 2. The asterisk indicates those values which were significant also in the second level t-test analysis including individual path coefficients. We show separately the significant changes in connectivity between regions during the covert production of tool (part a) and animal (part b) names. These values indicate the modulation of the basic connectivity between two anatomical regions, by the semantic tasks, and they represent the increasing covariance between the two brain areas under the defined experimental condition with respect to the other; a positive covariance is interpretable in terms of a greater coupling.

During tool condition, the second level analysis revealed a task-related enhancement of the effective connectivity in the left hemisphere, between regions in the dorsolateral frontal cortex (Brodmann Area (Ba) 45 and Ba 47), the premotor areas (Ba 6), the inferior parietal lobule (Ba 40) and the temporo-occipital junction (Ba 37/19); a specific increase of covariance between the inferior frontal gyrus (Ba 45) and the superior occipital gyrus (Ba 19) has been also observed; a more anterior component of the inferior frontal gyrus (Ba 46) showed a specific increase of covariance with the lateral fusiform gyrus (Ba 37) and the temporo-occipital junction (see Fig. 2a).

During animal condition, the second level analysis failed to show significant modulations of the regional connectivity by the task within the defined anatomical model. However, the SEM model incorporating all data from all subjects (the first level fixed effects analysis) revealed a significant pattern of connectivity which was specifically circumscribed to the left visual associative regions (lateral and medial fusiform gyri, superior and inferior occipital gyri), with a task-related enhancement of path-strengths among these regions; in addition, a specific increase in connectivity between the inferior frontal gyrus (Ba 45) and both the medial fusiform and the inferior occipital gyri has been observed (see Fig. 2b).

3.2.2. Psychophysiological interaction analysis

We report the results relative to the left hemisphere only. For the *left inferior frontal gyrus* (Ba 45) no voxels in the left hemisphere showed significant regression at the uncorrected threshold $p < .001$. However, significant regressions for animals and tools were present at a reduced threshold of $p < .01$ in cortical areas, which also showed an increased coupling with Ba 45 in the SEM analysis (see Table 5 and Figs. 3A and B).

For the *left lateral fusiform gyrus*, we found a significant regression with the activity in the left prefrontal and premotor cortex only during the retrieval of tool names. During animal condition, indeed, no voxels showed significant regression with activity in the left lateral fusiform gyrus (see Table 5 and Fig. 3C).

For the *left medial fusiform gyrus*, we found a significant regression in a number of voxels of the left temporal lobe and prefrontal areas only during animal condition (see Table 5 and Fig. 3D).

4. Discussion

The generation of words according to a cue is a complex task, which involves multiple cognitive processes, such as lexical search, lexical retrieval and speech production. A crucial aspect of the task is the type of cue priming the lexical search process. For example, in the case of initial letter (phonological) fluency, the characteristics of the search process, driven by the word form, are different from

conditions in which a semantic cue is given (Martin, Wiggs, Lalonde, & Mack, 1994). Verbal fluency tasks have been extensively employed for language activation studies, and have been associated with a consistent pattern of activation, centred on the left lateral frontal cortex (Frith, Friston, Liddle, & Frackowiak, 1991; Petersen, Fox, Posner, Mintun, & Raichle, 1988; Poline et al., 1996). Further studies have attempted to delineate the specific features of brain activation according to the type of generation task. Anatomic-functional differences have been reported between phonemic verbal fluency (initial letter fluency) and semantic verbal fluency within the left frontal lobe (Mummery et al., 1996; Paulesu et al., 1997). Indeed, phonemic fluency has been reported to engage the left inferior frontal gyrus extensively, including the posterior frontal operculum (Ba 44). On the other hand, during semantic fluency there was a discrete activation of more anterior frontal regions (Ba 45 and 46).

The present study confirms that a common activation of the left inferior frontal gyrus (Ba 45) is associated with both living and non-living fluency, providing further evidence that this area is involved in lexical retrieval based on meaning. A large number of neuroimaging studies, using a range of different tasks, have implicated the left inferior frontal gyrus in the retrieval of semantic knowledge (Damasio et al., 1996; Martin, Huxby, Lalonde, Wiggs, & Ungerleider, 1995; Perani et al., 1995; Petersen et al., 1988; Vandenberghe, Price, Wise, Joseph's, & Frackowiak, 1996; Wiggs, Weisberg, & Martin, 1999). Activation in similar and adjacent locations, including Ba 9 and 10, have been observed in association with working memory tasks (Owen, Milner, Petrides, & Evans, 1996; Petrides, Alivisatos, Evans, & Meyer, 1988), in particular with verbal working memory (Smith, Jonides, & Koeppe, 1996). This may suggest an association with some aspects of working memory, specific to the fluency task. One of these aspects may be presented by the fact that during a fluency task, words generated one-by-one must be held in mind, in order to avoid their repetition (since the subjects of fluency studies are usually invited to not repeat the words generated).

The activation of lateral and medial occipital regions suggests the involvement of a visualization strategy during the semantic tasks. These regions have been found to be activated during tasks involving encoding of episodic memory (Fletcher et al., 1995) and in tasks requiring mental imagery (Kosslyn et al., 1994). Fletcher, Shallice, Frith, Frackowiak, and Dolan (1996) have proposed that the cuneus/retrosplenial regions

participate in imagery processes elicited to aid episodic retrieval. Specifically, they have argued that these brain areas are required for inspecting visual images. This framework posits that retrieval of concepts depends on the reconstruction of images or actions pertaining to characteristics and properties of entities.

The left temporo-parietal region has been shown to be involved in semantic tasks (Vandenberghe et al., 1996), together with other areas in the inferior temporal lobe: the lack of activations in the latter region in the present study is probably due to technical limitations, related to a signal reduction in functional magnetic resonance images of that area.

A significant activation of subcortical structures (thalamus, caudate nucleus) was also present. Thalamic activation has been already reported during noun and verb retrieval (Warburton et al., 1996) and picture naming (Martin et al., 1995; Price et al., 1996). A possible role of the thalamus in the selection process for the items to be generated in verbal fluency tasks has been suggested on the basis of lesion studies in aphasic patients (Vallar, Cappa, & Wallech, 1992).

In agreement with several studies, category-related differences in brain activation were also observed. In particular, the direct comparisons between fluency tasks have showed a more extensive activation in the left frontal region with the generation of tool names, indicating that a differential degree of frontal activity is related to the retrieval of words denoting entities in different conceptual categories (Grabowski et al., 1998). It might be hypothesized that the more extensive involvement of the prefrontal and premotor cortex observed in our study for the non-living condition may be based on the recruitment of neural structures processing action-based information (see below). Besides the differences in frontal activity, other areas were selectively engaged by tool fluency. These include left temporal and parietal regions (Ba 21 and 40), and the left lateral fusiform gyrus.

On the other hand, no significant difference was observed in the reverse comparison. The lack of specific activations related to animals in the case of a lexical retrieval task is in agreement with the hypothesis that some of the differences reported in the literature up to now may reflect increased demands on structural differentiation in the case of animals, and may thus be apparent only when the task involves pictorial stimuli.

The effective connectivity analysis offers an additional perspective to the investigation of the patterns of cerebral specialisation for different semantic categories. The present investigation represents the first attempt to characterize the neural interactions mediating category effects when performing a lexical retrieval task. The results from SEMs provide first evidence for the existence of selective patterns of functional integration related to different semantic categories. The left frontal regions present a specific enhanced pattern of connectivity with left parietal and temporo-occipital areas during the tool condition, suggesting their implication in the neural processes subserving the retrieval of words designating man-made objects. It is noteworthy that brain activity within the same frontal areas has been also reported for tasks which were not explicitly verbal, such as object identification tasks (Martin et al., 1996; Perani et al., 1995), or the observation of meaningful actions and grasping of real objects (Decety et al., 1997; Rizzolatti et al., 1996), suggesting that these areas play a crucial role in action-based semantic information. Considering that most of the words generated in the non-living fluency task were represented by manipulable tools, one may deduce that this task should activate action-based neural circuits for their semantic processing. Indeed, Warrington and McCarthy (1987) theorized that there might even be finer-grained distinctions among representations for non-living entities that reflect the relative “importance of somatosensory information and information derived from actions. For small manipulable objects, the information derived from fine distal arm movements, is highly salient but clearly much less so for large man-made objects.” The observed pattern of connectivity among prefrontal and premotor areas, parietal and temporo-occipital regions for tool fluency may reflect the anatomical connections existing between these brain areas, as revealed by neurophysiological studies on animals (Oram & Perrett, 1996), and is consistent with data from both the monkey literature (Perrett, 1989; Sakata, Taira, Murata, & Mine, 1995) and neuroimaging studies (Rizzolatti et al., 1996; Rushworth et al., 2001) investigating the neural activity associated with the visuomotor processing of manipulable objects. The same functional network (a “visuomotor action network” as defined by Devlin et al., 2002), specialised for man-made items and action representations, is active when people process the meaning of graspable objects such as tools, and it could represent thus a second alternative route involved in the semantic elaboration of manipulable objects, in addition

to the common semantic regions activated by all categories of items. The presence of two distinct neural systems responsible for tool processing could account for the more frequent occurrence of semantic impairments specific to the living category. Moreover, the enhanced connectivity between premotor and parietal cortex is supposed to reflect the visuospatial control of planning goal-directed actions, that is normally activated by the processing of action-based information (Milner & Goodale, 1996), whereas the greater coupling with the left temporo-occipital junction (Ba 37/19) could be due to the storage of tool conceptual representations close to areas that are active when perceiving motion and using objects (Martin et al., 1996). These findings enhance and stress the role of action knowledge related to tool motion and/or manipulation during generation of tool names.

The pattern of effective connectivity during animal condition, even though less robust and consistent across subjects than that observed during tool condition, underlines the role of specific circuitry within the visual associative areas during the generation of animal names. The present results are compatible with the idea that perceptual visual features play a crucial role for the representation of living entities, in line with the proposal that category-specific impairments for living entities may reflect a disproportionate impairment of visual semantics (McCarthy & Warrington, 1988; Warrington & Shallice, 1984).

The application of the SEM technique to the analysis of fMRI data presents some advantages with respect to traditional methodological approaches to functional imaging; these include, obviously, observing patterns of functional linkage, rather than isolated cortical areas. Noteworthy, SEMs are governed by prior hypothesis about anatomical networks, and test the null hypothesis of psychophysiological interaction (i.e., regional coupling changes between task-related contexts) within this model. The model is validated by prior knowledge of anatomical connections (human or monkey) and the participation of regions (forming observed variables) during performance of tasks (from SPM analysis) and from knowledge of the experimental conditions. SEM is therefore a powerful technique to test specific hypotheses about the interactions between brain regions of interest. It is evident that the model has many limitations. In particular, the fact that researcher has to predetermine the potentially linked areas could bias observation away from unexpected results. With respect to this, PPI analysis in SPM is

different from SEM in that it is more explorative, free from anatomical constraints. Strictly speaking, SEM moderator terms represent psychophysiological interactions in SPM analysis (SPM-PPIs), as defined by Friston et al. (1997). However, in this paper, we draw a distinction between SEM and the SPM-style implementation of PPIs within design matrices. SEM and SPM-PPIs are complementary approaches to the study of effective connectivity. For simple two-node models without moderators, they are formally similar and, despite the different approaches to optimize solutions for path coefficients (SEM) and β parameters estimates (SPM-type PPIs), the results are pretty much the same. However, in the case of more complex models the two approaches differ, and it is legitimate to use both in a single study to assess the presence of possible differences in task-related functional integration patterns.

The SPM analysis of PPIs demonstrated category-related patterns of connectivity (in terms of significant regressions) with the three source regions relevant in the analysis (left Ba 45, left lateral fusiform gyrus and left medial fusiform gyrus, see Fig. 3).

The left inferior frontal gyrus (Ba 45) was specifically connected with a left parieto-temporal network (including lateral fusiform gyrus) during tool condition, and with the left temporo-occipital visual associative areas (including medial fusiform gyrus) during animal condition. These results are comparable with those obtained from the SEM analysis and support the hypothesis that two partially separated anatomo-functional pathways process semantic information during the retrieval of tool and animal names.

In addition, the lateral and medial part of the fusiform gyrus displayed selective activity depending on the task context, with the former being specifically activated only during production of tools names, the latter only during animal fluency. These results suggest the existence of regional and functional specificity of activity within the fusiform gyrus.

The pattern of connectivity changes within the left fusiform region deserves particular consideration, as it appears to be in contrast with the results of a series of fMRI investigations by Martin and co-workers. These studies have indicated that activations associated with living entities (animals, faces) cluster in the more lateral aspects of the fusiform gyrus, while activations associated with man-made objects cluster in the more medial aspects (see Martin & Chao, 2001 for a review). The

increased activation in the lateral fusiform has been shown to be stronger in the case of picture stimuli, and may reflect a larger demand for stimulus differentiation (Price, Noppeney, Phillips, & Devlin, 2003). The present, apparently discordant findings could be explained if we speculate that during the semantic fluency task the left inferior frontal gyrus operates a choice between different competing responses belonging to distinct semantic categories. Two different theories try to account for the role of the left inferior frontal gyrus in language production. The first claims that this area is especially involved in lexical and/or phonological retrieval during attentive verbal processing (Fiez et al., 1995; Posner, Petersen, Fox, & Raichle, 1988; Zatorre, Evans, Meyer, & Gjedde, 1992), whereas the second proposes that it may not be implicated in retrieval per se but in the selection of relevant responses and suppression of alternative competing responses (Thompson-Schill, D'Esposito, Aguirre, & Farah, 1997). Our study supports this second view. Indeed, while an activation of the left inferior frontal gyrus is present in both fluency tasks, the SPM-PPI analysis, and to a lesser degree the SEM analysis, indicate that this area increases its connectivity with the lateral part of the fusiform gyrus during tool name production, and with its medial part during animal name production. If the left inferior frontal gyrus mediates a choice between competing responses belonging to distinct semantic categories during the semantic fluency tasks, it may do so by inhibiting the brain areas subserving the opposite semantic category's concepts. This inhibitory function may result in a stronger coupling between the prefrontal region itself and the area specialised for the opposite category.

The study has a number of limits, which should be taken into consideration. In the first place, we are fully aware that the definition of a “resting” state is equivocal, as indicated by studies which have shown extensive activations in the comparison of “baseline” with the active task. These activations have been considered to reflect spontaneous conceptual processing (Binder et al., 1999). We consider however highly unlikely that the differences between the two versions of the semantically driven language task could be attributed to random fluctuations in the baseline conceptual activity. Second, task performance was covert, thus not allowing a direct control of the subjects' behaviour during the scan. This is particularly problematic when studying patients, rather than highly educated normal subjects. Additional supporting evidence that the subjects were actually performing the task is the fact that the post-hoc

assessment and interview failed to show an imbalance in word production among conditions, and that the main effect of word finding is highly comparable to what has been described in previous PET experiments in which overt verbal fluency was adopted (e.g., Mummery et al., 1996). Finally, the selection of a male-only subject group may prevent the extension of the findings to the female population, given the possible existence of gender-related differences in brain activation during language tasks (Shaywitz et al., 1995; but see Frost et al., 1999).

In conclusion, the present findings provide further evidence for the existence of semantic-category related differences in brain activation, not only involving functional segregation, but also functional integration. Over and above, the results demonstrate for the first time that these differences are also maintained during lexical search tasks based on meaning. Finally, the SPM, SEM, and PPI approaches together appear to emphasize the importance of different types of information processing, rather than of ontological categories, in the determination of topographical differences in the pattern of brain activation and integration.

Acknowledgments

This work was partially supported by a Human Frontier Science Program Grant (RG148/2000) to G. Vigliocco, by the 5th FW EEC project “Connectivity in language, Rehabilitation in stroke in Europe” (LSDE), and by the Italy/Quebec scientific and technological cooperation.

References

- Beauchamp, M. S., Lee, K. E., Haxby, J. V., & Martin, A. (2002). Parallel visual motion processing streams for manipulable objects and human movements. *Neuron*, 34, 149–159.
- Bentler, P. M. (1988). Causal modelling via structural equation systems. In J. R. Nesselroade & R. B. Cattell (Eds.), *Handbook of multivariate experimental psychology* (2nd ed., pp. 317–335). New York: Plenum.
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S., Rao, S. M., & Cox, R. W. (1999). Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11, 80–95.
- Bollen, K. A. (1989). A new incremental fit index for general structural models. *Sociological Methods and Research*, 17, 303–316.
- Buchel, C., & Friston, K. J. (1997). Modulation of connectivity in visual pathways by attention: Cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cerebral Cortex*, 7, 768–778.
- Caramazza, A., & Shelton, J. R. (1998). Domain specific knowledge systems in the brain: The animate–inanimate distinction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 1–34.
- Chao, L. L., Weisberg, J., & Martin, A. (2002). Experience-dependent modulation of category-related cortical activity. *Cerebral Cortex*, 12, 545–551.
- Damasio, H., Grabowski, T. J., Tranel, D., Hitchwa, R. D., & Damasio, A. R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, 380, 499–505.
- Decety, J., Grèzes, J., Costes, N., Perani, D., Jeannerod, M., Procyk, E., et al. (1997). Brain activity during observation of actions. Influence of action content and subjects strategy. *Brain*, 120, 1763–1777.
- Devlin, J. T., Moore, C. J., Mummery, C. J., Gorno-Tempini, M. L., Phillips, J. A., Noppeney, U., et al. (2002). Anatomic constraints on cognitive theories of category specificity. *NeuroImage*, 15, 675–685.
- Farah, M. J., & McClelland, J. L. (1991). A computational model of semantic memory impairment: Modality specificity and emergent category specificity. *Psychological Review*, 120, 339–357.

- Fiez, J. A., Raichle, M. E., Miezin, F. M., Petersen, S. E., Tallal, P., & Katz, W. F. (1995). PET studies of auditory and phonological processing: Effects of stimulus characteristics and task demands. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 357–375.
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Baker, S. C., Shallice, T., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1995). The mind's eye: Precuneus activation in memory-related imagery. *NeuroImage*, 2, 195–200.
- Fletcher, P. C., Shallice, T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1996). Imagery and semantic cueing in episodic memory: The influence of imagery and semantic cueing. *Brain*, 119, 1587–1596.
- Forde, E. M. E., & Humphreys, G. M. (1999). Category-specific recognition impairments: A review of important case studies and influential theories. *Aphasiology*, 13, 169–193.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. B., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2, 189–210.
- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage*, 6, 218–229.
- Friston, K. J. (2002). Functional integration and inference in the brain. *Progress in Neurobiology*, 68, 113–143, Review.
- Frith, C. D., Friston, K. J., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1991). A PET study of word finding. *Neuropsychologia*, 29, 1137–1148.
- Frost, J. A., Binder, J. R., Springer, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S., Rao, S. M., et al. (1999). Language processing is strongly left lateralized in both sexes. Evidence from functional MRI. *Brain*, 122, 199–208.
- Gainotti, G. (2000). What the locus of brain lesion tells us about the nature of the cognitive defect underlying category-specific disorders: A review. *Cortex*, 36, 539–559, Review.
- Gold, B. T., & Buckner, R. L. (2002). Common prefrontal regions coactivate with dissociable posterior regions during controlled semantic and phonological tasks. *Neuron*, 35, 803–812.

- Grabowski, T. J., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1998). Premotor and prefrontal correlates of category-related lexical retrieval. *NeuroImage*, 7, 232–243.
- Higham, N. J. (1993). Optimization by direct search in matrix computations. *SIAM Journal of Matrix Analysis and Application*, 14, 317–333.
- Joreskog, K., Sorbom, D., 2001. *Lisrel 8.51 Student Edition*. Scientific Software International.
- Kosslyn, S. M., Alpert, N. M., Thompson, W. L., Chabris, C. F., Rauch, S. L., & Anderson, A. K. (1994). Identifying objects seen from different viewpoints. A PET investigation. *Brain*, 117, 1055–1071.
- Martin, A., & Chao, L. L. (2001). Semantic memory and the brain: Structure and processes. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 194–201, Review.
- Martin, A., Huxby, J. V., Lalonde, F. M., Wiggs, C. L., & Ungerleider, L. G. (1995). Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science*, 270, 102–105.
- Martin, A., Wiggs, C. L., Lalonde, F., & Mack, C. (1994). Word retrieval to letter and semantic cues: A double dissociation in normal subjects using interference tasks. *Neuropsychologia*, 32, 1487–1494.
- Martin, A., Wiggs, C. L., Ungerleider, L. G., & Huxby, J. V. (1996). Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature*, 379, 649–652.
- McCarthy, R., & Warrington, E. K. (1988). Evidence for modality specific meaning systems in the brain. *Nature*, 334, 428–430.
- Mechelli, A., Price, C. J., Noppeney, U., & Friston, K. J. (2003). A dynamic causal modeling study on category effects: Bottom-up or top-down mediation? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 925–934.
- Milner, A. D., & Goodale, M. A. (1996). *The visual brain in action*. Oxford: Oxford University Press.
- Mummery, C. J., Patterson, K., Hodges, J. R., & Wise, R. J. S. (1996). Generating a "tiger" as an animal name or a word beginning with T: Differences in brain activations. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 263, 989–995.
- Noppeney, U., & Price, C. J. (2002). A PET study of stimulus- and task-induced semantic processing. *Neuroimage*, 15, 927–935.

- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97–113.
- Oram, M. W., & Perrett, D. I. (1996). Integration of form and motion in the anterior superior temporal polysensory area (STPa) of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 76, 109–129.
- Owen, A. M., Milner, B., Petrides, M., & Evans, A. C. (1996). Memory for object features versus object location: A positron emission tomography study of encoding and retrieval processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 93, 9212–9216.
- Paulesu, E., Goldacre, B., Scifo, P., Cappa, S. F., Gilardi, M. C., Castiglioni, I., et al. (1997). Functional heterogeneity of left inferior frontal cortex as revealed by fMRI. *NeuroReport*, 8, 2011–2016.
- Perani, D., Cappa, S. F., Bettinardi, V., Bressi, S., Gorno-Tempini, M. L., Matarrese, M., et al. (1995). Different neural networks for the recognition of biological and man-made entities. *NeuroReport*, 6, 1637–1641.
- Perani, D., Schnur, T., Tettamanti, M., Gorno-Tempini, M. L., Cappa, S. F., & Fazio, F. (1999). Word and picture matching: A PET study of semantic category effects. *Neuropsychologia*, 37, 293–306.
- Perrett, D. I. (1989). Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. *Journal of Experimental Biology*, 146, 87–113.
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of single word processing. *Nature*, 331, 585–589.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A. C., & Meyer, E. (1988). Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 90, 873–877.
- Phillips, J. A., Noppeney, U., Humphreys, G. W., & Price, C. J. (2002). Can segregation within the semantic system account for category-specific deficits? *Brain*, 125, 2067–2080.
- Poline, J. B. et al. (Multi-Center Study) 1996. Reproducibility of PET activation studies: Lessons from a multi centre European experiment. *NeuroImage* 4, 34–54.
- Posner, M. I., Petersen, S. E., Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1988). Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*, 240, 1627–1631.

- Price, C. J., Moore, C. J., Humphreys, G. W., Frackowiak, R. S. J., & Friston, K. J. (1996). The neural regions sustaining object recognition and naming. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 263, 1501–1507.
- Price, C. J., Noppeney, U., Phillips, J., & Devlin, J. T. (2003). How is the fusiform gyrus related to category-specificity? *Cognitive Neuropsychology*, 20, 561–574.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Matelli, M., Bettinardi, V., Paulesu, E., Perani, D., et al. (1996). Localization of grasp representations in humans by PET: Observation versus execution. *Experimental Brain Research*, 111, 246–252.
- Rushworth, M. F. S., Krams, M., & Passingham, R. E. (2001). The attentional role of the left parietal cortex: The distinct lateralization and localization of motor attention in the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13, 698–710.
- Saffran, E. M., & Schwartz, M. F. (1994). Of cabbages and things: Semantic memory from a neuropsychological perspective – a tutorial review. In C. Umiltà & M. Moscovitch (Eds.), *Attention and Performance XV*. Hove-London: Lawrence Erlbaum.
- Sakata, H., Taira, M., Murata, A., & Mine, S. (1995). Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cerebral Cortex*, 5, 429–438.
- Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Constable, R. T., Skudlarski, P., Fulbright, R. K., et al. (1995). Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature*, 373, 607–609.
- Smith, E. E., Jonides, J., & Koeppel, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cerebral Cortex*, 6, 11–20.
- Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., & Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: A re-evaluation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 94, 14692–14797.
- Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1997). A neural basis for the retrieval of conceptual knowledge. *Neuropsychologia*, 35, 1319–1327.
- Tyler, L. K., & Moss, H. E. (2001). Towards a distributed account of conceptual knowledge. *Trends in Cognitive Science*, 5, 244–252.
- Vallar, G., Cappa, S. F., & Wallesch, C. W. (1992). *Neuropsychological disorders associated with subcortical lesions*. Oxford: Oxford University Press.

Vandenberghe, R., Price, C., Wise, R. S. J., Joseph's, O., & Frackowiak, R. S. J. (1996). Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature*, 383, 254–256.

Warburton, E., Wise, R. J., Price, C. J., Weiller, C., Hadar, U., Ramsay, S., et al. (1996). Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET. *Brain*, 119, 159–179, Review.

Warrington, E. K., & McCarthy, R. (1987). Categories of knowledge: Further fractionations and an attempted integration. *Brain*, 110, 1273–1296.

Warrington, E. K., & Shallice, T. (1984). Category-specific semantic impairment. *Brain*, 107, 829–854.

Wiggs, C. L., Weisberg, J., & Martin, A. (1999). Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval. *Neuropsychologia*, 37, 103–118.

Zatorre, R. J., Evans, A. C., Meyer, E., & Gjedde, A. (1992). Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science*, 256, 846–849.

Table 1. Location of regions of interest for SEM — coordinates and the *F* statistic for each region included in the structural equation model.

Brain regions (Brodmann Area)	X	Y	Z	F statistic
Precentral Gyrus (BA 6)	-28	2	52	13.63
Precentral Gyrus (BA 6)	-54	4	36	7.39
Inferior Frontal gyrus (BA 47)	-30	24	-4	12.23
Inferior Frontal gyrus (BA 45)	-48	28	16	9.03
Inferior Frontal gyrus (BA 46)	-44	32	12	8.60
Inferior Parietal Lobule (BA 40)	-40	-60	44	5.38
Lateral Fusiform Gyrus (BA 37)	-46	-56	-12	6.69
Medial Fusiform Gyrus (BA 37)	-24	-48	-16	3.37
Temporo-occipital Junction (BA 37/19)	-42	-64	-8	9.56
Superior Occipital Gyrus (BA 19)	-28	-80	24	5.75
Inferior Occipital Gyrus (BA 18)	-32	-78	0	4.96

All regions were localized in the left hemisphere and were defined as 5 mm radius spheres. The maximum of each region was significant at $p < .001$ (uncorrected) in the group analysis SPM (Zelkowitz et al.). The principal component of the adjusted (for effects of interest) BOLD signal in every ROI was entered as a variable into the model for the analysis of effective connectivity. Noteworthy, these areas included voxels that showed the contrast effect in all subjects (as revealed by the conjunction analysis in SPM-99).

Table 2. Simple main effect: tools vs. rest — coordinates and the Z statistic for brain regions showing greater activity during the tool condition in comparison with rest.

Brain regions -Brodmann Area-	X	Y	Z	Z-score
<i>Left</i>				
Precentral Gyrus BA 6	-28	2	52	11.9
	-54	4	36	10
Inferior/Middle Frontal Gyrus BA 46	-44	32	12	11.4
Middle Frontal Gyrus BA 9/45	-52	16	32	11.3
Middle Frontal Gyrus BA 9	-38	18	28	11
Middle Frontal Gyrus BA 46/10	-30	46	4	7.3
Insula/Inferior Frontal Gyrus BA 47	-30	24	-4	13.3
Inferior Frontal Gyrus BA 45	-48	28	16	11.5
Inferior Frontal Gyrus BA 47	-48	16	-8	7.3
Inferior Frontal Gyrus BA 44	-52	12	12	7.1
Insula	-32	8	12	4.8
Inferior Parietal Lobule BA 40	-30	-46	44	7.7
Middle Temporal Gyrus BA 21	-44	-54	0	4.27
Lateral Fusiform Gyrus BA 37	-46	-56	-12	8.3
Temporo-occipital Junction BA 37/19	-42	-64	-8	8.2
Middle Occipital Gyrus BA 19	-36	-68	-4	9.1
Cuneus BA 19	-24	-76	36	13.3
Cingulate cortex BA 32	-8	18	44	8.0
Hippocampus	-16	-18	-12	6.5
Thalamus	-16	-12	4	7.3
Caudate Nucleus	-12	20	16	7.0
<i>Right</i>				
Precentral Gyrus BA 6	28	-8	32	5.0
Superior Frontal Gyrus BA 6	18	0	52	6.6
Middle Frontal Gyrus BA 46	40	36	16	7.2
Inferior Frontal Gyrus BA 47	40	24	-12	6.4
Insula	30	20	8	6.2
Cingulate Cortex 24	14	30	24	9.1
Caudate Nucleus	0	16	4	6.1

The contrast has been thresholded at $p < .05$ (corrected for multiple comparisons).

Table 3. Simple main effect: animals vs. rest—coordinates and the Z statistic for brain regions showing greater activity during the animal condition in comparison with rest.

Brain regions -Brodmann Area-	X	Y	Z	Z-score
<i>Left</i>				
Precentral Gyrus BA 6	-40	-6	32	9.3
	-28	0	48	8.9
Superior Frontal Gyrus BA 8/6	12	22	44	6.3
Middle Frontal Gyrus BA 9/45	-40	20	28	9.5
Insula/Inferior Frontal Gyrus BA 47	-30	22	-4	11.9
Inferior Frontal Gyrus BA 47	-40	36	0	9.3
Inferior Frontal Gyrus BA 44	-40	6	24	8.2
Medial fusiform gyrus BA 18/37	-38	-66	-8	7.3
Medial fusiform gyrus BA 37	-24	-48	-16	5.6
Superior Occipital Gyrus BA 19	-28	-80	24	6.2
Superior Occipital Gyrus BA 19/7	-28	-58	32	5.5
Inferior Occipital Gyrus BA 18	-32	-78	0	7.6
Precuneus BA 7	-22	-76	44	9.2
Precuneus BA 31/7	-26	-42	44	5.9
Cingulate Cortex BA 32/24	-6	10	36	8
Thalamus	-6	-24	4	5.5
Caudate nucleus	-16	-6	20	5.9
<i>Right</i>				
Middle Frontal Gyrus BA 10	36	44	24	6.8
Inferior Frontal Gyrus BA 45	40	36	16	8.5
Inferior Frontal Gyrus BA 47	42	30	-8	6.8
Insula/Inferior Frontal Gyrus BA 47	30	20	-8	6.2
Retrosplenial Cortex BA 31/18	26	-54	8	5
Lingual gyrus BA 19	24	-52	4	5.5
Cingulate cortex BA 24	12	22	28	8.5
Thalamus	22	-20	16	6
Caudate Nucleus	22	14	8	6.6
Putamen	24	10	4	6.5

The contrast has been threshold at $p < .05$ (corrected for multiple comparisons).

Table 4. Direct comparison: tools vs. animals—coordinates and the Z statistic for brain regions showing greater activity during the tool condition in comparison with animals.

Brain regions -Brodmann Area-	X	Y	Z	Z-score
<i>Left</i>				
Precentral Gyrus BA 6	-34	4	40	3.4
Superior Frontal Gyrus BA 6 (pre-SMA)	-4	26	56	3.6
Middle Frontal Gyrus BA 8	-10	30	48	3.8
Inferior Frontal Gyrus BA 47	-46	34	-4	3.9
Inferior Frontal Gyrus BA 45/46	-52	26	12	3.0
Inferior Parietal Lobule BA 40	-40	-60	44	3.5
Superior Temporal Gyrus BA 22	-50	0	8	3.3
Middle Temporal Gyrus BA 21	-40	-62	0	3.1
Lateral Fusiform Gyrus BA 37	-48	-56	-12	3.1
Superior Occipital Gyrus BA 19	-36	-78	40	3.4
Precuneus BA 7	-22	-76	40	3.4
<i>Right</i>				
Precentral Gyrus BA 6	30	-6	32	2.8
Superior Frontal Gyrus BA 8/6	10	30	48	3.8
Middle Frontal Gyrus BA 9	50	34	-12	3.9
Inferior Frontal Gyrus BA 47	40	36	-8	4.5
Inferior Parietal Lobule BA 39	30	-54	28	3.4
Middle Temporal Gyrus BA 21	38	-52	8	2.9
Cingulate Cortex BA 31	22	-40	32	4.0
Cingulate Cortex BA 24/32	28	36	12	3.2
Cingulate Cortex BA 23	26	-26	28	2.8
Hippocampus	26	-30	-8	3.2

This contrast has been inclusively masked at $p < .05$ with the simple main effect: tools vs. rest, and thresholded at $p < .01$ (uncorrected).

Table 5. Psychophysiological interaction analysis — coordinates and the Z statistic for target regions displaying significant task-related regressions with the activity in the three locations of interest (source areas).

Source areas	Target areas (Brodmann Area)	X	Y	Z	Z-score
<i>Left lateral fusiform gyrus (Ba 37)</i>					
Tools	Left inferior frontal gyrus (BA 45)	-42	36	4	3.97
	Left middle frontal gyrus (BA 9/6)	-54	14	36	3.91
Animals		—	—	—	—
<i>Left medial fusiform gyrus (Ba 37)</i>					
Tools		—	—	—	—
Animals	Left superior temporal gyrus (BA 22)	-62	-4	8	5.82
	Left superior temporal gyrus (BA 22)	-60	-2	0	5.82
	Left middle temporal gyrus (BA 21)	-38	-34	4	5.18
	Left inferior frontal gyrus (BA 47)	-38	26	-4	4.46
	Left cuneus	-10	-70	20	4.22
	Left middle frontal gyrus (BA 46)	-46	42	20	4.17
<i>Left inferior frontal gyrus (Ba 45)</i>					
Tools	Left inferior parietal lobule (BA 40)	-38	-46	48	3.00
	Left lateral fusiform gyrus (BA 37)	-48	-56	-12	2.67
Animals	Left lingual gyrus (BA 19)	-12	-70	-12	3.65
	Left lingual gyrus (BA 19)	-28	-48	-4	3.11
	Left medial fusiform gyrus (BA 37)	-24	-28	-10	2.59
	Left superior temporal gyrus (BA 21)	-52	4	-8	3.11

Figure 1. Cortical areas illustrating simple main effects in the two semantic fluency tasks.

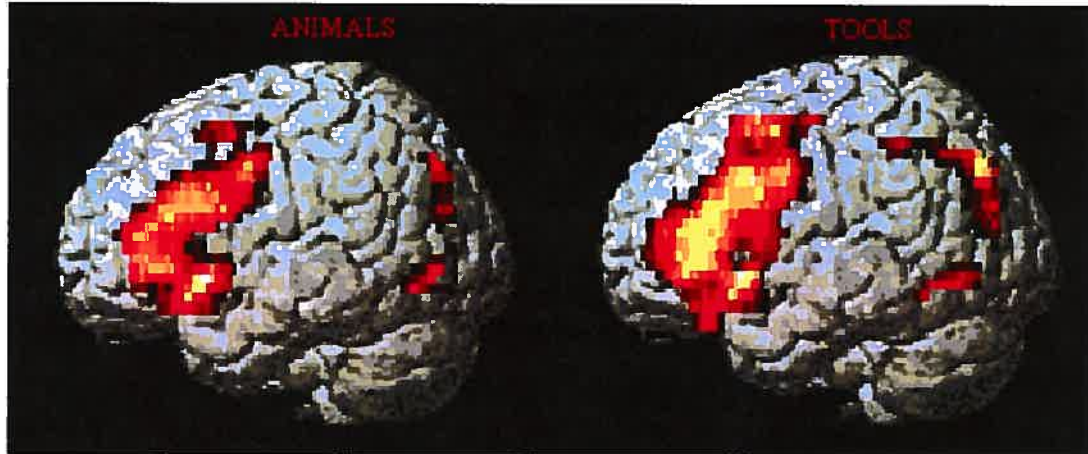


Figure 2a. Pattern of effective connectivity with modulation of path-strengths for tool condition.

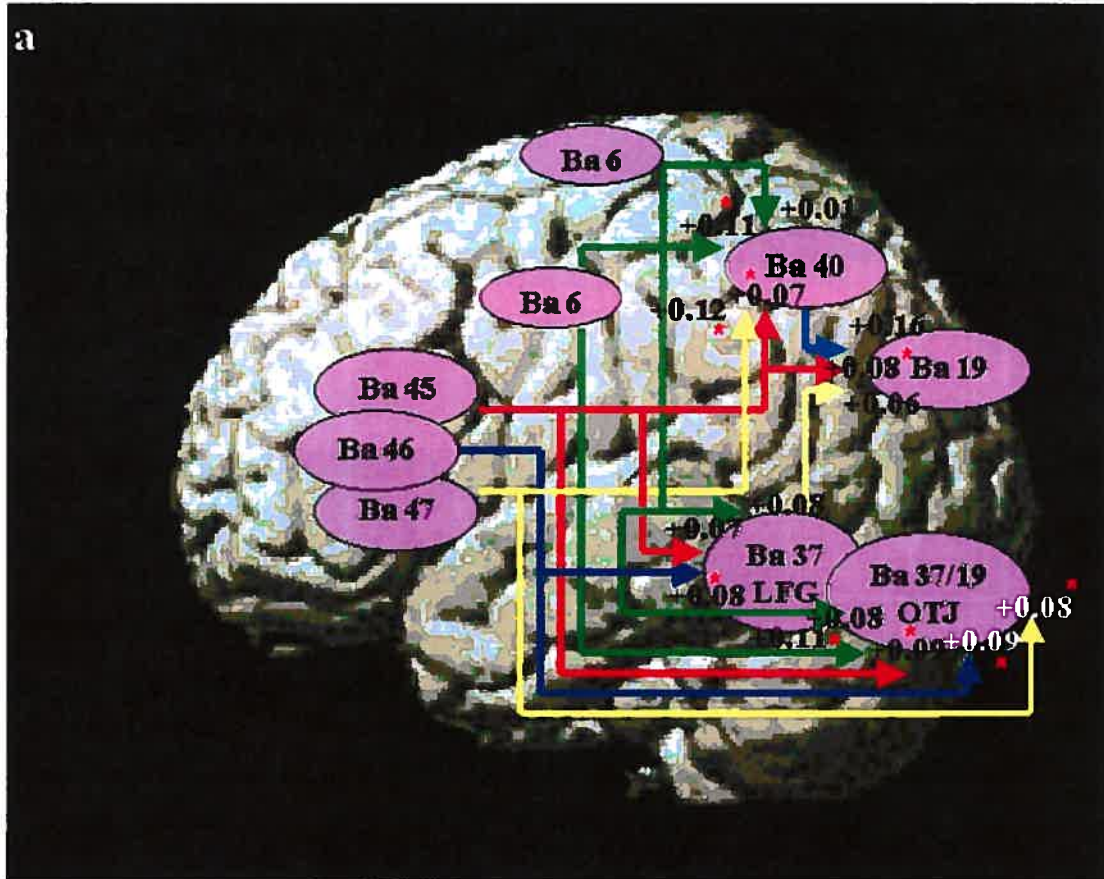


Figure 2b. Pattern of effective connectivity with modulation of path-strengths for animal condition.

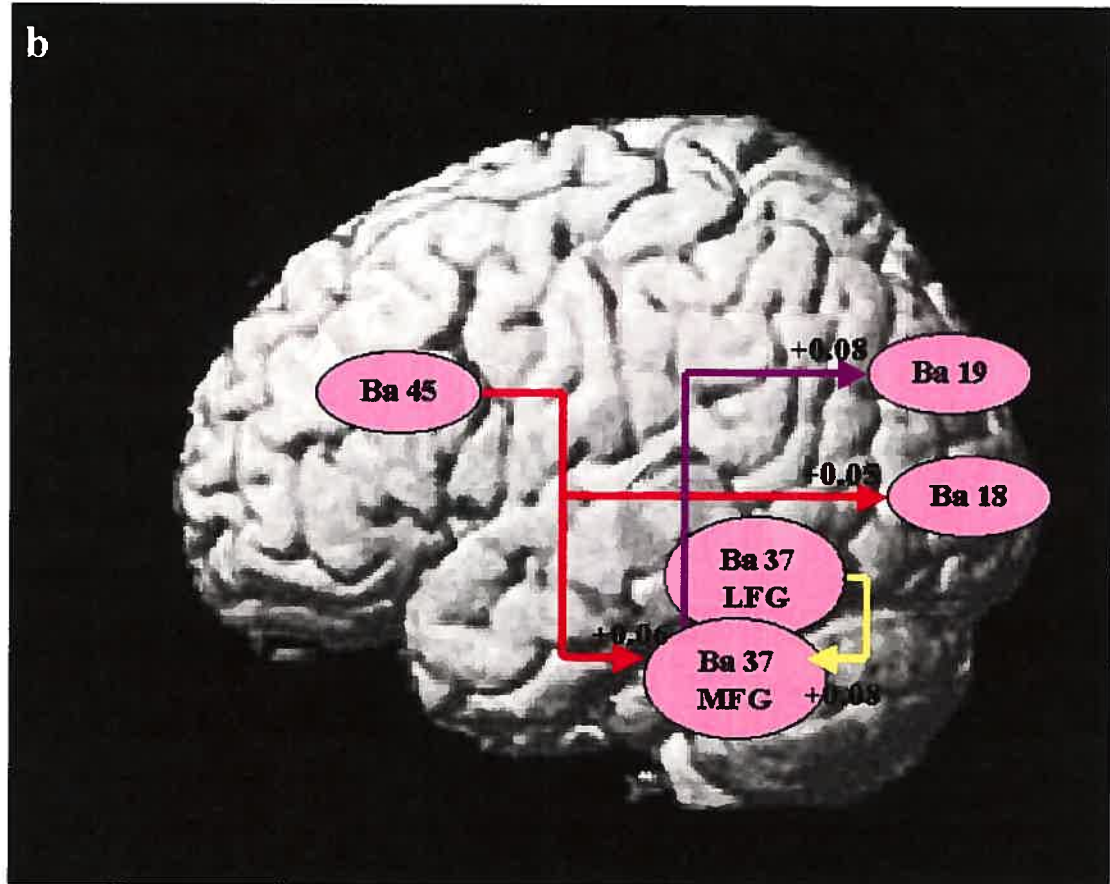
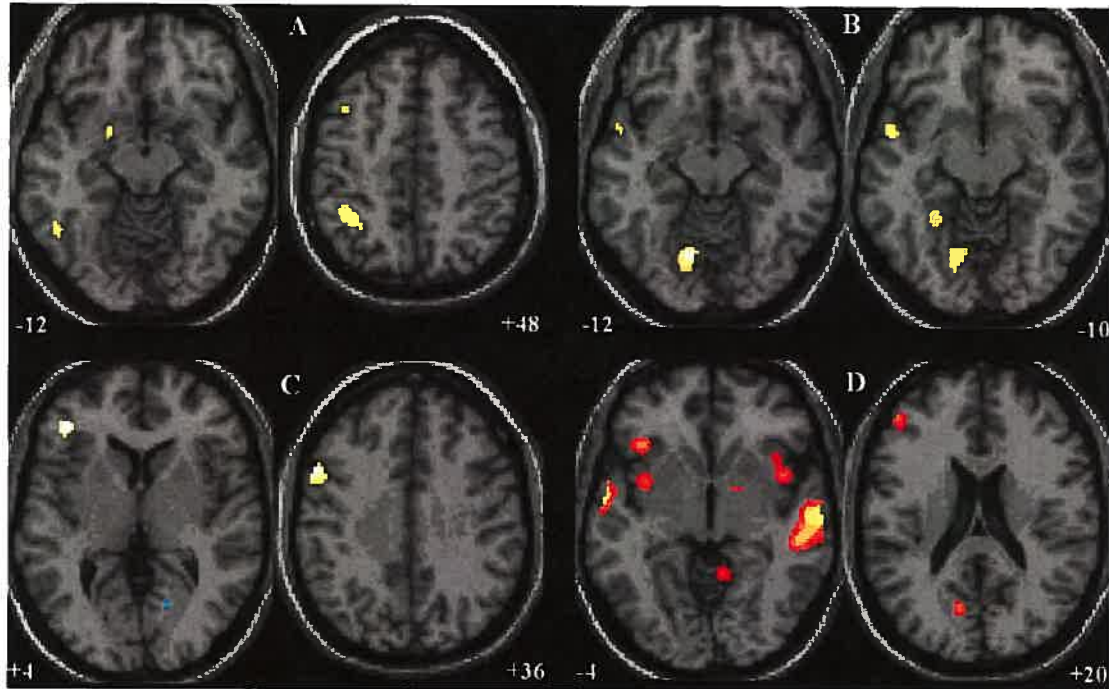


Figure 3. Brain regions which show significant task-related SPM psychophysiological interaction.



Legend for figures

Fig. 1. Cortical areas illustrating simple main effects in the two semantic fluency tasks (see Tables 2 and 3 for stereotactic coordinates). For visual clarity the t -statistical maps corresponding to animal and tool fluency (corrected at $p < .05$) have been superimposed onto a rendering of a standardized MRI brain scan, as implemented in SPM-99.

Fig. 2. Pattern of effective connectivity with modulation of path-strengths for tool (a) and animal (b) conditions. Modulations of effective connectivity between regions are illustrated with arrow lines of different colours. The medial fusiform gyrus is reported for illustration's sake on the lateral surface of the brain. Red asterisks indicate path-strength modulations significant also in the second level analysis (see text for details). Legend: Ba, Brodmann area; MFG, medial fusiform gyrus; LFG, lateral fusiform gyrus; OTJ, occipito-temporal junction.

Fig. 3. Brain regions which show significant task-related SPM psychophysiological interaction with the activity in three locations of interest, defined by a 5 mm radius sphere: left Ba 45 (A tool condition; B animal condition), left lateral fusiform gyrus (C tool condition), and left medial fusiform gyrus (D animal condition). The source areas' coordinates are the same as in the SEM analysis (see Table 1). The statistical images are thresholded at p -level = .001 (uncorrected) for C and D and p -level = .01 (uncorrected) for A and B, and superimposed onto a single-subject T1 weighted normalized brain template, as implemented in SPM-99.*

Training-Induced Brain Remapping in Chronic Aphasia: A Pilot Study

Paolo Vitali, PhD, Jubin Abutalebi, MD, Marco Tettamanti, PhD, Massimo Danna, MSc,
Ana-Ines Ansaldo, PhD, Daniela Perani, MD, Yves Joanette, PhD, Stefano E. Cappa, MD

From the Vita-Salute University and San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy (P.V., J.A., M.T., M.D., S.E.C.); Université de Montréal and Institut Universitaire de Geriatrie de Montréal, Québec, Canada (P.V., A.-I.A., Y.J.); Interdisciplinary Center for Cognitive Studies, University of Potsdam, Germany (D.P.); Institute of Biomedicine and Molecular Physiology (I.B.M.P.), Milan, Italy (P.P.).

Address correspondence to Paolo Vitali, Centre de Recherche - Institut universitaire de geriatric de Montreal, 4565, ch. Rene-Martin, Montreal, Quebec, Canada H3W 1W5. E-mail: [REDACTED]

Copyright © 2006 The American Society of Neurorehabilitation

Neurorehabilitation and Neural Repair, *in press*⁵

Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study

Il est à noter que le premier auteur de cet article est co-responsable de la planification du projet de recherche et de l'acquisition des participants, ainsi que responsable de l'analyse des données fonctionnelles et de l'écriture de l'article.

⁵ Reprinted with permission from the American Society for Neurorehabilitation, Copyright (2006).

Date: Wed, 3 Jan 2007 15:04:10 -0800

De: "Becker, Sarah" [REDACTED]

À: Paolo Vitali [REDACTED] [REDACTED]

Objet: RE: Obtain Permission - Neurorehabilitation & Neural Repair (294735)

Dear Dr. Vitali,

Your article, "Training-Induced Brain Remapping in Chronic Aphasia" will be printed in the next NNR issue, which is *March/April 2007 Volume 21 Issue 2*. This issue goes to press in a few weeks. You can include the article in with your thesis with that information.

Best,

Sarah

ABSTRACT

Background: The neural correlates of training-induced improvements of cognitive functions after brain damage remain still scarcely understood. In the specific case of aphasia, although several investigations have addressed the issue of the neural substrates of functional recovery, only a few studies have attempted to assess the impact of language training on the damaged brain.

Aims: The main goal of this study was to examine the neurobiological correlates of improved picture naming performance in two aphasic patients who received intensive and specific training for a chronic and severe phonological anomia.

Methods & Procedures: In both participants, picture naming performance was assessed before and after phonological cueing training. Training-induced changes in patients' performance were correlated to brain activity patterns as revealed by pre- and post-training event-related functional Magnetic Resonance Imaging scanning.

Outcomes & Results: Training-induced improvement was observed concurrently with changes in the brain activation patterns. Better performance was observed in the patient with the smaller lesion, partially sparing Broca's area, who showed a left perilesional reactivation. Conversely, the patient with complete destruction of Broca's area showed a post-training activation in the right mirror frontal region.

Conclusions: The results show that, even in the chronic stage, phonological strategies may improve impaired naming and induce cerebral reorganization.

Keywords: aphasia recovery, speech rehabilitation, fMRI, phonological training, brain reorganization, anomia

INTRODUCTION

Our knowledge of how the brain recovers after an acute stroke, and how different types of intervention can affect functional recovery remains limited. Spontaneous recovery after brain damage has generally been ascribed to the functional reactivation and reorganization of the brain. With regard to language disorders following left hemispheric damage, several studies have demonstrated the fundamental role of perilesional areas in efficient and long-term recovery.^{1 2 3 4 5} Other investigations have also highlighted the capacity of the right hemisphere (RH) to take over impaired linguistic abilities, especially auditory comprehension, after damage to the dominant left hemisphere (LH).^{6 7 8 9 10}

There is increasing evidence, in particular from the field of recovery of motor functions, that specific training can modulate the cortical reorganization resulting in an improved clinical outcome.¹¹ However, the neural correlates of training-induced improvements of cognitive functions after brain damage remain still scarcely understood. In the specific case of aphasia, although several investigations have addressed the issue of the neural substrates of functional recovery,^{12 13 14} only a few studies have attempted to assess the impact of language training on the damaged brain.¹⁵
16 17 18 19 20

An important role of the RH is suggested by the study of Musso¹⁶ who investigated with positron emission tomography (PET) the neural correlates of intensive verbal comprehension training in a group of aphasics. Post-training comprehension performances were positively correlated with the pattern of regional cerebral blood flow in the right homologues of Wernicke's area and of Broca's area. Moreover, Blasi¹⁷ found that the learning of a stem-completion task was associated with specific response decrements in the right frontal and occipital cortex, rather than in the left-sided network engaged by normal subjects. Training-induced effects were prevalent in the RH also in a recent study of "intentional" therapy.²⁰

Other investigations, however, suggest that the engagement of spared left hemispheric regions is also crucial. An influential PET study by Belin¹⁵ involved patients with chronic non-fluent aphasia, who had shown considerable improvement in repeating words after the introduction of additional rehabilitation training with melodic intonation therapy (MIT). Improvement in word repetition with MIT intonation was

concomitant with a RH deactivation and a significant increase of left frontal areas. The authors argued that the right-sided activations mediating defective word repetition with natural intonation might reflect a "maladaptive" functional reorganization, due to the presence of the left lesion itself, while actual recovery mediated by MIT training might be associated with the reactivation of left-hemispheric undamaged structures. Support for this hypothesis comes also from a recent study of the effects of repetitive transcranial stimulation to the RH.²¹ Interference with right-sided Broca's area resulted in improved picture naming in three patients with chronic aphasia. Léger¹⁸ compared the results of functional magnetic resonance imaging (fMRI) during a naming task pre- and post-rehabilitation in a patient with prominent phonological errors in speech production. The main difference between the two studies was a re-activation of perilesional left hemispheric areas, in particular the Broca's region and the supramarginal gyrus, in the post-treatment study.

None of these studies dealt with a direct correlation between brain activity and single behavioral responses, and thus the evaluation of the impact of language rehabilitation on recovery was only partial. Our study represents the first use of a single-case, event-related (er-) fMRI approach to examine the functional correlates of training-induced improvement in overt picture naming in aphasic patients. The event-related paradigm is the only type of fMRI design that allows one to relate behavioral performance (i.e., hit or defective overt retrieval) to the pattern of brain activation.

Impaired word retrieval (anomia) is one of the most prominent and widespread aphasic deficits, and is often the focus of rehabilitation. Most often, the therapy consists of providing phonological cues to facilitate word retrieval. Phonological cueing has been suggested to be effective especially in patients with defective retrieval of the word form (i.e., phonological anomia).²²

We, thus, assessed picture naming performance before and after phonological cueing training, in two participants with chronic aphasia who presented severe phonological anomia. Training-induced changes in patients' performance were correlated to brain activity patterns as revealed by pre- and post-training er-fMRI scanning.

Given the heterogeneity between aphasic individuals with anomia, emphasis was placed on single-subject analysis of the results since training-elicited mechanisms are

not necessarily uniform among anomic patients.²³ The advantage of a multiple single-case longitudinal design is that individual confounds can be kept under control, since each participant becomes his or her own control.

In this respect, our hypothesis was that training-induced improvement following a specific approach would be associated with activations in the areas surrounding the lesion or in the RH areas homologous to the damaged LH regions.¹² Given that there is a general agreement concerning the crucial role of Broca's area in lexical retrieval,²⁴ the effects of the training on the activation of Broca's area were specifically examined.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Two chronic aphasic subjects (patient 1 and patient 2) with extensive LH lesions participated in the study. Their demographic and clinical information is summarized in Table 1. The two subjects gave their written informed consent before entering the study. This research was approved by the local Ethics Committee.

Patient 1

Patient 1, a 24-year-old right-handed man, suffered a closed head injury (CHI) one year before being enrolled in this study, resulting in right hemiparesis and aphasia. One year after the CHI, and after several months of global and unspecific language therapy, patient 1's speech was still non-fluent and effortful, characterized by speech apraxia, agrammatism, and telegraphic language. Extensive linguistic assessment conducted with a standardized aphasia protocol²⁵ at the time of the present study revealed a severe impairment on word repetition with relatively preserved comprehension abilities. The most prominent language impairment observed was a severe naming deficit, characterized by the difficulty to retrieve word forms.

Patient 2

Patient 2, a 53-year-old right-handed man, suffered an extensive LH stroke, which caused a right-sided hemiplegia and global aphasia, four years before being enrolled in the study. Patient 2 never received a structured speech therapy during the

four years that preceded the present study even if some improvement in his language abilities, especially verbal comprehension, occurred. When patient 2 was enrolled in the present study, he still presented a right-sided hemiparesis and a language deficit characterized by non-fluent speech, agrammatism, good word repetition, and restored verbal comprehension, as revealed by an extensive linguistic assessment conducted with a standardized aphasia protocol.²⁵ Once again, the main language impairment was a severe anomia due to the difficulty to retrieve word forms.

Experimental procedure

The experimental pictures were determined on an individual basis from a series of standardized pictures of concrete objects that the patients were asked to name when enrolled in the present study.²⁶ A number of stimuli that patients could not name were selected from this data set. Half of the selected pictures were used as training material for anomia training (training set), whereas the other half were employed as an untrained control condition (control set). Items were matched for word length, number of syllables and frequency in the Italian.²⁷ Moreover, we selected a set of pictures that the patients could name either spontaneously or after being phonologically cued with the first syllable of the target word (spontaneous set).

Training consisted of repeatedly cueing patients with the initial syllable of the target word, and subsequently adding missing syllables, until the correct answer was produced. Phonological training started after acquisition of a first pre-training er-fMRI session, and was administered daily in 1-hour sessions for both patients until the participants achieved a score of 50% on picture naming with the training set. Specifically, this required eight weeks of training for patient 1, and four weeks of training for patient 2, after which the second, post-training er-fMRI was performed.

During er-fMRI acquisitions, all the pictures from the three experimental sets (spontaneous, training, control) were visually presented for 4,500 ms and subjects were asked to name them aloud. Recordings of the oral responses made by subjects permitted us to monitor their performances during scanning. Overt naming attempts were recorded using a non-magnetic microphone placed within the scanner head coil about 1 cm in front of participant's mouth connected via an optical cable to a laptop computer situated

outside the scanner room. Vocal responses were recorded in .wav format during each fMRI run and scored off-line.

Er-fMRI acquisition and data analysis

Functional images (fifteen 6-mm-thick slice volumes, FOV = 280 x 280 mm, matrix 64 x 64) were acquired with a 1.5-Tesla General Electric Signa Horizon System using a gradient echo echoplanar pulse sequence (TE = 60 ms, TR = 2,000 ms). A standard T1-weighted sequence (1 x 1 x 1 mm³ voxel size, matrix 256 x 256) was also used to acquire high-resolution anatomical images of patients' brains.

fMRI data were analyzed using a conventional statistical parametric mapping analysis (SPM-99: Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK).²⁸ Functional images were realigned and subsequently spatially normalized with respect to the MNI brain template,²⁹ by using the lesion-masking MATLAB routine devised by Brett and colleagues.³⁰ Finally, normalized images were spatially smoothed with an 8-mm full width at half-maximum, isotropic Gaussian kernel.

For each patient, a single statistical analysis combining the data from the first and second er-fMRI sessions was performed. Effects of interest (successful naming, sequences of phonemic approximations³¹ and phonological/semantic errors) were independently modeled in the statistical design along with effects of no interest (anomias, that is, no overt response to a given item). These effects of no interest were modeled to covary out confounding effects and were not considered in the analysis.

In the pre-training er-fMRI session, simple main effects of errors (that is, sequences of phonemic approximations, phonological and/or semantic errors) and successful naming were calculated. In the post-training er-fMRI session, we assessed the anatomo-functional correlates of the training-induced improvement, by comparing brain activations associated with successfully named items of the training set and brain activations associated with successfully named items of the spontaneous set.

RESULTS

Task performance

The aphasic patients' performance before and after training is summarized in Table 2.

Table 3 reports the percentage of correct responses before and after training on the training, control, and spontaneous sets.

In the case of patient 1, a dramatic decrease in the number of anomias following training was observed during the second fMRI scanning session, concurrently with a behavioral improvement on picture naming. In patient 2, phonological training resulted in a significant reduction in errors during the second fMRI scanning session, while an increase in the number of anomias was observed. On the other hand, in the latter patient correct naming performance was stable as assessed behaviorally. However, after intensive training, both patients showed a significant naming improvement on the training picture set, which generalized neither to the control set nor to the spontaneous set.

Functional magnetic resonance imaging results

Brain activity associated with errors

The neural activity corresponding to errors in lexical retrieval was assessed only during the first er-fMRI session. The goal was to describe the neural substrate related to the production of errors observed before training. Patient 1's sequences of phonemic approximations and semantic/phonological errors were associated with activity in the left inferior frontal gyrus (IFG) (see Table 4 and Figure 1A). The activation of the IFG during the production of semantic/phonological errors and phonemic approximations was also observed in patient 2, but in this case on the RH alone, and together with the right precentral gyrus (PreCG), the right middle frontal gyrus (MFG), and the left hippocampus. Patient 2 also presented bilateral activations in the cingulate cortex (see Table 4 and Figure 2A).

Brain activity associated with correct pre-training responses

Due to the insufficient number of successful naming events ($n = 1$), spontaneous naming by patient 1 was not considered. Picture naming by patient 2 was associated with

activations in the right PreCG, the right IFG, the right MFG, and the right insula. The left precuneus was also activated (see Table 5 and Figure 2B).

Brain activity associated with training-induced performance improvement

Both patients activated after training the supramarginal gyrus (SMG) in the left inferior parietal lobule (IPL), and the pars triangularis of the IFG (patient 1 in the LH, but patient 2 in the RH). Furthermore, similar activations were observed in the precuneus (on the left for patient 1, and on the right for patient 2), and in the right posterior cingulate cortex. Patient 1 also showed an activation of the anterior portion of the left insula, the left middle temporal gyrus (MTG), the left temporo-occipital junction, and the right hippocampal gyrus. Instead, patient 2 showed an activation of the left MFG and the left superior frontal gyrus (see Table 6 and Figures 1B and 2C).

DISCUSSION

The main goal of this study was to examine, in two cases of severe and chronic aphasia, the neurobiological correlates of improved picture naming performance following intensive phonological training.

We studied two aphasic patients characterized by different behavioral and neuropathological profiles. Despite the variation, both patients benefited from the phonological training. The functional results indicated that two different processes contributed to the naming improvement: the restitution of function in crucial areas surrounding the lesion, and the contralateral compensation in homologous regions, suggesting that specific anomia training can lead to cerebral reorganization in chronic and severe aphasia.

As expected, both patients improved naming on the training set, without generalization to the untreated items. This is in agreement with several investigations reporting that treatments for word-finding impairments produce clear effects on the treated items, while generalization to untreated items is often absent, or – when occurring – less robust than the item-specific effects.³² However, the cases were not comparable with respect to the overall performances in the task or to the brain activity patterns. Given that the patients were different in age, etiology of brain damage and

lesion size, these differences might explain the different courses and the different activation patterns. Each patient is thus discussed separately.

Patient 1

Naming improvement after training was greater in the younger patient (patient 1) with the smaller lesion due to CHI, partially sparing Broca's area. In the case of CHI lesions, spontaneous recovery effects may extend until one year post-onset, and the overall prognosis is related to age.²³ These favorable prognostic factors might have contributed to naming recovery in patient 1. Nevertheless, our findings showed that phonological training was specifically effective, since significant post-training improvement in naming was noted on the trained picture set only. This result underlines that, in some cases, phonological strategies could be useful to improve impaired picture naming, even in the chronic stage.

From the standpoint of brain activity, this patient showed a left perilesional reactivation following the training, involving the pars triangularis of Broca's area. The role of Broca's area in phonological processing is well-known.³³ The preservation of Broca's area in patient 1 may have enhanced the impact of phonological training. It must be however underlined that the activation of the left IFG during error production paralleled the left IFG activation during training-induced correct naming, and may be similarly related to demands for lexical selection and retrieval.³⁴ Patient 1 also displayed training-induced modifications in the SMG portion of the left IPL. This area is another crucial component of the phonological loop of verbal working memory, in particular for phonological storage.³⁵ It is thus likely that this patient adopted phonological compensatory strategies for successful lexical retrieval (see Léger¹⁸ for a similar interpretation).

Additionally, there was an activation of the right hippocampal region, which may reflect the memory consolidation processes for lexical items.³⁶ Therefore, the present results are in agreement with the hypothesis that the word-learning system as a whole might play a role in anomia rehabilitation.³⁷

Patient 2

Naming performance during the post-training fMRI session was more complex for patient 2. The improvement was also significant on the training picture set, but it was less prominent than in patient 1, and it was accompanied by an increase in anomia events along with a dramatic reduction in error rates.

A number of factors can be evoked to explain the less prominent improvement after training in patient 2. He was older than patient 1, and had a larger lesion of different - ischemic - nature. Furthermore, his training started 3 years later, and was shorter. Additionally, patient 2 was already much better at picture naming than patient 1 during the pre-training session, and, thus, the training impact might have been reduced by a ceiling effect.

In patient 2, Broca's area was completely destroyed by the ischemic lesion, and, additionally, pre- and post-training RH activations observed with the same patient suggest a permanent functional impairment of the LH. It is possible, thus, that in patient 2 the damage to Broca's area may have reduced the impact of phonological training, this approach being more suitable for tapping into the LH's phonological processing abilities. In patient 2, we observed an activation of "mirror" right frontal regions after training. This right-sided activation, involving the right homologous of Broca's area, may indicate compensatory activation of RH areas.^{2 6} Therefore, it might be the case that, in patient 2, the right homologous of Broca's area mediated successful, though non-optimal, lexical retrieval. This finding supports the hypothesis that after LH damage, preexisting language areas in the RH are reactivated and may play an important role in aphasia recovery.^{3 6 8} One alternative explanation, partially applying to the brain changes observed in patient 1 too, is that the increased IFG activation after training, particularly since it was associated with increased anomias in patient 2, could also reflect increased articulation or increased effort, similarly to the increased activity in the right homologous of Broca's area (in Broca's proper for patient 1) during semantic/phonological errors and phonemic approximations. This interpretation is not fully supported by behavioral observations in the two patients, whose oral production at picture naming, after training, was clearly faster and less effortful on the trained picture set.

It is also possible that the post-training activation of the right IFG in patient 2 was linked not only to a lesser degree of training-induced improvement but also to a

change in retrieval strategy, which might account for the lower number of errors and the larger number of anomias in this participant. Thus, the training approach may have favored a change from a lexical-semantic to a phonological strategy during picture naming. The latter strategy forces the patient to search for and utter only the correct item, and to discard alternatives (i.e., errors). Given the reduced phonological competence of the RH, patient 2 was not always successful in accessing the target, and thus an anomic event occurred.

Patient 2 also offers interesting insights into the specific patterns of activation associated with errors in naming. Indeed, it is thanks to the event-related methodology employed in this study that we were able to detect the pattern of brain activity related to erroneous naming. The strong bilateral activation of the anterior cingulate cortex which was observed might reflect cognitive control and attentional processing. One of its most prominent roles is detecting and signaling the occurrence of conflicts in information processing and, more specifically, to develop an error-likelihood signal.³⁸

Spontaneous naming was associated with an almost exclusively right-sided brain activation, engaging the RH homologue regions of the LH regions involved in word retrieval tasks in the healthy population. The MFG is involved in a multitude of cognitive functions, including action and speech initiation, and executive and word retrieval processes. The activation of the right PreCG and the right insula may reflect speech output and articulatory planning, respectively, i.e. those vocal movements associated with word forms.³³

The study has a number of limitations which must be considered in the interpretation of the results. In particular, since repeated fMRI studies were not done in the absence of treatment, it is unclear whether the functional changes were due to the treatment itself, or could simply be attributed to repeating the study after practice of the task.³⁹ Moreover, recent studies of motor and speech recovery indicate that some of the activations (particularly in the hemisphere contralateral to the lesion) observed in post-stroke recovery may not reflect activity that is important to the task, but rather “maladaptive” activation unrelated to functional performance. In fact, inhibition of some such areas of activation with rTMS can result in improvement of the task.²¹ It must be however underlined that our findings in patient 2 seem not to support this alternative

view, as the enhanced engagement of right-sided brain regions observed in this patient after training paralleled the behavioral improvement. Additionally, our results are in strong agreement with previously reported results regarding recovery mechanisms in aphasic patients,^{1 18 6 8 16} and are in line with longitudinal studies indicating that the damaged brain can show plastic changes even several years post-onset.⁴⁰

On a general note, we think that multiple single-subject er-fMRI study is a promising method to investigate the recovery process taking place in individual subjects, which should be put to test in other patients using additional training approaches.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was partially supported by a Human Frontier Science Program Grant (RG148/2000) to Stefano Cappa, by the 5th FW EEC project “Connectivity in language, Rehabilitation in stroke in Europe” (LSDE) (Daniela Perani and Paolo Vitali), by the FIRB project “Cerebral plasticity” to Daniela Perani (RBNE01AZ92), by the Italy/Quebec Scientific and Technological Cooperation (Yves Joanette, Stefano Cappa, and Paolo Vitali), and by a Health and Stroke Foundation of Canada Grant to Yves Joanette. The sponsors had no role in study design or analysis. We wish to thank Dr. Lorella Algeri for the evaluation and referral of patient 1, and Dr. Zofia Laubitz for revising the manuscript for fluency in English.

COMPETING INTERESTS

The authors declare having no competing interest.

REFERENCES

1. 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;45:430-8.
2. Karbe H, Thiel A, Weber-Luxenburger G, Herholz K, Kessler J, Heiss WD. Brain plasticity in poststroke aphasia: what is the contribution of the right hemisphere? *Brain Lang* 1998;64:215-30.
3. Cao Y, Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Welch KM. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke* 1999;30:2331-40.
4. Warburton E, Price CJ, Swinburn K, Wise RJ. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:155-61.
5. Calvert GA, Brammer MJ, Morris RG, Williams SC, King N, Matthews PM. Using fMRI to study recovery from acquired dysphasia. *Brain Lang* 2000;71:391-9.
6. Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, et al. Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1995;37:723-32.
7. Cappa SF, Perani D, Grassi F, et al. A PET follow-up study of recovery after stroke in acute aphasics. *Brain Lang* 1997;56:55-67.
8. Thulborn KR, Carpenter PA, Just MA. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke. *Stroke* 1999;30:749-54.
9. Rosen HJ, Petersen SE, Linenweber MR, et al. Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology* 2000;55:1883-94.
10. Price CJ, Crinion J. The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Curr Opin Neurol* 2005;18:429-34.
11. Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:228-36.
12. Cappa SF. Recovery from aphasia: why and how? *Brain Lang* 2000;71:39-41.
13. Thompson CK. The neurobiology of language recovery in aphasia. *Brain Lang* 2000;71:245-8.

14. Heiss WD, Thiel A, Kessler J, Herholz K. Disturbance and recovery of language function: correlates in PET activation studies. *Neuroimage* 2003;20 Suppl 1:S42-9.
15. Belin P, Van Eeckhout P, Zilbovicius M, et al. Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology* 1996;47:1504-11.
16. Musso M, Weiller C, Kiebel S, Muller SP, Bulau P, Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 1999;122 (Pt 9):1781-90.
17. Blasi V, Young AC, Tansy AP, Petersen SE, Snyder AZ, Corbetta M. Word retrieval learning modulates right frontal cortex in patients with left frontal damage. *Neuron* 2002;36:159-70.
18. Leger A, Demonet JF, Ruff S, et al. Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *Neuroimage* 2002;17:174-83.
19. Peck KK, Moore AB, Crosson BA, et al. Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy: shifts in hemodynamic time to peak during an overt language task. *Stroke* 2004;35:554-9.
20. Crosson B, Moore AB, Gopinath K, et al. Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. *J Cogn Neurosci* 2005;17:392-406.
21. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang* 2005;93:95-105.
22. Le Dorze G, Pitts C. A case study of the effects of different techniques for the treatment of anomia. *Neuropsychological Rehabilitation* 1995;5:51-65.
23. Basso A. Prognostic factors in aphasia. *Aphasiology* 1992;6:337-348.
24. Cappa SF, Perani D. Broca's area and lexical-semantic processing. In: Grodzinsky Y, Amunts K, eds. *Broca's Region*. New York: Oxford University Press; 2006.
25. Miceli G, Laudanna A, Burani C, Capasso R. *BADA: batteria per l'analisi dei deficit afasici*. Roma: CEPSAG, Università Cattolica del Sacro Cuore; 1994.
26. 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;6:174-215.

27. De Mauro T, Mancini F, Vedovelli M, Voghera M. *Lessico di frequenza dell'italiano parlato*. Roma: Etaslibri; 1993.
28. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995;2:189-210.
29. Friston KJ, Ashburner J, Poline J-B, Frith CD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping* 1995;2:165-189.
30. Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner J. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage* 2001;14:486-500.
31. Joanette Y, Keller E, Lecours AR. Sequences of phonemic approximations in aphasia. *Brain Lang* 1980;11:30-44.
32. Nickels LA, Best W. Therapy for naming deficits (part II): Specifics, surprises and suggestions. *Aphasiology* 1996;10:109–136.
33. Demonet JF, Thierry G, Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev* 2005;85:49-95.
34. Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:14792-7.
35. Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 1993;362:342-5.
36. Raboyeau G, Marie N, Balduyck S, Gros H, Demonet JF, Cardebat D. Lexical learning of the English language: a PET study in healthy French subjects. *Neuroimage* 2004;22:1808-18.
37. Cornelissen K, Laine M, Tarkiainen A, Jarvensivu T, Martin N, Salmelin R. Adult brain plasticity elicited by anomia treatment. *J Cogn Neurosci* 2003;15:444-61.
38. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 1998;280:747-9.

39. Cardebat D, Demonet JF, De Boissezon X, et al. Behavioral and neurofunctional changes over time in healthy and aphasic subjects: a PET Language Activation Study. *Stroke* 2003;34:2900-6.
40. 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;26:621-7.

Table 1. Demographic and clinical information on the anomic patients.

Patient	Age (years) & handedness	Lesion type	Lesion site	Months post- onset
Patient 1	24 Right	Closed head injury	Left prefrontal cortex Left fronto-parieto-occipital white matter	12
Patient 2	52 Right	Ischemic stroke	Territory of left middle cerebral artery, involving fronto-temporo-parietal areas and extending to the temporo-parieto-occipital junction	48

Table 2. Patients' pre- and post-training behavioral data.

Patient	Naming (%) on Snodgrass and Vanderwart test	Anomias	Anomias	Correct	Correct	Errors	Errors
		1 st fMRI (%)	2 nd fMRI (%)	naming 1 st fMRI (%)	naming 2 nd fMRI (%)	1 st fMRI (%)	2 nd fMRI (%)
Patient 1	0.38	91.4	50.0	1.7	31.0	6.9	19.0
Patient 2	45.52	12.0	42.3	47.8	48.9	40.2	8.8

Table 3. Patients' pre- and post-training performance on the 3 experimental sets.

T = training picture set; *C* = control picture set; *S* = spontaneous picture set; Delta % = difference in performance (%) between the 1st and 2nd er-fMRI sessions; ** = significant at $p < .001$; * = significant at $p < .01$; n.s. = non-significant.

Patient	Correct 1 st er-fMRI (%)			Correct 2 nd er-fMRI (%)			Delta %		
	T	C	S	T	C	S	T	C	S
Patient 1	0.0	0.0	5.5	75.0	0.0	16.7	+75.0	+0.0	+11.2
							$X^2 = 30$ **		n.s.
Patient 2	23.3	40.0	78.1	60.0	26.7	59.4	+36.7	-13.3	-18.7
							$X^2 = 8$ *		n.s.

Table 4. Stereotactic coordinates and Z scores for brain areas associated with pre-training errors in patient 1 and patient 2.

Brain regions (Brodmann area)	X	Y	Z	Z statistic
<i>Patient 1</i>				
Left inferior frontal gyrus (BA 47)	-56	+16	-12	3.26
Left inferior frontal gyrus (BA 45)	-62	+20	+4	2.93
<i>Patient 2</i>				
Left anterior cingulate cortex (BA 32)	-12	+12	+40	3.77
Left hippocampus	-20	-22	-16	3.87
Right precentral gyrus (BA 6)	+38	+2	+28	3.49
Right inferior frontal gyrus (BA 47)	+50	+26	-16	3.58
	+44	+40	-12	3.36
Right middle frontal gyrus (BA 11)	+20	+48	-16	3.25
Right cingulate cortex (BA 24)	+0	+34	-8	3.93

Table 5. Stereotactic coordinates and Z scores for brain areas associated with correct pre-training responses (i.e., spontaneous naming) by patient 2.

Brain regions (Brodmann area)	X	Y	Z	Z statistic
<i>Patient 2</i>				
Left precuneus (BA 7)	–14	–60	44	3.76
Right precentral gyrus (BA 6)	+60	+2	+24	3.79
Right inferior frontal gyrus (BA 47)	+54	+22	–12	3.57
Right middle frontal gyrus (BA 10)	+26	+50	0	4.13
Right insula	+46	–4	+8	3.72

Table 6. Training-induced patterns of brain activity in patient 1 and patient 2.

Brain regions (Brodmann area)	X	Y	Z	Z statistic
<i>Patient 1</i>				
Left inferior frontal gyrus (BA 45/46)	-54	+34	+4	2.88
Left inferior frontal gyrus (BA 45)	-42	+22	+12	2.78
Left insula	-34	+4	0	3.53
	-34	+4	+4	3.09
Left middle temporal gyrus (BA 21)	-58	-68	+4	3.31
	-46	-36	0	2.71
Left temporo-occipital junction (BA 39/19)	-42	-80	16	2.81
	-36	-78	16	2.73
	-40	-76	12	2.44
Left inferior parietal lobule (BA 40)	-56	-48	+36	2.74
	-46	-40	+36	2.54
Left precuneus (BA 7)	-18	-64	44	3.42
Right posterior cingulate cortex (BA 30)	+10	-46	+12	3.77
Right hippocampal gyrus	+12	-40	0	2.81
	+26	-46	-16	2.68
Patient 2				
Left middle frontal gyrus (BA 9)	-44	+40	+32	3.02
Left middle frontal gyrus (BA 10)	-34	+50	-4	2.86
Left superior frontal gyrus (BA 9)	-6	+52	+36	2.65
Left superior frontal cortex (BA 10)	-18	+50	-8	2.93
Left inferior parietal lobule (BA 40)	-56	-46	+28	3.14
	-56	-46	+32	2.65
Right inferior frontal gyrus (BA 45)	+40	+24	+16	3.56
Right precuneus (BA 7)	+2	-60	+52	3.53
	+12	-66	+60	2.53
Right posterior cingulate cortex (BA 31)	+18	-42	+44	3.25
	+16	-44	+32	2.90

Figure 1. Patient 1's cortical patterns of regional activity during picture naming.

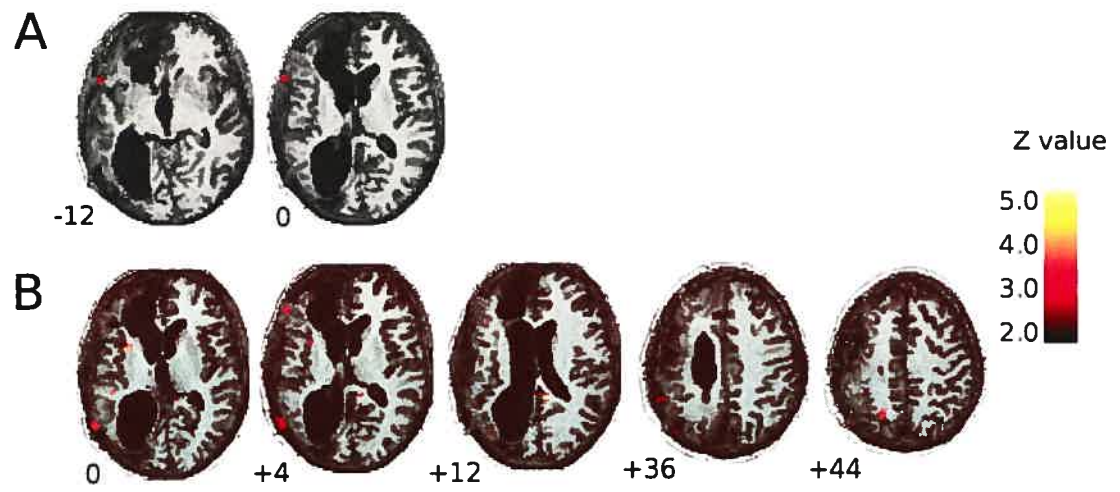
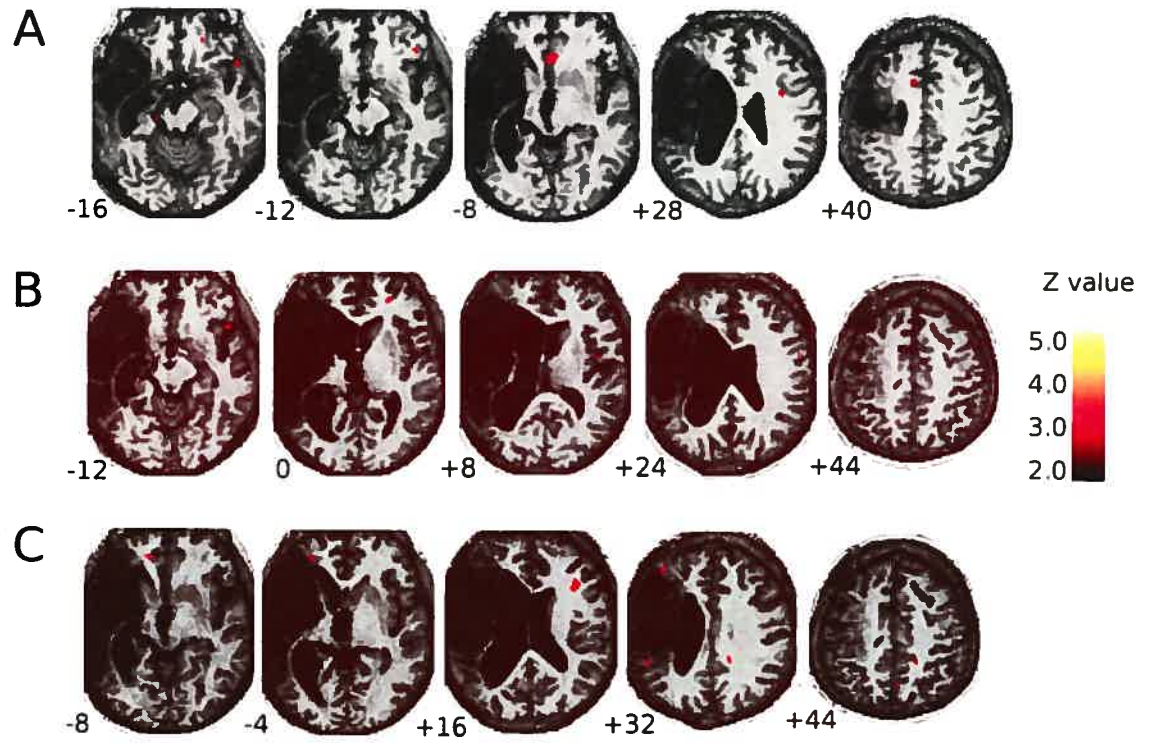


Figure 2. Patient 2's cortical patterns of regional activity during picture naming.



Legend for figures

*Figure 1. Patient 1's cortical patterns of regional activity during picture naming. The statistical images are thresholded at p -level = .01 (uncorrected) in order to verify our a priori hypothesis regarding the involvement of Broca's area and its right homologue in lexical retrieval and in training-induced improvement. Results are superimposed onto transversal slices of the patient's T1*weighted normalized brain image.*

A) Cerebral activation associated with failures in lexical retrieval during the pre-training fMRI session

B) Cerebral activation underlying training-induced improvement in naming performance

*Figure 2. Patient 2's cortical patterns of regional activity during picture naming. The statistical images are thresholded at p -level = .001 (uncorrected) for A) and B), and at p -level = .01 for C) in order to verify our a priori hypothesis regarding the involvement of Broca's area and its right homologue in lexical retrieval and in training-induced improvement. Results are superimposed onto transversal slices of the patient's T1*weighted normalized brain image.*

A) Cerebral activation associated with failures in lexical retrieval during the pre-training fMRI session

B) Cerebral activation associated with the pre-training spontaneous naming

C) Cerebral activation underlying training-induced improvement in naming performance

**Generalization of training for anomia in two aphasic patients:
evidence from changes in cortical connectivity**

P. Vitali,^{1,2} M. Tettamanti,² J. Abutalebi,^{2,3} A.-I. Ansaldi,¹ D. Perani,² S.F. Cappa² and Y. Joannette¹

¹ *Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Québec, Canada
& Faculté de médecine, Université de Montréal*

² *Scientific Institute San Raffaele Hospital & University Vita-Salute, Milano, Italia*

³ *Interdisciplinary Center for Cognitive Studies, University of Potsdam, Germany*

Correspondence should be addressed to:

Paolo Vitali

Centre de Recherche - Institut universitaire de gériatrie de Montréal

4565, ch. Reine-Marie, Montréal, Québec, Canada H3W 1W5

Tel: +1 (514) 340-3540 # 4767; Fax: +1 (514) 340-3530

E-mail: [REDACTED] [REDACTED]

Article à soumettre

Il est à noter que le premier auteur de cet article est co-responsable de la planification du projet de recherche et de l'acquisition des participants, ainsi que responsable de l'analyse des données fonctionnelles et de connectivité et de l'écriture de l'article.

Abstract

Introduction – Language training in aphasia is generally reported to be effective at least on the trained material. Clinical experience, as well as some experimental investigations, have shown that a generalisation of the benefits to untrained items can be often expected after some time. In this study, we compared the impact of phonological training and the generalisation process on the pattern of brain connectivity during overt picture naming in two chronic anomic patients (S.A. and G.R.).

Methods – Structural Equation Modelling analysis was used to test trained- and generalisation-induced changes in effective connectivity between brain regions of interests (ROIs). ROIs activity was measured in three longitudinal er-fMRI sessions: shortly before and after the training, and six months later. Two modulator variables defining trained versus untrained correct picture naming (training variable) and fMRI acquisitions temporal order (time variable) were used to model the influence of training and generalisation process on the connection strengths between ROIs.

Results – In both patients, phonological training yielded a positive effect on the trained material. Six months after the training, a generalisation of the positive impact on the untrained items was observed. Initial training was associated with an enhancement of connectivity between Broca's area and the left Inferior Parietal Lobule (IPL) in S.A., and between Broca's area right homologous, the bilateral IPL, and the right Middle Temporal Gyrus in G.R. Interestingly, generalisation to untrained items was accompanied by paralleled connectivity changes in both patients.

Conclusions – Training and generalisation effects share similar cortical patterns of functional integration. This result could represent the neurophysiological substrate of the patients' adoption of training-induced lexical retrieval strategies.

Keywords: fMRI, aphasia recovery, effective connectivity, phonological training, generalization

Introduction

Anomia is the most common aphasic symptom and one of the most frequent targets of rehabilitation efforts. Numerous researchers examined recovery of naming in patients with aphasia when provided with treatment (Howard et al., 1985a; Howard et al., 1985b; Marshall et al., 1990; Nickels and Best, 1996a). In the 1980s, Howard and colleagues (Howard et al., 1985a; Howard et al., 1985b) formalized a long-standing distinction between semantic and phonological therapy for anomia. Several attempts looking at the efficacy of semantically-based treatment used different approaches, including auditory and written word to picture matching tasks, answering yes/no questions about the target, spoken word categorization, and relatedness judgment tasks (Boyle and Coehlo, 1995; Davis and Pring, 1991; Howard et al., 1985a). The phonological-based approach was evaluated mostly using repetition and rhyme tasks, as well as phonemic cues (Miceli et al., 1996; Nettleton and Lesser, 1991). A number of investigations did compare the respective effectiveness of semantic and phonological treatment for anomia. Both methods were shown to be effective (Doesborgh et al., 2004; Howard et al., 1985b), although it was suggested that differential effects could be expected according to the underlying mechanism of specific types of anomia. In particular, patients with defective retrieval of word form seem to respond better to phonological therapy, while patients with semantic impairments are expected to respond better to semantic naming therapy (Le Dorze and Pitts, 1995; Nettleton and Lesser, 1991).

Although most of these studies reported improvement of trained items, few of them reported generalization of benefits to untrained items (Davis and Pring, 1991; Deloche et al., 1992; Kiran and Thompson, 2003; Marshall et al., 1990; Pring et al., 1993). One factor related to successful generalization concerns the hierarchical complexity of the stimuli selected for treatment. The complexity effect - namely training items that are more complex to facilitate generalization to untrained simpler items - now has robust evidence of its ability to induce generalization as reported in treatment studies for agrammatic aphasia as well as for children with phonological deficits (Geirut, 2001; Thompson et al., 1998; Thompson et al., 1997). Kiran and Thompson (Kiran and Thompson, 2003) also reported this effect in patients with fluent aphasia, training atypical exemplars of birds and vegetables resulted in improved naming of more typical

items. Conversely, training typical items within categories had no effect on naming of atypical items.

Generalization is normally more likely when patients are provided with treatments based on models of lexical processing, which, for example, focus on the semantic features of items within a particular superordinate category (Drew and Thompson, 1999) or attempt to facilitate spreading activation of semantically related words (Boyle and Coehlo, 1995). One possible explanation for this effect is that patients would adopt a therapy-induced "strategy (which may be unconscious) of exploring the semantics of an item (when naming fails) which facilitates retrieval of that item (perhaps by increasing the semantic information addressing the output lexicon to a 'critical' level where retrieval can occur)" (Nickels and Best, 1996b, p.119).

It also appears that rehabilitation strategies providing the (spoken and/or written) word form may be important in enhancing generalization. In fact, Deloche and colleagues (Deloche et al., 1992) reported significant benefits, including learning transfer to untrained items and generalization of improvement to spoken verbal naming which had not been practiced during therapy, following a computerized written technique for the rehabilitation of picture naming difficulties in aphasic patients. Other researchers who focused on a naming strategy including graphemic cueing (Best et al., 1997; Bruce and Howard, 1987) reported that their grapheme cueing approach triggered generalization to untrained words starting with the same letter/phoneme. Finally, Robson and colleagues (Robson et al., 1998) treated a woman with jargon aphasia who was argued to have had an impairment in retrieval of the phonological form using a range of phonological tasks including syllable counting, pointing to the letter corresponding to the initial phoneme, phonological cueing, and repetition. Following therapy, the patient showed significant improvement on both treated and untreated items.

At the neurobiological level, the few functional studies addressing the effects of language treatment on the damaged brain in aphasia revealed that improvement of trained material is generally associated with two distinct neuronal mechanisms: the reactivation of left hemispheric perilesional areas (Belin et al., 1996; Leger et al., 2002) and/or the recruitment of right homologous brain regions (Blasi et al., 2002; Crosson et al., 2005; Musso et al., 1999; Peck et al., 2004). Although the nature and the efficacy of left and right hemisphere contribution to aphasia recovery are still a matter of discussion

(see Price and Crinion, 2005, for a recent review), recent studies provide a deeper appreciation of how the neuronal mechanisms of recovery depend on the language task investigated. Specifically, there are a few evidences that phonological treatments for impaired lexical retrieval in trained picture naming are generally associated with activation of the left critical inferior frontal and inferior parietal regions (Cornelissen et al., 2003; Fridriksson et al., 2006; Leger et al., 2002; Vitali et al., in press). Nevertheless, although generalization generally occurs when one is able to "internalise" training-induced successful cognitive strategies and make them available for untrained contexts, it has still to be proven that learning transfer to untrained material – when occurring - reposes upon a comparable brain activation pattern.

In this study, we addressed this crucial point by adopting a functional integration approach, which is complementary to the functional specialization approach used by classical neuroimaging studies of therapy-driven recovery of aphasia. Functional integration refers to the interactions among specialized neuronal populations and how these interactions depend upon the cognitive context. Integration within a distributed system is usually understood in terms of effective connectivity (Friston, 2002). We thus compared the impact of phonological training for anomia and the generalization process to untrained items on the pattern of effective connectivity during improved overt picture naming in two chronic anomic patients (S.A. and G.R.). Effective connectivity refers explicitly to the influence that one neuronal system exerts over another, either at a synaptic (i.e. synaptic efficacy) or population level (Friston, 2002). It may be measured, among other tools, by Structural Equation Modelling (SEM) of fMRI data over time. SEM of fMRI time series estimates the effects of experimental manipulation on connectivity among brain regions within specified constraints based largely on consideration of anatomical connectivity of the brain (Buchel and Friston, 2000; Buchel and Friston, 1997).

We thus performed a SEM analysis of fMRI time-series measured in two aphasic participants to evaluate the inter-regional covariance and test the training- and generalization-induced changes in coupling among brain regions of interest (ROIs) activated in overt picture naming task. This was aimed to verify a possible modulation of the connection strengths between cerebral regions in improved picture naming performances following specific anomia training and to characterize in terms of effective

connectivity the specific contributions of training and generalization process to naming improvement. In both patients, ROIs activity was measured in three longitudinal event-related (er) fMRI sessions: shortly before and after the training, as well as six months later.

Material and Methods

Participants

Two monolingual, Italian-speaking individuals with chronic non-fluent aphasia, characterized by pervasive naming deficits, participated in the study (see Table 1 for participants' demographic and clinical data). The two participants gave their written informed consent before entering the study, according to the Declaration of Helsinki (BMJ 1991; 302: 1194). This research was approved by the local Ethics Committee. The diagnosis of non-fluent aphasia was determined by administration of the BADA standardized aphasia protocol (Miceli et al., 1994) and other standardized language measures. Results showed that the two participants presented with hesitant, non-fluent speech, characterized by speech apraxia, agrammatism, and telegraphic language, a severe impairment on word repetition, relatively preserved comprehension abilities, and naming deficits. Both participants also showed impaired naming of high and low frequency items on the Boston Naming Test (Goodglass et al., 1983).

Experimental procedure

We performed a multiple baseline study of efficacy of a specific therapy for word-retrieval. At the time of their inclusion in the study, both participants were tested twice a weeklong on a series of 260 standardized pictures of concrete objects, belonging to different categories: tools, animals, vegetables, etc. (Snodgrass and Vanderwart, 1980) in order to assess their naming skills, to establish degree of spontaneous recovery, to verify performances consistency, and to determine the experimental pictures on an individual basis (baseline probes # 1 and # 2). A number of stimuli that participants could not name in both testing sessions were selected. Half of these selected pictures were used as training material for anomia training (training items), whereas the other half were employed as an untrained control condition (control items). Items' names were matched by word length, number of syllables and frequency of occurrence in Italian (De

Mauro et al., 1993). Moreover, we selected a set of pictures that the participants could spontaneously name in both sessions (spontaneous items). For behavioural and SEM analyses, naming performances on control and spontaneous items were collapsed and referred to as "untrained" items.

Training consisted of repeatedly cueing patients with the initial syllable of the target word, and subsequently adding missing syllables, until the correct answer was produced. Phonological cueing training started after acquisition of a first pre-training er-fMRI session (baseline probe # 3), and was administered daily until the participants achieved a score of 50% on picture naming with the training set. Specifically, this required eight weeks of training for S.A., and four weeks of training for G.R., after which the second, post-training er-fMRI was performed (post-training probe # 4). A final er-fMRI session was acquired six months after the end of the training (follow up probe # 5). Between functional sessions two and three, participants did not receive any structured anomia or language rehabilitation. This fact was independent from experimental considerations.

During er-fMRI acquisitions, all the pictures from the three experimental sets (spontaneous, training, control) were visually presented for 4500 ms and participants were asked to name them aloud. Recordings of the oral responses and of the associated vocal response onset times made by participants allowed to monitor their performances during scanning.

er-fMRI acquisition and data analysis

Functional images (fifteen 6-mm-thick slice volumes, FOV = 280 x 280 mm, matrix 64 x 64) were acquired with a 1.5-Tesla General Electric Signa Horizon System (GE Healthcare, USA) using a gradient echo echoplanar pulse sequence (TE = 60 ms, TR = 2000 ms). Standard T1-weighted MRI brain scans were also acquired for each participant in 120 axial planes with 1 mm³ isotropic voxels. The images were reconstructed using Analyze package (Biomedical Imaging Resource Mayo Foundation). The volume of the brain damage was used to create a "lesion mask", in order to protect the whole brain normalization process from undue warping caused by cost-function effects when damaged brains are matched to normal templates (Brett et al., 2001). Spatial pre-processing and normalization of images in the standard stereotactic space

devised by the Montreal Neurological Institute (Friston et al., 1995) were performed using SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm99>). For each participant, a single statistical design combining the data from the three er-fMRI sessions was created. Trained, untrained and spontaneous successful naming across sessions was modelled in the statistical design.

Structural Equation Modeling analysis

The anatomical model we identified for the estimation of effective connectivity includes ROIs in the left hemisphere along with their right homologous brain regions: the inferior frontal gyrus (IFG), the insula, the middle temporal gyrus (MTG), and the inferior parietal lobule (IPL) (see Table 2). Altogether, they represent the neural substrate activated during normal naming (Demonet et al., 2005) and also have an important role in mediating language recovery (Price and Crinion, 2005). All regions were defined as 5 mm radius spheres, with the maximum peak as the centre of the sphere. The maximum of each region was significant at $p < 0.001$ (uncorrected) in the SPM analysis for all effects of interest. The principal component of the adjusted (for effects of interest) BOLD signal in every ROI was entered as an observable quantitative variable into the SEM model for the analysis of effective connectivity. To model the influence of training and generalization process on the connection strengths between ROIs, we also included two modulator variables that modulate how changing conditions alter the connectivity between two areas. The first modulator variable (the training variable) defines trained and untrained successful picture naming events. We have attributed value -1 to the “untrained context” (correctly named items of the control and spontaneous sets) and value +1 to the “trained context” (correctly named items of the training set). The second modulator variable (the time variable) defines the fMRI acquisitions temporal order. We attributed respectively values 1, 2, and 3 to the first, second, and third er-fMRI sessions. Both experimental covariates were convolved by a canonical haemodynamic response function. The convolved training variable was multiplied by the activity (in terms of BOLD signal) in the source area to form a first-order interaction term. The latter term was subsequently multiplied by the convolved time variable to form a second-order interaction term. Residual variance for every

variable within the model was modelled by a reciprocal connection from each node to itself. Direct connections between variables within the model were unidirectional to ensure robust estimates.

The structural model was implemented by Lisrel 8.51 (Joreskog and Sorbom, 2001) using the weighted least squares algorithm with an asynchronous covariance matrix for non-normalized data (Higham, 1993) to estimate covariance that best predict the observed variance-covariance structure of the empirical data. Statistical inferences about the path coefficients were based on the comparison of a free model with a model constrained to zero for the interaction term of interest (first or second order). The difference in goodness of fit between free and constrained models was expressed as chi-squared (X^2 difference test or likelihood ratio test, with degrees of freedom determined by the number of constraints, namely 1, Bollen, 1989). Under the null hypothesis that one area has the same influence over another either for trained and untrained context or across sessions, the free and constrained models do not differ in goodness of fit. If the models produced a significantly better fit when the interaction terms were not constrained to zero, then these pathways were considered to explain a greater quota of variance in the target variable. A significant training- and/or time-dependent modulation of coupling between two cerebral regions indicated that the two areas have coherently increased or decreased their neural activity during task execution, but it is not possible to point out if this greater connectivity was a sign of an excitatory or an inhibitory influence, at synaptic level, of one area upon the other.

Path coefficients were identified for every connection in the structural model. The significance of path coefficients for the interaction terms was tested at the individual subject level, i.e. running the SEM model separately for each subject (X^2 difference threshold = 3,84, $df = 1$, $p < 0.05$).

Results

Behavioural results

In both participants, phonological training yielded an immediate positive effect on the trained items. Both patients showed a significant naming improvement on the training picture set immediately following the training (post-training probe # 4), which

did not generalize to the untrained items. Six months after the training, a generalization of the positive impact on the untrained items was observed (see Fig. 1).

SEM results

The activation patterns associated with the naming task in both patients have been reported elsewhere (Vitali et al., in press). Here we only report the results of the SEM analysis. In S.A., correct picture naming on trained items following phonological training was associated with an enhancement of connectivity between the left IFG (in a region correspondent to Broca's area), its right homologous and the left IPL (in a region correspondent to the supramarginal gyrus, SMG) (see Fig. 2A). Conversely, correct picture naming on untrained items was associated with a predominant right hemispheric pattern of effective connectivity involving the right IFG, insula, MTG, and IPL (see Fig. 2B). Interestingly, six months post-training, after generalization to untrained material occurred, untrained picture naming was accompanied by greater coupling between Broca's area and the left IPL (see Fig. 2C).

In G.R., correct picture naming on trained items following phonological training was associated with modulation of path-strengths between the IPL bilaterally, the right MTG, and the Broca's area right homologous (see Fig. 3A), whereas untrained picture naming was associated with enhanced connectivity between the left MTG and the left IPL (see Fig. 3B). Generalization to untrained items was accompanied by time-dependent connectivity changes between the IPL and the MTG bilaterally, and the Broca's area right homologous (see Fig. 3C).

Discussion

The purpose of the present study was to investigate changes in cerebral effective connectivity associated with anomia treatment in two individuals with aphasia. Both patients demonstrated considerable benefits from the anomia treatment. From a clinical point of view, there is a sense in which the most successful treatment is one that effects improvement not only for the items used in therapy but also for any other item. In other words, the most effective treatment for anomia should result in improved naming performance on all items and in all contexts, whether directly trained or untrained. The phonological cueing treatment for anomia remediation that was adopted in the present

study yielded immediate item-specific improvement of picture naming and delayed generalization to untrained material in both participants. The rate of improvement was clearly faster for trained items following treatment than for untreated stimuli. However, effects of training were still visible six months after the treatment was carried out.

This first result - persistent naming improvement after training - is in agreement with several investigations reporting that treatments for word-finding impairments produce clear long-lasting effects on the treated items, while generalisation to untreated items, when obtained, is often less robust (e.g., Nickels and Best, 1996b). A frequently raised alternative interpretation would consider delayed naming improvement on undrilled items as a consequence of global and/or spontaneous recovery. However, such an explanation must be ruled out in the present study since both participants were in chronic stage and their naming performances were clearly stable before therapy as measured over three behavioural probes.

From a neurobiological standpoint, effective connectivity analysis clearly offers an additional perspective to the investigation of the brain underpinnings of functional recovery in aphasia. In fact, the application of the SEM technique to the analysis of fMRI data presents definite advantages with respect to traditional methodological approaches to functional imaging, such as observing patterns of functional linkage, rather than isolated cortical areas. Effective connectivity analysis revealed participant-specific training- and time-dependent modulations of path-strengths. Given that patients were different in age, aetiology of brain damage and lesion size, these differences might explain the different patterns of effective connectivity observed in the two participants. Thus, to understand the path-strengths changes associated with naming treatment, it is important to examine the results independently for each participant.

In the case of S.A., training-dependent modifications of connection-strengths were shown between bilateral inferior frontal areas and the supramarginal portion of the left IPL for naming trained items. Conversely, less effective untrained picture naming appeared to engage a large pattern of connectivity among regions mainly in the right hemisphere. These involved the right IFG, insula, MTG, and IPL. At this point, it has to be reminded that the role of the right hemisphere in aphasia recovery is controversial. Previous studies indeed revealed right hemisphere recruitment associated with aphasia recovery, especially in the homologues of Broca's and Wernicke's areas (Calvert et al.,

2000; Crosson et al., 2005; Fernandez et al., 2004). Nevertheless, recent findings of speech recovery even indicate that activation in right homologous areas contralateral to the lesion observed in post-stroke recovery, rather than representing compensatory take-over, might stand for a maladaptive functional reorganization responsible for the word-finding impairment itself. In fact, inhibition of some such areas of activation (specifically right-sided Broca's area) with rTMS resulted in improved picture naming in three patients with chronic aphasia (Naeser et al., 2005). Results with S.A. seem to support this view, since less effective untrained picture naming, as opposed to more efficient left-hemisphere-supported naming of trained material, is accompanied by a mostly right-sided connectivity pattern. Nevertheless, time-dependent modifications in coupling between regions were observed for naming untrained items, concomitant with the late increase in the rate of change of improvement for untreated items in picture naming. Specifically, these involved a delayed enhancement of connectivity between Broca's area and the left supramarginal gyrus, which parallels path-strengths modulations depicted in trained picture naming. The role of Broca's area in phonological processing is well-known (Demonet et al., 2005). The preservation of Broca's area in S.A. may have allowed an enhancement of the impact of phonological training. The SMG portion of the left IPL represents another crucial component of the phonological loop of Baddeley's verbal working memory model, in particular for phonological storage (Paulesu et al., 1993), and plays an important role in lexical processing (Baddeley and Hitch, 1974). It is thus likely that this participant adopted trained-induced phonological compensatory strategies for successful lexical retrieval (see Leger et al., 2002 and Vitali et al., in press, for a similar interpretation). Interestingly, the changes over time of the pattern of connectivity associated with untrained picture naming, which came to partially overlap the pattern associated with trained picture naming, might indicate that S.A. gradually learned to apply the same phonological strategies to improve naming on untreated items.

In G.R., training-dependent modifications of connection-strengths were reported between the IPL bilaterally, the right MTG, and the Broca's area right homologous for naming trained items. Conversely, untrained picture naming enhanced connectivity between the left MTG and the left IPL. Compared to S.A., G.R. presented training-dependent changes in effective connectivity for untrained picture naming exclusively in

the left dominant hemisphere. This could be explained by the fact that participant G.R. was already much better at picture naming before therapy than S.A., as observed over three behavioural probes. Such better spontaneous naming profile in G.R. may have expressed the involvement of preserved left-perilesional tissue. However, the fact that only two brain regions were shown to be associated with untrained picture naming may be a consequence of a methodological limitation of the SEM technique. Since the researcher has to predetermine the potentially linked areas, this could bias observation away from unexpected results. On the other side, the substantial involvement of the right hemisphere – with the exception of the left IPL - in picture naming following phonological training deserves particular consideration, as it appears to be in contrast with the assumption that this rehabilitation approach would be more suitable for tapping into the left hemisphere's phonological processing abilities. In this particular case, however, the size of the participant's lesion – leaving intact only limited cortex in the left hemisphere – has probably encouraged the right hemisphere's contribution to G.R.'s therapy-induced naming recovery. A recent study by Catani et al. (Catani et al., 2005) revealed extensive white matter connections from the IPL to the posterior-inferior frontal lobe and the temporal lobe in the left hemisphere, a brain territory the authors refer to as "Geschwind's territory", arguing that it plays an important role in a parallel processing language network of the left hemisphere. Because G.R.'s large left hemisphere lesion included essential portions of this area, it is possible that the right hemisphere homologues of this language network would be recruited. It is important to note, however, that several studies have suggested increased right hemisphere activity associated with speech production in aphasia to be maladaptive rather than facilitatory (Blank et al., 2003; Fernandez et al., 2004; Rosen et al., 2000; Naeser et al., 2004). Thus the role of the right hemisphere in G.R.'s recovery should be interpreted with caution as he also experienced increased left-perilesional cortical connectivity as a result of the treatment. Interestingly, also in G.R. time-dependent modifications in coupling between regions were observed for naming untrained items, concomitant with the late increase in the rate of change of improvement for untreated items in picture naming. Actually, these were very similar to connectivity changes associated with phonological training and involved delayed path-strengths modifications with enhancement of connectivity between the IPL and the MTG bilaterally, and the Broca's area right homologous. This

finding suggests that training and generalization effects share similar cortical patterns of functional integration. Such a result could express the fact that G.R. might have adopted training-induced lexical retrieval strategies to improve untrained picture naming.

The present investigation represents the first attempt to characterize the neural interactions mediating positive effects of specific training for anomia and the generalization of this impact. In particular, the results from SEM provide the first evidence for the existence of a selective pattern of functional integration related to improved picture naming following phonological training, and contribute to characterize in terms of effective connectivity the positive impact of learning transfer to untrained material. Altogether, the present findings seem to support the notion that generalization of the impact of a systematic training for anomia to untrained items relies upon neuronal correlates also associated with item-specific training-induced improvement. This is consistent with the idea that training and generalization positive effects are similar in nature, and may reflect the adoption of parallel cognitive strategies for remediation of lexical retrieval impairments.

Acknowledgements

This work was supported by a Heart and Stroke Foundation of Canada grant (# YJ-13-FMCQ) and by a Canadian Institutes of Health Research grant (CIHR # MOP15006) to Yves Joannette, by a Italy/Quebec Scientific and Technological Cooperation grant (# RST-RT-05.203) to Yves Joannette and Stefano F. Cappa, and by a fellowship from the Interdisciplinary Training Network in Health and Aging Research to Paolo Vitali (FormSaV). The sponsors had no role in study design or analysis.

We thank patients S.A. and G.R. and their families for the time and effort they dedicate to our research. We also thank Dr. Lorella Algeri for the evaluation and referral of patient S.A.

References

- Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In: Bower GA, editor. *Recent Advances in Learning and Motivation*. Vol 8. New York: Academic Press, 1974: 47–90.
- Belin P, Van Eeckhout P, Zilbovicius M, Remy P, Francois C, Guillaume S, et al. Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology* 1996; 47: 1504-11.
- Best WM, Howard D, Bruce C, Gatehouse CEP. Cueing the words: A single case study of treatments for anomia. *Neuropsychological Rehabilitation* 1997; 7: 105–141.
- Blank SC, Bird H, Turkheimer F, Wise RJ. Speech production after stroke: the role of the right pars opercularis. *Ann Neurol* 2003; 54: 310-20.
- Blasi V, Young AC, Tansy AP, Petersen SE, Snyder AZ, Corbetta M. Word retrieval learning modulates right frontal cortex in patients with left frontal damage. *Neuron* 2002; 36: 159-70.
- Bollen KA. A new incremental fit index for general structural models. *Sociological Methods and Research* 1989; 17: 303–316.
- Boyle M, Coehlo C. Application of semantic feature analysis as a treatment for aphasic dysnomia. *American Journal of Speech-Language Pathology* 1995; 4: 94–98.
- Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner J. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage* 2001; 14: 486-500.
- Bruce C, Howard D. Computer-generated phonemic cues: An effective aid for naming in aphasia. *British Journal of Disorders of Communication* 1987; 22: 191–201.
- Buchel C, Friston K. Assessing interactions among neuronal systems using functional neuroimaging. *Neural Netw* 2000; 13: 871-82.
- Buchel C, Friston KJ. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb Cortex* 1997; 7: 768-78.
- Calvert GA, Brammer MJ, Morris RG, Williams SC, King N, Matthews PM. Using fMRI to study recovery from acquired dysphasia. *Brain Lang* 2000; 71: 391-9.
- Catani M, Jones DK, ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 2005; 57: 8-16.

Cornelissen K, Laine M, Tarkiainen A, Jarvensivu T, Martin N, Salmelin R. Adult brain plasticity elicited by anomia treatment. *J Cogn Neurosci* 2003; 15: 444-61.

Crosson B, Moore AB, Gopinath K, White KD, Wierenga CE, Gaiefsky ME, et al. Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. *J Cogn Neurosci* 2005; 17: 392-406.

Davis A, Pring T. Therapy for word finding deficits: More on the effects of semantic and phonological approaches to treatment with anomic patients. *Neuropsychological Rehabilitation* 1991; 1: 135-145.

De Mauro T, Mancini F, Vedovelli M, Voghera M. *Lessico di frequenza dell'italiano parlato*. Roma: Etaslibri, 1993.

Deloche G, Ferrand I, Metz-Lutz MN, Dordain M, Kremin H, Hannequin D, et al. Confrontation naming rehabilitation in aphasics: A computerized written technique. *Neuropsychological Rehabilitation* 1992; 2: 117-124.

Demonet JF, Thierry G, Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev* 2005; 85: 49-95.

Doesborgh SJ, van de Sandt-Koenderman MW, Dippel DW, van Harskamp F, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Effects of semantic treatment on verbal communication and linguistic processing in aphasia after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2004; 35: 141-6.

Drew RL, Thompson CK. Model-based semantic treatment for naming deficits in aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1999; 42: 972-89.

Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M, et al. Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in a case of aphasia. *Stroke* 2004; 35: 2171-6.

Fridriksson J, Morrow-Odom L, Moser D, Fridriksson A, Baylis G. Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *Neuroimage* 2006; 32: 1403-12.

Friston KJ. Functional integration and inference in the brain. Review. *Progress in Neurobiology* 2002; 68: 113-143.

Friston KJ, Ashburner J, Poline J-B, Frith CD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 165-189.

Geirut JA. Complexity in phonological treatment: Clinical factors. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools* 2001; 32: 229-241.

- Goodglass H, Kaplan E, Weintraub S. Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
- Higham NJ. Optimization by direct search in matrix computations. *SIAM Journal of Matrix Analysis and Application* 1993; 14: 317–333.
- Howard D, Patterson K, Franklin S, Orchid-Lisle V, Morton J. The facilitation of picture naming in aphasia. *Cognitive Neuropsychology* 1985a; 2: 49–80.
- Howard D, Patterson K, Franklin S, Orchid-Lisle V, Morton J. The treatment of word retrieval deficits in aphasia: A comparison of two therapy methods. *Brain* 1985b; 108: 817–829.
- Joreskog K, Sorbom D. Lisrel 8.51: Scientific Software International, 2001.
- Kiran S, Thompson CK. 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* 2003; 46: 608-22.
- Le Dorze G, Pitts C. A case study of the effects of different techniques for the treatment of anomia. *Neuropsychological Rehabilitation* 1995; 5: 51-65.
- Leger A, Demonet JF, Ruff S, Aithamon B, Touyeras B, Puel M, et al. Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *Neuroimage* 2002; 17: 174-83.
- Marshall JC, Pound C, White-Thompson M, Pring T. The use of picture matching tasks to assist in word retrieval in aphasic patients. *Aphasiology* 1990; 4: 167–184.
- 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: 150-74.
- Miceli G, Laudanna A, Burani C, Capasso R. BADA: batteria per l'analisi dei deficit afasici. Roma: CEPSAG, Università Cattolica del Sacro Cuore, 1994.
- Musso M, Weiller C, Kiebel S, Muller SP, Bulau P, Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 1999; 122 (Pt 9): 1781-90.
- Naeser MA, Martin PI, Baker EH, Hodge SM, Sczerzenie SE, Nicholas M, et al. Overt propositional speech in chronic nonfluent aphasia studied with the dynamic susceptibility contrast fMRI method. *Neuroimage* 2004; 22: 29-41.
- Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Helm-Estabrooks N, et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient--case report. *Neurocase* 2005; 11: 182-93.

- Nettleton J, Lesser R. Therapy for naming difficulties in aphasia: Application of a cognitive neuropsychological model. *Journal of Neurolinguistics* 1991; 6: 139–157.
- Nickels L, Best W. Therapy for naming disorders (Part I): Principles, puzzles and progresses. *Aphasiology* 1996a; 10: 21–47.
- Nickels LA, Best W. Therapy for naming deficits (part II): Specifics, surprises and suggestions. *Aphasiology* 1996b; 10: 109–136.
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 1993; 362: 342-5.
- Peck KK, Moore AB, Crosson BA, Gaiefsky M, Gopinath KS, White K, et al. Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy: shifts in hemodynamic time to peak during an overt language task. *Stroke* 2004; 35: 554-9.
- Price CJ, Crinion J. The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 429-34.
- Pring T, Hamilton A, Harwood A, McBride L. Generalization of naming after picture/word matching tasks: Only items appearing in therapy benefit. *Aphasiology* 1993; 7: 383–394.
- Robson J, Marshall J, Pring T, Chiat S. Phonological naming therapy in jargon aphasia: Positive but paradoxical effects. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1998; 4: 675–686.
- Rosen HJ, Petersen SE, Linenweber MR, Snyder AZ, White DA, Chapman L, et al. Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology* 2000; 55: 1883-94.
- 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: 174-215.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotactic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical Publishers, 1988.
- Thompson CK, Ballard KJ, Shapiro LP. The role of syntactic complexity in training wh-movement structures in agrammatic aphasia: optimal order for promoting generalization. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4: 661-74.

Thompson CK, Shapiro LP, Ballard KJ, Jacobs BJ, Schneider SS, Tait ME. Training and generalized production of wh- and NP-movement structures in agrammatic aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1997; 40: 228-44.

Vitali P, Abutalebi J, Tettamanti M, Danna M, Ansaldo AI, Perani D, et al. Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study. *Neurorehabilitation and Neural Repair* in press.

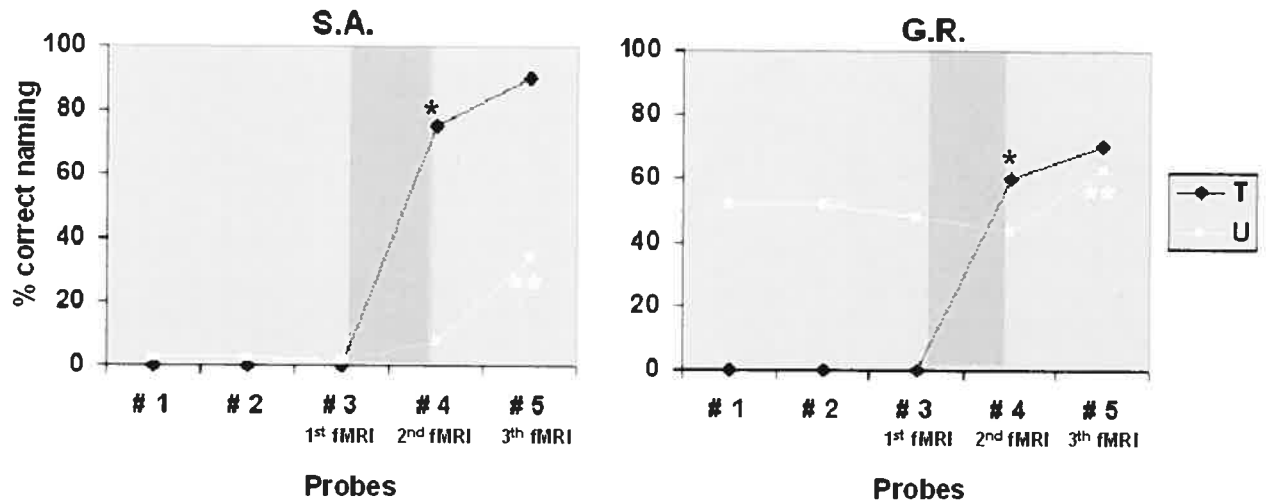
Table 1. Demographic and clinical data for the 2 participants in the study.

Patient	Age (in years)	Gender	Handedness	Etiology	Lesion site (as defined on MRI)	Months postonset
S.A.	24	Male	Right	Closed head injury	Left prefrontal cortex Left fronto-parieto-occipital white matter	12
G.R.	52	Male	Right	Ischemic stroke	Territory of left middle cerebral artery, involving fronto-temporo-parietal areas and extending to the temporo-parieto-occipital junction	48

Table 2. ROIs identified in the two aphasic participants for the SEM analysis with the x, y, and z coordinates according to the Talairach's atlas (Talairach and Tournoux, 1988), and F score for the peak voxel in each region.

ROIs	S.A.				G.R.			
	x	y	z	F	x	y	z	F
Left inferior frontal gyrus (Ba 45)	-42	22	12	2.45	--	--	--	--
Right inferior frontal gyrus (Ba 45)	42	20	12	2.23	40	24	16	3.63
Left insula	-34	4	0	2.55	--	--	--	--
Right insula	34	4	0	5.31	34	4	0	3.9
Left middle temporal gyrus (Ba 21)	-56	-68	0	1.94	-58	-68	4	4.17
Right middle temporal gyrus (Ba 21)	54	-68	0	5.39	54	-64	4	6.03
Left inferior parietal lobule (Ba 40)	-52	-48	32	3.34	-56	-46	28	2.78
Right inferior parietal lobule (Ba 40)	56	-48	36	2.23	56	-46	28	3.26

Figure 1. Participants correct picture naming performances for trained and untrained items.



T = naming trained items; *U* = naming untrained items; * = significant % difference between 1st and 2nd er-fMRI; ** = significant % difference between 2nd and 3rd er-fMRI; dark grey = training period

Figure 2. S.A.'s pattern of effective connectivity.

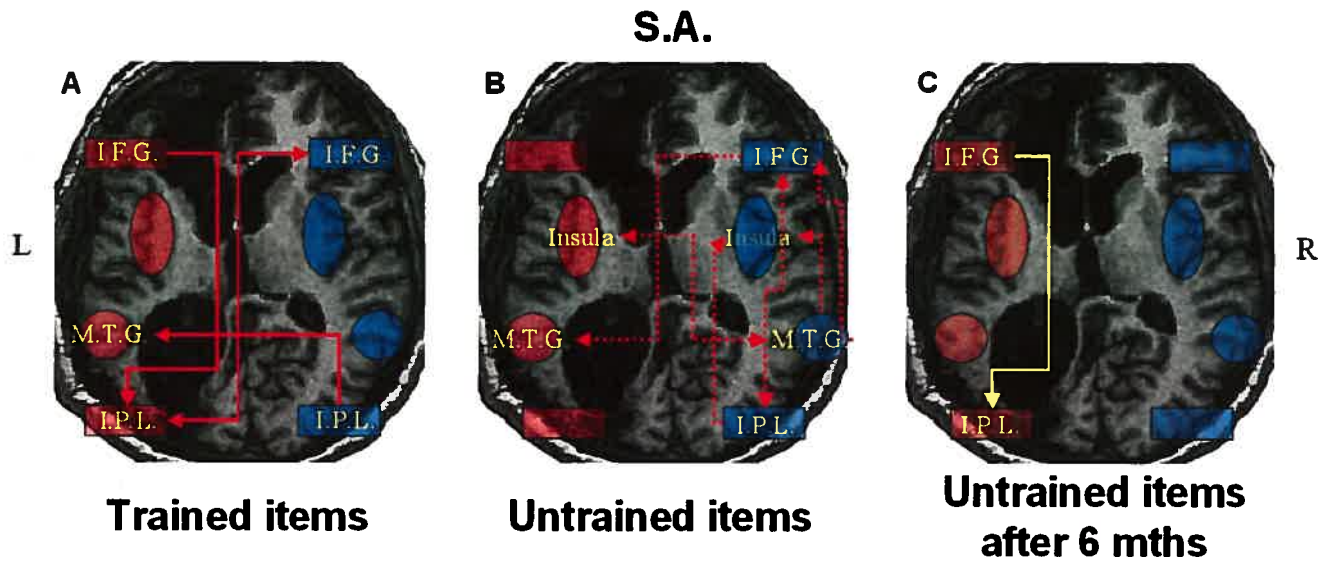
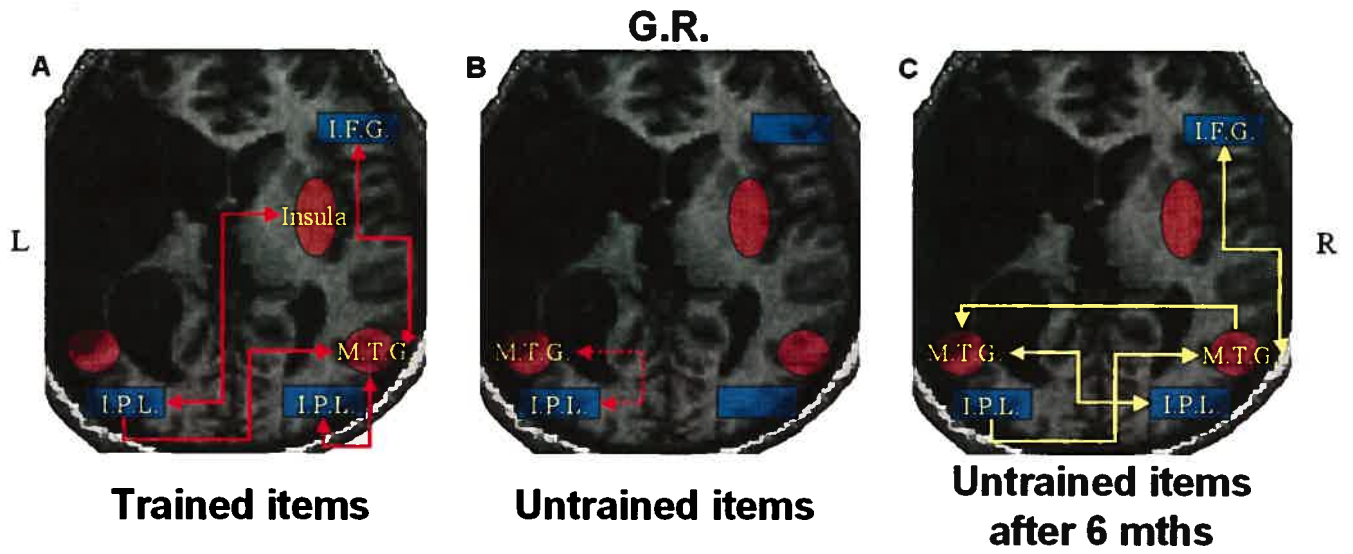


Figure 3. G.R.'s pattern of effective connectivity.



Legend for figures

Fig. 1 Participants correct picture naming performances for trained (T) and untrained (U) items over five behavioural probes and three er-fMRI sessions (pre-training, post-training, six months follow-up). Baselines are stable (no consistent improvement in naming performance over three pre-training baselines), indicating absence of spontaneous recovery. Following training of one set of items, they improve in naming. However, there is no immediate change in untrained items in picture naming, indicating item-specific effects of training. Six months after the training, also untrained items improve in naming. Hence we can conclude that the treatment is effective, and there is generalization to untreated items.

*Fig. 2 and Fig. 3 Patients' pattern of effective connectivity with training-dependent modulation of path-strengths for trained (A) and untrained (B) picture naming, and time-dependent modulation of path-strengths for untrained picture naming (C). For each patient, results are superimposed onto transversal slices of their own T1*weighted normalized brain images. Training- and time-dependent modulations of effective connectivity between regions are illustrated with arrow lines of different colours (red and yellow, respectively). Legend: L = left hemisphere; R = right hemisphere; IFG = inferior frontal gyrus; MTG = middle temporal gyrus; IPL = inferior parietal lobule.*

Discussion générale

Ce travail visait l'investigation des circuits neuronaux associés à l'accès au lexique, en condition non pathologique et après une réorganisation cérébrale post-lésionnelle induite par une thérapie spécifique du manque du mot. L'impact innovateur de ce travail est représenté notamment par l'adoption du point de vue de l'intégration fonctionnelle, approche qui a permis de dévoiler la modulation des connexions anatomiques à l'intérieur des patrons d'activation cérébrale détectés lors d'une étude de génération sémantique et de dénomination de figures à l'aide de l'IRMf.

Les méthodes mathématiques d'analyse de la connectivité effective – et spécialement les modèles SEMs – offrent la possibilité de mesurer quantitativement l'effet d'une stimulation expérimentale sur les connexions existant entre les aires cérébrales. À l'occasion de ce travail de recherche, trois facteurs pouvant moduler la force de ces connexions en conditions expérimentales d'accès lexical ont été considérés et mis à l'épreuve.

Dans un premier temps, une étude a permis d'évaluer, chez des participants contrôles, l'effet du contexte sémantique lors de la génération de noms appartenant aux catégories des animaux et des outils (premier facteur "modulateur"). Les résultats ont révélé l'existence de patrons cérébraux d'intégration fonctionnelle distincts selon le contexte sémantique, chacun contribuant spécifiquement à supporter l'accès lexical des items de la catégorie correspondante.

Par la suite, une deuxième étude a évalué, chez des participants cérébrolésés, l'effet d'une intervention orthophonique visant à réduire un trouble d'accès lexical lors de la dénomination de figures (deuxième facteur "modulateur"). Les résultats ont mis en évidence un phénomène de réorganisation fonctionnelle – en phase chronique – des circuits neuronaux engagés par la dénomination des figures visées par la thérapie. Cette réorganisation s'accompagnait d'une amélioration fonctionnelle limitée aux stimuli entraînés.

Enfin, une troisième étude a permis d'investiguer, chez les mêmes individus cérébrolésés, les modifications à long terme des patrons d'intégration fonctionnelle associés à la dénomination de figures (troisième facteur "modulateur"). Les résultats ont montré une réorganisation fonctionnelle tardive pour la dénomination, cette fois-ci, des figures non visées par la thérapie. Ce phénomène a été interprété en termes de substrat neuronal des effets de généralisation à long terme de l'intervention langagière appliquée.

L'étude de ces trois facteurs "modulateurs" – le contexte sémantique, l'intervention orthophonique et les modifications dans le temps – ont contribué à mettre en évidence des

patterns distincts de connectivité effective appuyant des conditions différentes d'accès lexical. De ces observations découlent d'importantes indications quant au substrat neuroanatomique de la production langagière et quant aux mécanismes cérébraux impliqués dans la récupération de l'aphasie. Par conséquent, chacun de ces facteurs sera discuté en détail ci-dessous.

Effet du contexte sémantique

Les résultats découlant de la première étude expérimentale exposée dans le manuscrit démontrent l'existence de deux patrons distincts de connectivité effective qui semblent permettre la production de noms appartenant à des catégories sémantiques différentes, soit celles des animaux et des outils.

Une première observation intéressante concerne la puissance statistique des modèles SEMs. En effet, l'analyse par soustraction n'avait pas permis de mettre en évidence un réseau fonctionnel spécifique à la catégorie des animaux. Ceci pouvait être imputable à la nature spécifique de la tâche utilisée qui, contrairement aux études fonctionnelles précédentes rapportant des activations spécifiques pour les animaux, n'avait pas recours à des stimuli pictographiques (des figures) pour solliciter une production sémantique différentielle. Ainsi, on aurait pu conclure que les activations spécifiques à la catégorie des animaux rapportées dans la littérature pouvaient être simplement dues à des différences d'ordre visuo-perceptuel lors de l'inspection des figures d'animaux présentées comme stimuli. L'analyse de la connectivité effective sur un modèle anatomique défini *a priori* a cependant permis d'éviter une telle conclusion hâtive. En effet, cette analyse a permis d'isoler un réseau d'intégration spécifique pendant la génération de noms d'animaux. Ceci suggère l'utilité de compléter les informations dérivant des approches classiques avec l'apport des techniques de connectivité effective.

La génération de noms d'animaux renforce les liens à l'intérieur d'un réseau anatomique localisé postérieurement dans le cerveau, au niveau des aires visuelles associatives du cortex occipital et de la jonction temporo-postérieure de l'hémisphère gauche. La génération de noms d'outils – quant à elle – repose sur un patron comprenant des régions préfrontales – y compris l'aire de Broca –, pariétales inférieures et temporo-occipitales postérieures et ventrales de l'hémisphère gauche. Ces patrons de connectivité

différents fournissent des clés de lecture importantes quant à l'organisation cérébrale et aux mécanismes neuronaux associés à la production linguistique. Notamment, il en résulte que l'accès lexical guidé par des index sémantiques repose sur des structures anatomiques qui sortent de ce que l'on considère le réseau des aires classiques du langage. En effet, les résultats montrent la participation de régions impliquées dans d'autres processus cognitifs, notamment l'élaboration visuelle de stimuli – dans le cas des animaux – et la planification ou le contrôle moteur des mouvements fins – dans le cas des outils. Ces observations sont compatibles avec les principes de la théorie néo-associationniste du fonctionnement cognitif, laquelle postule que des fonctions aussi complexes que le langage ne peuvent émaner de la sommation des contributions isolées d'aires cérébrales spécialisées, mais reflètent plutôt la «collaboration» entre des groupes différents de neurones situés dans plusieurs régions étendues.

Finalement, ces résultats offrent des appuis à la théorie sensori-motrice susceptibles de contribuer à l'interprétation des différences catégorielles observées au niveau du système sémantique (cf. le chapitre "Organisation catégorielle du système sémantique"). En effet, les différents profils d'intégration fonctionnelle obtenus renvoient aux différences cognitives caractérisant les deux catégories sémantiques, les outils étant définis principalement par leur fonction et par les informations motrices et proprioceptives associées à leur utilisation, les animaux étant plutôt spécifiés par leurs caractéristiques visuelles uniques.

Bases neurobiologiques de la thérapie du manque du mot

L'effet de la rééducation de l'anomie au niveau neuronal a d'abord été investigué avec une approche par soustraction et ensuite par connectivité effective. Les résultats ont respectivement été exposés dans la deuxième et dans la troisième étude de cette thèse. Certaines observations rapportées lors de l'analyse classique par soustraction ont également été confirmées par l'étude de connectivité. Toutefois, des différences ont été décelées et seront discutées ci-dessous.

Les deux études menées offrent des résultats concordants et suggèrent que les deux mécanismes neurophysiologiques suivants contribueraient à l'amélioration de la dénomination orale suite à une rééducation de l'anomie de type phonologique: la réactivation fonctionnelle d'aires critiques péri-lésionnelles et la compensation controlatérale

des aires homologues. Ceci suggère qu'une intervention orthophonique spécifique peut induire une réorganisation cérébrale post-lésionnelle capable de compenser partiellement pour un déficit d'accès lexical, même lorsqu'un individu a atteint un état chronique.

L'analyse classique par soustraction a démontré que chez les deux individus étudiés il y a une activation post-thérapie plus importante du gyrus supramarginal (au niveau de lobule pariétal inférieur) de l'hémisphère gauche et de la *pars triangularis* du gyrus frontal inférieur, le premier participant (S.A.) à gauche – au niveau de l'aire de Broca – et le deuxième (G.R.) à droite – au niveau de son homologue controlatérale. Chez S.A., il y a également augmentation de l'activation dans la portion antérieure de l'insula et au niveau du gyrus temporel moyen de l'hémisphère gauche. Chez G.R., on observe une activation post-thérapie plus importante au niveau des gyrus frontal moyen et supérieur de l'hémisphère gauche. L'approche par connectivité a permis de confirmer chez S.A. le renforcement du lien anatomique entre l'aire de Broca et le gyrus supramarginal gauche lors de la dénomination des figures visées par la thérapie. Toutefois, en plus de la connexion entre ces deux aires critiques, la thérapie est associée à un renforcement des connexions entre leurs homologues de droite et, respectivement, le gyrus supramarginal et le gyrus temporel moyen de l'hémisphère gauche. Quant au G.R., l'approche par connectivité confirme à nouveau les résultats de l'analyse par soustraction, notamment la contribution du gyrus supramarginal de l'hémisphère gauche ainsi que de l'homologue controlatérale de l'aire de Broca lors de l'amélioration de la dénomination post-thérapie. Toutefois, l'apport du gyrus supramarginal gauche et de l'homologue de Broca ne dépendrait pas directement du renforcement du lien entre ces deux aires. Plutôt, ces aires appartiendraient à un circuit étendu de connexions neuroanatomiques sensibles aux effets du traitement, incluant aussi d'autres structures de l'hémisphère droit, particulièrement l'insula, le gyrus temporel moyen et le lobule pariétal inférieur.

L'analyse classique a donc dévoilé un réseau de structures cérébrales dont la réponse hémodynamique est directement affectée par les changements imputables à l'intervention orthophonique. En particulier, la réactivation par la thérapie des aires péri-lésionnelles, incluant le gyrus frontal inférieur, serait associée à un rétablissement partiel de l'accès au lexique. Lorsque l'atteinte neuronale est très étendue ou implique des aires critiques de l'hémisphère dominant pour le langage, comme chez G.R., un mécanisme compensatoire – le recrutement des aires homologues controlatérales – prendrait le relais et contribuerait activement à rétablir l'accès au lexique, même si à un niveau moins efficient (cf. la

discussion de la deuxième étude). Toutefois, lorsqu'on analyse par connectivité l'impact de la thérapie sur les connexions neuronales plutôt que sur la réponse hémodynamique des aires cérébrales, on observe un phénomène différent. En effet, chez les deux participants, les deux hémisphères sembleraient contribuer conjointement à la réorganisation fonctionnelle, créant une dynamique complexe de connexions intra- et inter-hémisphériques pour la dénomination des figures réadaptées. L'approche de l'intégration fonctionnelle offre donc une perspective innovatrice à la compréhension des corrélats neurobiologiques de la récupération fonctionnelle de l'anomie après une atteinte neurologique.

Les résultats des deux études concordent et suggèrent toutes deux un rôle crucial de l'aire de Broca et du gyrus supramarginal gauche dans le processus de réadaptation d'une anomie. L'aire de Broca est connue pour son rôle dans l'accès au lexique, tandis que le gyrus supramarginal gauche est plutôt associé au traitement phonologique et à la mémoire de travail verbale. Si l'on considère que la thérapie intensive pour l'anomie utilisée dans la présente étude, basée sur l'amorçage phonologique, stimule l'accès efficace et rapide au mot correct et renforce le plan articulatoire pendant la production verbale, il est possible de conclure que l'accès et la récupération des items lexicaux du lexique mental ont été facilités par l'adoption, induite par la thérapie, de stratégies articulatoires et phonologiques renforcées (entraînées).

Effet de la généralisation de la thérapie du manque du mot

Les résultats comportementaux chez les deux participants anomiques montrent un effet positif spécifique immédiat et persistant de la thérapie pour les stimuli visés lors de la rééducation ainsi qu'un effet non spécifique à long terme de généralisation de l'apprentissage aux stimuli non traités. La contribution de la généralisation de la thérapie à la modification des patrons de connectivité effective lors de la dénomination de figures a été investiguée lors de la troisième étude composant ce travail doctoral. Les résultats démontrent que les patrons d'intégration fonctionnelle associés à la production des noms de figures non entraînées sont modifiés dans le temps parallèlement à une amélioration comportementale due aux effets de la généralisation. Notamment, lorsque la généralisation a lieu, les circuits neuronaux permettant l'accès au lexique des stimuli non traités deviennent comparables en termes de liens de connexion à ceux associés à l'accès aux noms des figures

visées par la rééducation. Cette modification des patrons d'activation cérébrale concerne particulièrement l'aire de Broca et le gyrus supramarginal gauche chez S.A. ainsi que leurs homologues de droite chez G.R. Cela semble supporter, à nouveau, le rôle critique joué par les stratégies phonologiques dans la réduction du trouble anomique de type phonologique. Les deux participants anomiques auraient donc "appris" à se servir des mêmes stratégies entraînées lors de la période de rééducation pour améliorer leur performance lors de la dénomination spontanée. Cette étude fait la lumière, pour la première fois, sur certains des mécanismes neurobiologiques à la base de ce processus d'intériorisation, processus qui serait responsable des effets de généralisation de l'apprentissage.

Conclusions et perspectives futures

Cet ouvrage doctoral représente un travail innovateur dans le domaine des neurosciences cognitives, notamment en ce qui concerne les bases neurobiologiques du langage et de la récupération de l'aphasie. Plusieurs aspects méthodologiques et théoriques caractérisent le présent travail. Premièrement, l'approche méthodologique adoptée – l'analyse par connectivité effective des données d'imagerie cérébrale – a trouvé ici une première application à l'étude de l'organisation neuronale et de la réorganisation post-lésionnelle du langage. Deuxièmement, le devis mono-événementiel d'acquisition des données fonctionnelles adopté lors de l'étude sur la récupération de l'anomie a permis pour la première fois de différencier la réponse hémodynamique associée à la dénomination correcte des figures de celle associée aux erreurs et d'ainsi mieux caractériser le processus de réorganisation cérébrale à la base de la réadaptation d'un trouble d'accès au lexique. Finalement, l'étude du substrat neurobiologique des effets de généralisation de la thérapie de l'anomie représente une question de recherche jamais abordée auparavant et les résultats qui en découlent marquent un avancement considérable dans l'investigation des mécanismes neurophysiologiques responsables de la récupération de l'aphasie.

Le travail accompli lors de la réalisation de cette thèse requiert une poursuite des travaux et ce, dans différentes directions. En effet, l'étude des bases neurophysiologiques de la récupération du langage représente un domaine de recherche en forte expansion présentement. Il serait d'abord intéressant de comparer les résultats obtenus lors de la rééducation de l'anomie en utilisant une thérapie de type phonologique avec ceux découlant

d'une approche différente, notamment sémantique. Par ailleurs, plusieurs développements techniques de pointe sont disponibles aujourd'hui pour poursuivre et approfondir cette investigation avec encore plus de vigueur et d'ampleur. Notamment, les méthodes d'imagerie optique et de DTI (*diffusion tensor imaging*) pourraient offrir une interprétation complémentaire de l'organisation des circuits fonctionnels et structurels du cerveau sain et lésé. Finalement, l'approche par connectivité effective pourrait être complétée et validée par l'utilisation conjointe de l'IRMf et de la stimulation magnétique trans-crânienne (TMS) pour tester *in vivo* l'existence des liens anatomiques entre les aires cérébrales détectées et leur effective contribution à la récupération du langage.

Références

- Albert ML. Treatment of aphasia. Archives Of Neurology 1998; 55: 1417-1419.
- Bandettini PA, Cox RW. Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: theory and experiment. Magnetic Resonance In Medicine: Official Journal Of The Society Of Magnetic Resonance In Medicine / Society Of Magnetic Resonance In Medicine 2000; 43: 540-548.
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. Magnetic Resonance In Medicine: Official Journal Of The Society Of Magnetic Resonance In Medicine / Society Of Magnetic Resonance In Medicine 1992; 25: 390-397.
- Belin P, Van Eeckhout P, Zilbovicius M, Remy P, Francois C, Guillaume S, et al. Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. Neurology 1996; 47: 1504-11.
- Blasi V, Young AC, Tansy AP, Petersen SE, Snyder AZ, Corbetta M. Word retrieval learning modulates right frontal cortex in patients with left frontal damage. Neuron 2002; 36: 159-70.
- Bookheimer SY, Zeffiro TA, Blaxton T, Gaillard W, Theodore W. Regional cerebral blood flow during object naming and word reading. Human Brain Mapping 1995; 3: 93-106.
- Brambati SM, Myers D, Wilson A, Rankin KP, Allison SC, Rosen HJ, et al. The Anatomy of Category-specific Object Naming in Neurodegenerative Diseases. J Cogn Neurosci 2006; 18: 1644-53.
- Buckner RL, Koutstaal W, Schacter DL, Dale AM, Rotte M, Rosen BR. Functional-anatomic study of episodic retrieval. II. Selective averaging of event-related fMRI trials to test the retrieval success hypothesis. NeuroImage 1998; 7: 163-175.
- Buxton RB, Frank LR. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. Journal Of Cerebral Blood Flow And Metabolism:

Official Journal Of The International Society Of Cerebral Blood Flow And Metabolism 1997; 17: 64-72.

Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. Magnetic Resonance In Medicine: Official Journal Of The Society Of Magnetic Resonance In Medicine / Society Of Magnetic Resonance In Medicine 1998; 39: 855-864.

Cappa SF, Perani D, Schnur T, Tettamanti M, Fazio F. The effects of semantic category and knowledge type on lexical-semantic access: a PET study. Neuroimage 1998; 8: 350-9.

Caramazza A, Hillis AE. Where do semantic errors come from? Cortex; a Journal Devoted To The Study Of The Nervous System And Behavior 1990; 26: 95-122.

Caramazza A, Hillis AE, Rapp B, Romani C. The multiple semantics hypothesis: Multiple confusion? Cognitive Neuropsychology 1990; 7: 161-189.

Caramazza A, Miozzo A. The relation between syntactic and phonological knowledge in lexical access: evidence from the 'tip-of-the-tongue' phenomenon. Cognition 1997; 64: 309-343.

Caramazza A, Shelton JR. Domain-specific knowledge systems in the brain the animate-inanimate distinction. Journal Of Cognitive Neuroscience 1998; 10: 1-34.

Chao LL, Haxby JV, Martin A. Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. Nature Neuroscience 1999; 2: 913-919.

Chao LL, Martin A. Representation of Manipulable Man-Made Objects in the Dorsal Stream. NeuroImage 2000; 12: 478-484.

Chao LL, Weisberg J, Martin A. Experience-dependent modulation of category-related cortical activity. Cerebral Cortex 2002; 12: 545-551.

Chertkow H, Bub D, Caplan D. Constraining theories of semantic memory processing: Evidence from dementia. Cognitive Neuropsychology 1992; 9: 327-365.

Cohen MS, Bookheimer SY. Localization of brain function using magnetic resonance imaging. Trends In Neurosciences 1994; 17: 268-277.

Crinion JT, Lambon-Ralph MA, Warburton EA, Howard D, Wise RJS. Temporal lobe regions engaged during normal speech comprehension. Brain: a Journal Of Neurology 2003; 126: 1193-1201.

Crosson B, Moore AB, Gopinath K, White KD, Wierenga CE, Gaiefsky ME, et al. Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. J Cogn Neurosci 2005; 17: 392-406.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. Nature 1996; 380: 499-505.

Devlin JT, Moore CJ, Mummery CJ, Gorno-Tempini ML, Phillips JA, Noppeney U, et al. Anatomic constraints on cognitive theories of category specificity. NeuroImage 2002; 15: 675-685.

Ellis AW, Kay J, Franklin S. Anomia : differentiating between semantic and phonological deficits. In: Margolin DI, editor. Cognitive Neuropsychology in Clinical Practice. New-York: Oxford University Press, 1992.

Etard O, Mellet E, Papathanassiou D, Benali K, Houde O, Mazoyer B, et al. Picture naming without Broca's and Wernicke's area. Neuroreport 2000; 11: 617-622.

Gainotti G. What the locus of brain lesion tells us about the nature of the cognitive defect underlying category-specific disorders: a review. Cortex; a Journal Devoted To The Study Of The Nervous System And Behavior 2000; 36: 539-559.

Garrard P, Lambon Ralph MA, Hodges JR, Patterson K. Prototypicality, distinctiveness, and intercorrelation: analyses of the semantic attributes of living and non living concepts. Cognitive Neuropsychology 2001; 18: 125-174.

Gorno-Tempini ML, Ciolotti L, Price CJ. Category differences in brain activation studies: where do they come from? Proc Biol Sci 2000; 267: 1253-8.

- Grabowski TJ, Damasio H, Damasio AR. Premotor and prefrontal correlates of category-related lexical retrieval. NeuroImage 1998; 7: 232-243.
- Grabowski TJ, Damasio H, Eichhorn GR, Tranel D. Effects of gender on blood flow correlates of naming concrete entities. NeuroImage 2003; 20: 940-954.
- Greener J, Enderby P, Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2000: CD000425.
- Heeger DJ, Huk AC, Geisler WS, Albrecht DG. Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity? Nature Neuroscience 2000; 3: 631-633.
- Hillis AE. Effects of separate treatments for distinct impairments within naming process. In: Prescott T, editor. Clinical aphasiology. Austin: TX, Pro-Ed, 1991.
- Hillis AE. Treatment of naming disorders : New issues regarding old therapies. Journal of The international Neuropsychological Society 1998; 4: 648-660.
- Hillis AE, Caramazza A. Theories of lexical processing and rehabilitation of lexical deficits. In: Riddoch MJ and Humphreys GW, editors. Cognitive neuropsychology and cognitive rehabilitation, 1992: 449-484.
- Hinrichs H, Scholz M, Tempelmann C, Woldorff MG, Dale AM, Heinze HJ. Deconvolution of event-related fMRI responses in fast-rate experimental designs: tracking amplitude variations. Journal Of Cognitive Neuroscience 2000; 12: 76-89.
- Jueptner M, Weiller C. Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. NeuroImage 1995; 2: 148-156.
- Kawashima R, Hatano G, Oizumi K, Sugiura M, Fukuda H, Itoh K, et al. Different neural systems for recognizing plants, animals, and artifacts. Brain Research Bulletin 2001; 54: 313-317.
- Kay J, Ellis A. A cognitive neuropsychological case study of anomia. Implications for psychological models of word retrieval. Brain: a Journal Of Neurology 1987; 110 (Pt 3): 613-629.

Kreisler A, Godefroy O, Delmaire C, Debachy B, Leclercq M, Pruvo JP, et al. The anatomy of aphasia revisited. Neurology 2000; 54: 1117-1123.

Kuljic-Obradovic DC. Subcortical aphasia: three different language disorder syndromes? European Journal Of Neurology: The Official Journal Of The European Federation Of Neurological Societies 2003; 10: 445-448.

Kwong KK. Functional magnetic resonance imaging with echo planar imaging. Magnetic Resonance Quarterly 1995; 11: 1-20.

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America 1992; 89: 5675-5679.

Leger A, Demonet JF, Ruff S, Aithamon B, Touyeras B, Puel M, et al. Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. Neuroimage 2002; 17: 174-83.

Marr D. Vision. San Francisco: Freeman, 1982.

Martin A, Ungerleider LG, Haxby JV. Category specificity and the brain: The sensory/motor model of semantic representations of objects. In: Gazzaniga MS, editor. The new cognitive neurosciences. Cambridge, MA: MIT Press, 2000: 1023-1036.

Martin A, Wiggs CL, Ungerleider LG, Haxby JV. Neural correlates of category-specific knowledge. Nature 1996; 379: 649-652.

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: 150-74.

Miezin FM, Maccotta L, Ollinger JM, Petersen SE, Buckner RL. Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. NeuroImage 2000; 11: 735-759.

Marr

Moore CJ, Price CJ. A functional neuroimaging study of the variables that generate category-specific object processing differences. Brain; a Journal Of Neurology 1999a; 122 (Pt 5): 943-962.

Moore CJ, Price CJ. Three distinct ventral occipitotemporal regions for reading and object naming. Neuroimage 1999b; 10: 181-92.

Mummery CJ, Patterson K, Hodges JR, Price CJ. Functional neuroanatomy of the semantic system: divisible by what? J Cogn Neurosci 1998; 10: 766-77.

Mummery CJ, Patterson K, Hodges JR, Wise RJ. Generating 'tiger' as an animal name or a word beginning with T: differences in brain activation. Proceedings Of The Royal Society Of London. Series B. Biological Sciences 1996; 263: 989-995.

Murtha S, Chertkow H, Bearegard M, Evans A. The neural substrate of picture naming. J Cogn Neurosci 1999; 11: 399-423.

Nickels L. Therapy for naming disorders : Revisiting, revising and reviewing. Aphasiology 2002; 16: 935-979.

Nickels L, Howard D. Aphasic naming: what matters? Neuropsychologia 1995; 33: 1281-1303.

Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magnetic Resonance In Medicine: Official Journal Of The Society Of Magnetic Resonance In Medicine / Society Of Magnetic Resonance In Medicine 1990; 14: 68-78.

Peck KK, Moore AB, Crosson BA, Gaiefsky M, Gopinath KS, White K, et al. Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy: shifts in hemodynamic time to peak during an overt language task. Stroke 2004; 35: 554-9.

Perani D, Cappa SF, Bettinardi V, Bressi S, Gorno-Tempini M, Matarrese M, et al. Different neural systems for the recognition of animals and man-made tools. Neuroreport 1995; 6: 1637-41.

- Perani D, Schnur T, Tettamanti M, Gorno-Tempini M, Cappa SF, Fazio F. Word and picture matching: a PET study of semantic category effects. Neuropsychologia 1999; 37: 293-306.
- Price CJ, Devlin JT, Moore CJ, Morton C, Laird AR. Meta-analyses of object naming: effect of baseline. Hum Brain Mapp 2005; 25: 70-82.
- Price CJ, Moore CJ, Humphreys GW, Frackowiak RS, Friston KJ. The neural regions sustaining object recognition and naming. Proc Biol Sci 1996; 263: 1501-7.
- Rapp BC, Caramazza A. On the distinction between deficits of access and deficits of storage. Cognitive Neuropsychology 1993; 5: 313-320.
- Rees G, Friston K, Koch C. A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. Nature Neuroscience 2000; 3: 716-723.
- Riddoch MJ, Humphreys GW. Picture naming. In: Humphreys GW and Riddoch MJ, editors. Visual object processing: A cognitive neuropsychological approach. London: Erlbaum, 1987.
- Robey RR. The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. Brain And Language 1994; 47: 582-608.
- Rosen BR, Buckner RL, Dale AM. Event-related functional MRI: past, present, and future. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America 1998; 95: 773-780.
- Scott SK, Holmes A, Friston KJ, Wise RJ. A thalamo-prefrontal system for representation in executive response choice. Neuroreport 2000; 11: 1523-1527.
- Shallice T. From Neuropsychology to mental structures. Cambridge: Cambridge University Press, 1988.
- Smith CD, Andersen AH, Kryscio RJ, Schmitt FA, Kindy MS, Blonder LX, et al. Differences in functional magnetic resonance imaging activation by category in a visual confrontation naming task. Journal Of Neuroimaging: Official Journal Of The American Society Of Neuroimaging 2001; 11: 165-170.

Tyler LK, Moss HE. Towards a distributed account of conceptual knowledge. Trends in Cognitive Sciences 2001; 5: 244-252.

Tyler LK, Stamatakis EA, Bright P, Acres K, Abdallah S, Rodd JM, et al. Processing objects at different levels of specificity. Journal Of Cognitive Neuroscience 2004; 16: 351-362.

van Turenout M, Bielowicz L, Martin A. Modulation of neural activity during object naming: effects of time and practice. Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991) 2003; 13: 381-391.

van Turenout M, Ellmore T, Martin A. Long-lasting cortical plasticity in the object naming system. Nature Neuroscience 2000; 3: 1329-1334.

Vingerhoets G, Van Borsel J, Tesink C, van den Noort M, Deblaere K, Seurinck R, et al. Multilingualism: an fMRI study. NeuroImage 2003; 20: 2181-2196.

Votaw JR, Faber TL, Popp CA, Henry TR, Trudeau JD, Woodard JL, et al. A Confrontational Naming Task Produces Congruent Increases and Decreases in PET and fMRI. NeuroImage 1999; 10: 347-356.

Warrington EK, McCarthy R. Category specific access dysphasia. Brain; a Journal Of Neurology 1983; 106 (Pt 4): 859-878.

Warrington EK, McCarthy RA. Categories of knowledge. Further fractionations and an attempted integration. Brain; a Journal Of Neurology 1987; 110 (Pt 5): 1273-1296.

Warrington EK, Shallice T. Category specific semantic impairments. Brain; a Journal Of Neurology 1984; 107 (Pt 3): 829-854.

Zelkowitz BJ, Herbster AN, Nebes RD, Mintun MA, Becker JT. An examination of regional cerebral blood flow during object naming tasks. Journal Of The International Neuropsychological Society: JINS 1998; 4: 160-166.

Annexes

Annexe 1 - L'IRMf et le signal BOLD

Les techniques d'imagerie fonctionnelle font référence *sensu strictu* à la TEP et à l'IRMf. Pendant la dernière décennie, ces techniques - appliquées à l'exploration des fonctions langagières - ont fourni une quantité extraordinaire de données qui se sont avérées assez reproductibles, contribuant ainsi à mieux saisir le substrat neuronal impliqué. Ces méthodes aussi influentes reposent pourtant sur des indices métaboliques indirects, dont le déterminisme physiologique est encore peu connu.

L'IRM fonctionnelle repose sur la détection du signal *BOLD* (*blood oxygenation level dependent*). Les changements du signal *BOLD* – mesurés grâce à une adaptation des protocoles d'acquisition utilisés normalement par l'IRM clinique – fournissent un index indirect du débit sanguin cérébral. Lorsqu'un individu est placé dans un fort champ magnétique homogène, les moments magnétiques des noyaux atomiques des tissus se disposent selon la direction du champ magnétique, en atteignant un équilibre thermal; les tissus sont alors magnétisés. L'induction contrôlée d'une impulsion de radiofréquence peut altérer cet équilibre en provoquant les noyaux atomiques à générer un signal – dit de résonance magnétique – lorsqu'ils reviennent à leur alignement originel. Ce signal, provenant principalement des protons des atomes d'hydrogène dans les tissus aqueux, est capté par un récepteur circulaire placé autour de la tête de l'individu qui est capable de l'interpréter et de générer ainsi les données d'IRM. Des images statiques à haute résolution anatomique des diverses structures cérébrales sont alors générées à partir des profils temporels spécifiques à chaque type de tissu. Ces profils caractérisent le déclin du signal de résonance magnétique. Les images sont recueillies en manipulant les paramètres temporeux des impulsions de radiofréquence (Cohen and Bookheimer, 1994).

La vitesse avec laquelle le signal de résonance magnétique décline peut également être affectée par des variations intrinsèques de la force du champ magnétique. Ces variations sont provoquées par la présence de tissus de différents niveaux de susceptibilité magnétique. Ce "facteur de bruit" apparent est le mécanisme principal sur lequel se fonde l'IRM fonctionnelle. Plus précisément, l'oxyhémoglobine (le sang oxygéné) et la désoxyhémoglobine (le sang désoxygéné) diffèrent quant à leurs propriétés magnétiques. La désoxyhémoglobine possède une susceptibilité magnétique plus élevée et crée ainsi des inhomogénéités locales de champ magnétique tout autour des vaisseaux sanguins, causant

une diminution relative du signal de résonance magnétique dépendant du niveau d'oxygénation du sang (signal *BOLD*). L'oxygénation élevée du sang, par contre, provoque une augmentation locale du signal (Kwong et al., 1992 ; Ogawa et al., 1990). Un certain nombre d'études ont confirmé que l'apport d'oxygène, le débit sanguin cérébral et le volume sanguin cérébral augmenteraient lors de l'activité neuronale locale (Jueptner and Weiller, 1995 ; Kwong, 1995). Il y aurait même des évidences plus récentes qui pointeraient en faveur d'une relation linéaire directe entre le signal *BOLD* et la vitesse des décharges neuronales (Heeger et al., 2000 ; Rees et al., 2000). Or, la quantité de sang oxygéné à disposition des régions activées dépasse de beaucoup les besoins en oxygène des tissus sièges d'activités neuronales. Par conséquent, le sang est plus oxygéné au niveau des tissus activés, provoquant ainsi une augmentation du signal *BOLD* dans les régions impliquées (Bandettini et al., 1992 ; Buxton and Frank, 1997 ; Buxton et al., 1998).

L'IRMf a une pauvre résolution temporelle par rapport à l'échelle temporelle des décharges neuronales. Sa résolution temporelle maximale est de l'ordre de quelques centaines de millisecondes; le temps d'acquisition d'une tranche fonctionnelle du cerveau est d'environ 50 millisecondes. Toutefois, le temps de répétition pour acquérir un volume cérébral au complet est typiquement de 2 à 4 secondes et le temps d'échantillonnage de toute la réponse hémodynamique⁶ est d'environ 12 secondes. Malgré une résolution temporelle pauvre, l'IRMf a une résolution spatiale plutôt bonne dans toutes les régions du cerveau. La résolution typique des images (un millimètre cubique) est cependant insatisfaisante pour l'exploration fonctionnelle d'un neurone isolé. Toutefois, cette précision anatomique limitée ne semble pas être un problème majeur pour les neurosciences cognitives, vu que les opérations cognitives de haut niveau, comme le langage, reposent davantage sur des circuits neuronaux très étendus que sur des circuits microscopiques.

⁶ La réponse hémodynamique est définie comme une augmentation locale du débit sanguin cérébral due à une activité neuronale accrue. Globalement, l'activité neuronale correspond à une diffusion, le long des neurones, de dépolarisations électriques membranaires que l'on nomme potentiels d'action (*activité électrique*). Ces potentiels d'action se transmettent entre neurones par l'intermédiaire de neurotransmetteurs (*activité moléculaire*). Cette transmission inter-neuronale met en œuvre un certain nombre d'activités cellulaires qui nécessite un apport d'énergie, fournie notamment par l'adénosine triphosphate (ATP). Cette consommation d'ATP va engendrer la formation de nouvelles molécules d'ATP grâce à la dégradation de molécules d'oxygène et de glucose, substrats énergétiques non emmagasinés dans les cellules nerveuses (*activité métabolique*). L'oxygène et le glucose étant apportés aux neurones par l'intermédiaire du sang, la création de nouvelles molécules d'ATP engendre une augmentation locale du débit sanguin (*activité hémodynamique*). Par conséquent, une augmentation locale du débit sanguin est le reflet indirect d'une activité neuronale accrue; on parlera alors d'activations cérébrales.

Deux devis expérimentaux peuvent être utilisés lors des acquisitions en IRMf: le devis en blocs et le devis mono-événementiel. Le premier – en blocs – se base sur l'alternance de différentes conditions expérimentales (activation/repos) qui sont entrées comme des paramètres dans la fonction de convolution appliquée à la réponse hémodynamique. Les divers blocs représentent les différentes conditions expérimentales. Une analyse statistique identifie par la suite les zones cérébrales (morcelées en éléments de volume, ou *voxels*, avec une résolution spatiale typique d'un millimètre cube) où le signal corrèle avec l'alternance des conditions (Bandettini et al., 1992). Le deuxième devis – mono-événementiel (Buckner et al., 1998; Rosen et al., 1998) – prévoit une mesure de la réponse hémodynamique à chaque stimulation. Celle-ci est mesurée selon deux procédures alternatives: 1) les stimuli sont séparés les uns des autres par des dizaines de secondes, ce que permettrait l'échantillonnage complet de la courbe hémodynamique entre deux stimuli successifs (c'est-à-dire, une période d'au moins 12 secondes, voir (Bandettini and Cox, 2000)), et 2) les stimuli sont présentés plus rapidement (par exemple, à toutes les secondes) et les réponses hémodynamiques unitaires, associées à chaque stimulation, sont reconstruites *a posteriori* en dé-convolant la réponse globale acquise tout au long de la série (Hinrichs et al., 2000 ; Miezin et al., 2000). Comparativement au devis en blocs, le devis mono-événementiel permet la présentation aléatoire des stimuli, réduisant ainsi les effets de habitude.

Annexe 2 - Bases mathématiques des modèles SEMs

Considérons le modèle linéaire simple de la figure 1, dans lequel l'activité de l'aire cérébrale B est représentée comme étant dépendante de celle d'une première aire cérébrale A (notion de connectivité effective), selon un coefficient de lien β , supposé constant dans le temps.

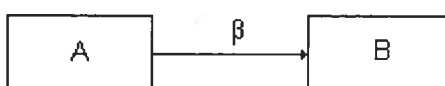


Figure 1

Mathématiquement, le lien de connectivité ci-dessus représenté peut s'exprimer selon la formule suivante :

$$B(t) = \beta A(t) + e(t) \quad (1)$$

où $A(t)$ et $B(t)$ représentent les valeurs respectives des aires A et B à l'instant t , tandis que le terme $e(t)$ représente une valeur d'erreur, c'est-à-dire la partie de $B(t)$ qui n'est pas expliquée par le modèle représenté.

Supposons maintenant que le lien entre les deux aires considérées A et B varie selon les conditions de stimulation. Dans ce cas-ci, introduisons dans le modèle une variable S qui représente les différentes conditions expérimentales. Si une telle variable S influence le lien entre A et B, le coefficient β entre ces deux aires ne peut plus être considéré constant, mais il vaut mieux le représenter comme une fonction de S: $\beta = \beta(S)$. Or, si la variable S influence également l'aire B directement, nous pouvons introduire aussi un lien direct entre S et B, comme montré en figure 2:

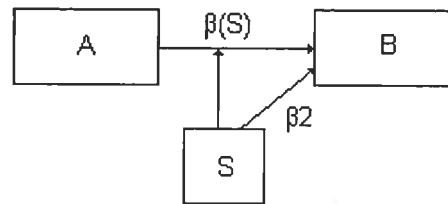


Figure 2

Le lien que nous venons d'introduire est décrit par le coefficient β_2 . La représentation mathématique correspondante est la suivante :

$$B(t) = \beta(S) A(t) + \beta_2 S + e(t) \quad (2)$$

Explicitons maintenant en quoi β est dépendant de S . Si nous supposons encore l'existence d'un lien de type linéaire, nous pouvons écrire:

$$\beta(S) = \beta_0 + \beta_1 S \quad (3)$$

Cette expression mathématique équivaut à considérer l'existence d'une connectivité de base (β_0) entre les deux aires, qui serait indépendante du stimulus. À cette connectivité s'ajoute une contribution ($\beta_1 S$) dépendante du stimulus, laquelle serait responsable de l'augmentation ou de la diminution de la connectivité totale $\beta(S)$ en fonction des conditions expérimentales.

Considérons une expérience dans laquelle deux différentes conditions expérimentales sont présentées à un individu: la première, indiquée par H, est supposée augmenter le lien de connectivité entre les aires A et B; la deuxième, indiquée par L, est supposée produire l'effet contraire, c'est-à-dire diminuer la connectivité entre A et B.

Nous pouvons alors décrire S de la façon suivante:

$$\begin{cases} S = 1 & \text{lorsque la condition H est présentée} \\ S = -1 & \text{lorsque la condition L est présentée} \end{cases}$$

Si nous remplaçons ces valeurs de S dans l'équation (3), il en résulte que $\beta(S)$ (en assumant β_1 positif) aura des valeurs plus grandes lorsque la condition H est présentée.

Si nous ajoutons maintenant l'équation (3) à l'équation (2) nous obtenons la formule suivante:

$$B(t) = \beta_0 A(t) + (\beta_1 S) A(t) + \beta_2 S + e(t) \quad (4)$$

À cette formule correspond la figure 3:

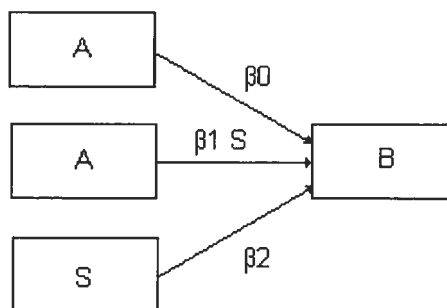


Figure 3

L'estimation des coefficients β_0 et β_2 du modèle ci-dessus représenté est immédiate lorsqu'on connaît $A(t)$, $B(t)$ et S . Ceci n'est pas le cas pour $\beta_1 S$, vu que ce terme n'est pas un coefficient mais une fonction mathématique. Toutefois, en utilisant une règle mathématique très simple, nous pouvons réécrire l'équation (4) de la façon suivante:

$$B(t) = \beta_0 A(t) + \beta_1 (S A(t)) + \beta_2 S + e(t) \quad (5)$$

où le terme entre parenthèses $SA(t)$ peut être considéré comme une nouvelle variable déterminée par la multiplication – instant par instant – de l'activité de la région A avec la variable S représentant les conditions expérimentales.

Le modèle final ainsi obtenu est représenté à la figure 4:

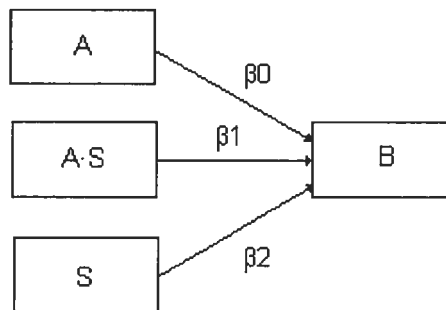


Figure 4

Notons que le coefficient β_1 , en représentant une différence des courbes de régression, n'est pas dépendant des valeurs de S, mais plutôt de leur différence. En effet, si nous définissons S en utilisant des valeurs différentes de celles utilisées auparavant, mais ayant toujours une différence absolue égale à 2, comme par exemple:

$$\begin{cases} S=3 & \text{lorsque la condition H est présentée} \\ S=1 & \text{lorsque la condition L est présentée} \end{cases}$$

β_1 aurait toujours la même valeur que dans le modèle précédant, tandis que β_0 diminuerait (de 2 selon cet exemple).

Si au contraire nous modifions la différence entre les valeurs de S, alors β_1 changerait. Par exemple, si

$$\begin{cases} S = \frac{1}{2} & \text{lorsque la condition H est présentée} \\ S = -\frac{1}{2} & \text{lorsque la condition L est présentée} \end{cases}$$

β_1 redoublerait.

Enfin, il est important de comprendre le sens du signe assumé par β_1 (positif ou négatif). Lorsque nous définissons S , nous formulons une hypothèse concernant la condition expérimentale qui est supposée augmenter la connectivité entre A et B (dans notre exemple, la condition H). Si notre hypothèse se révèle incorrecte, notamment si la connectivité augmente lors que la condition L – et non H – est présentée, alors l'estimation de β_1 sera négative, parce que le modèle reproduit les conditions réelles de connectivité.

En conclusion, après avoir estimé le modèle, si β_1 diffère significativement de zéro cela signifie que les conditions expérimentales modulent le lien entre A et B, tandis que le signe de β_1 (positif ou négatif) nous informe sur la légitimité de notre hypothèse concernant la direction de la modulation par les conditions expérimentales.

Annexe 3 - Accord des coauteurs

Date: Sun, 07 Jan 2007 15:09:55 +0100

De: [REDACTED]

À: Paolo Vitali [REDACTED]

Objet: Re: autorisation à la diffusion d'articles

En qualité de coauteur, j'autorise le microfichage des articles ci-dessous reportés et leur reproduction complète dans la thèse de doctorat de Paolo Vitali, intitulée: "Organisation et réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux permettant l'accès au lexique: l'apport de la connectivité effective".

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Rowe, Scifo, Fazio, Cappa, & Perani, Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity, publié dans *Brain and Language* (2005) 93, 32-45

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Danna, Ansaldo, Perani, Joannette, & Cappa, Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study, sous presse dans *Neurorehabilitation and Neural Repair*

Vitali, Tettamanti, Abutalebi, Ansaldo, Perani, Cappa & Joannette, Generalization of training for anomia in two aphasic patients: evidence from changes in cortical connectivity, à soumettre

Signature
Stefano Cappa

Date: Sun, 7 Jan 2007 17:47:54 -0500

De: Ana Ines Ansaldo [REDACTED]

À: Paolo Vitali [REDACTED]

Objet: Re: autorisation à la diffusion d'articles

En qualité de coauteur, j'autorise le microfichage des articles ci-dessous reportés et leur reproduction complète dans la thèse de doctorat de Paolo Vitali, intitulée: "Organisation et réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux permettant l'accès au lexique: l'apport de la connectivité effective".

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Danna, Ansaldo, Perani, Joannette, & Cappa, Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study, sous presse dans Neurorehabilitation and Neural Repair

Vitali, Tettamanti, Abutalebi, Ansaldo, Perani, Cappa & Joannette, Generalization of training for anomia in two aphasic patients: evidence from changes in cortical connectivity, à soumettre

Signature

Ana-Inés Ansaldo

--

Ana Inés Ansaldo, Ph.D
Directrice de laboratoire
Chercheure adjointe
Faculté de médecine
Université de Montréal
514-340-2800 # 3933

Date: Mon, 8 Jan 2007 10:02:12 +0100

De: Fazio Ferruccio [REDACTED]

À: Paolo Vitali <[REDACTED]>

Objet: Re: autorisation à la diffusion d'articles

En qualité de coauteur, j'autorise le microfichage de l'article ci-dessous reporté et sa reproduction complète dans la thèse de doctorat de Paolo Vitali, intitulée:
"Organisation et réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux permettant l'accès au lexique: l'apport de la connectivité effective".

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Rowe, Scifo, Fazio, Cappa, & Perani, Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity, publié dans *Brain and Language* (2005) 93, 32-45

Signature

prof. Ferruccio Fazio

Date: Mon, 8 Jan 2007 10:32:27 +0100

De: Paola Scifo <[REDACTED]>

À: Paolo Vitali <[REDACTED]>

Objet: Re: autorisation à la diffusion d'articles

En qualité de coauteur, j'autorise le microfichage de l'article ci-dessous reporté et sa reproduction complète dans la thèse de doctorat de Paolo Vitali, intitulée:
"Organisation et réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux permettant l'accès au lexique: l'apport de la connectivité effective".

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Rowe, Scifo, Fazio, Cappa, & Perani, Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity, publié dans *Brain and Language* (2005) 93, 32-45

Signature
Paola Scifo

Date: Mon, 8 Jan 2007 10:48:48 +0100

De: Danna Massimo <[REDACTED]>

À: Paolo Vitali <[REDACTED]>

Objet: Re: autorisation à la diffusion d'articles

En qualité de coauteur, j'autorise le microfichage de l'article ci-dessous reporté et sa reproduction complète dans la thèse de doctorat de Paolo Vitali, intitulée:
"Organisation et réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux permettant l'accès au lexique: l'apport de la connectivité effective".

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Danna, Ansaldo, Perani, Joannette, & Cappa, Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study, sous presse dans Neurorehabilitation and Neural Repair

Signature
Massimo Danna

Date: Mon, 8 Jan 2007 11:27:54 +0100

De: Jubin Abutalebi <[REDACTED]>

À: Paolo Vitali <[REDACTED]>

Objet: Re: autorisation à la diffusion d'articles

En qualité de coauteur, j'autorise le microfichage des articles ci-dessous reportés et leur reproduction complète dans la thèse de doctorat de Paolo Vitali, intitulée: "Organisation et réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux permettant l'accès au lexique: l'apport de la connectivité effective".

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Rowe, Scifo, Fazio, Cappa, & Perani, Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity, publié dans *Brain and Language* (2005) 93, 32-45

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Danna, Ansaldo, Perani, Joannette, & Cappa, Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study, sous presse dans *Neurorehabilitation and Neural Repair*

Vitali, Tettamanti, Abutalebi, Ansaldo, Perani, Cappa & Joannette, Generalization of training for anomia in two aphasic patients: evidence from changes in cortical connectivity, à soumettre

Dr. Jubin Abutalebi MD
Centre for Cognitive Neurosciences
Vita-Salute University and San Raffaele Scientific Institute
Via Olgettina 58,
20132 Milano, Italy
tel.: +39 02 26434888
fax.: +39 02 26434892
&
Interdisciplinary Center for Cognitive Studies,
Faculty for Human Sciences,
University of Potsdam,
Potsdam, Germany

Date: Mon, 8 Jan 2007 12:09:51 +0100

De: Daniela Perani <[REDACTED]>

À: Paolo Vitali <[REDACTED]>

Objet: Re: autorisation à la diffusion d'articles

En qualité de coauteur, j'autorise le microfichage des articles ci-dessous reportés et leur reproduction complète dans la thèse de doctorat de Paolo Vitali, intitulée: "Organisation et réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux permettant l'accès au lexique: l'apport de la connectivité effective".

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Rowe, Scifo, Fazio, Cappa, & Perani,
Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity, publié
dans *Brain and Language* (2005) 93, 32-45

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Danna, Ansaldo, Perani, Joannette, & Cappa, Training-
induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study, sous presse dans
Neurorehabilitation and Neural Repair

Vitali, Tettamanti, Abutalebi, Ansaldo, Perani, Cappa & Joannette,
Generalization of training for anomia in two aphasic patients: evidence from changes
in cortical connectivity, à soumettre

Signature
Daniela Perani

Date: Mon, 08 Jan 2007 12:18:25 +0100

De: marco tettamanti [REDACTED]

À: Paolo Vitali [REDACTED]

Objet: Re: autorisation à la diffusion d'articles

En qualité de coauteur, j'autorise le microfichage des articles ci-dessous reportés et leur reproduction complète dans la thèse de doctorat de Paolo Vitali, intitulée: "Organisation et réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux permettant l'accès au lexique: l'apport de la connectivité effective".

Vitali & Tettamanti, La récupération de l'anomie: le chemin neurobiologique pour retrouver ses mots, publié dans *Rééducation orthophonique* (2004) 219, 95-106

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Rowe, Scifo, Fazio, Cappa, & Perani, Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity, publié dans *Brain and Language* (2005) 93, 32-45

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Danna, Ansaldo, Perani, Joannette, & Cappa, Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study, sous presse dans *Neurorehabilitation and Neural Repair*

Vitali, Tettamanti, Abutalebi, Ansaldo, Perani, Cappa & Joannette, Generalization of training for anomia in two aphasic patients: evidence from changes in cortical connectivity, à soumettre

Signature

Marco Tettamanti

--

Marco Tettamanti, Ph.D.
San Raffaele Scientific Institute
Facoltà di Psicologia
Via Olgettina 58
I-20132 Milano, Italy
Tel. ++39-02-26434888
Fax ++39-02-26434892
Email: [REDACTED]

Date: Mon, 08 Jan 2007 10:41:43 –0500

De: Colette Cerny [REDACTED]

À: [REDACTED]

Cc: [REDACTED]

Objet: Re: RV: autorisation à la diffusion d'articles

En qualité de coauteur, j'autorise le microfichage des articles ci-dessous reportés et leur reproduction complète dans la thèse de doctorat de Paolo Vitali, intitulée: "Organisation et réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux permettant l'accès au lexique: l'apport de la connectivité effective".

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Danna, Ansaldo, Perani, Joannette, & Cappa, Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study, sous presse dans Neurorehabilitation and Neural Repair

Vitali & Joannette, Évolution de la neuroimagerie fonctionnelle: apport des diverses approches mathématiques reflétant l'intégration fonctionnelle aux neurosciences cognitives, soumis à La revue de neuropsychologie de langue française

Vitali, Tettamanti, Abutalebi, Ansaldo, Perani, Cappa & Joannette, Generalization of training for anomia in two aphasic patients: evidence from changes in cortical connectivity, à soumettre

Signature

Yves Joannette

Date: Tue, 09 Jan 2007 08:46:12 +0000

De: James Rowe <[REDACTED]>

À: Paolo Vitali <[REDACTED]>

Objet: Re: Co-Author's permission

Dear Paolo,
congratulations on starting medical school, and on finishing your PhD (almost). I have loved my medical training, although it has taken many years before I have reached the right balance between research and clinical practice.

I would be happy to sign the form as hard copy, but an attachment did not come through! However, if e-mail confirmation is sufficient, then please take this reply as confirmation that I am happy for you to include our paper on connectivity in your PhD, and that my small contribution should in no way undermine your position as principal architect and author of the study.

I have no electronic signature, but have read and understand the following declaration:

En qualité de coauteur, j'autorise le microfichage de l'article ci-dessous reporté et sa reproduction complète dans la thèse de doctorat de Paolo Vitali, intitulée:
"Organisation et réorganisation post-lésionnelle des circuits neuronaux permettant l'accès au lexique: l'apport de la connectivité effective".

Vitali, Abutalebi, Tettamanti, Rowe, Scifo, Fazio, Cappa, & Perani, Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity, publié dans *Brain and Language* (2005) 93, 32-45

James Rowe
Senior Clinical Research Associate,
Cambridge University neurology Unit,
formerly of the Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London
+44 1223 273 630

Curriculum Vitae

Mr Paolo Vitali

Adresse

Adresse d'affiliation

Centre de recherche
Institut universitaire de gériatrie
de Montréal
4565, Chemin Queen-Mary
Montréal, Québec
CANADA (H3W 1W5)

Adresse Postale

Centre de recherche
Institut universitaire de gériatrie
de Montréal
4565, Chemin Queen-Mary
Montréal, Québec
CANADA (H3W 1W5)

Numéros de contact

Téléphone primaire: (514) 340-3540 #4700

Télécopieur principal: (514) 340-3548

Téléphone secondaire: [REDACTED]

Télécopieur temporaire:

Téléphone temporaire:

Adresse web:

Courriel: [REDACTED]

Langues: français; anglais; italien; espagnol

Dossier académique et formation de recherche

Type de diplôme / formation	Spécialité	Nom du diplôme	Établissement	Pays	Date d'obtention MM/AAAA
M.D.		Doctorat en médecine	Université Laval	CANADA	2010
Doctorat (Ph.D.)	Neuropsychologie	Doctorat en sciences biomédicales	Université de Montréal	CANADA	2007
Doctorat (Ph.D.) (équivalent)	Psychologie clinique	Ecole de spécialisation	Università Vita-Salute San Raffaele	ITALIE	11/2004
Fellow	Psychologie clinique	Stage post-maîtrise	Istituto Scientifico H.S. Raffaele	ITALIE	03/2001
Fellow	Neuropsychologie	Stage post-maîtrise	Università degli studi di Milano-Bicocca	ITALIE	09/2000
Maîtrise (équivalent)	Neuropsychologie	Maîtrise en psychologie	Università degli Studi di Padova	ITALIE	02/2000

Prix et distinctions

Distinction

Membre du comité directeur, AFSAI - Association pour l'Éducation, les Échanges et les Activités Interculturelles, Italie, Effective: 12/2001, Ending: 12/2004, éducation et activités transculturelles, 1 000 \$

Titre de compétence

Membre ordinaire, Ordre des psychologues du Québec, Canada, Effective: 07/2005, Permis 10436-05

Membre ordinaire, Ordre des psychologues de la Lombardia, Italie, Effective: 03/2002, Permis 03/6725

Prix et distinctions

Bourse de recherche

Bourse de 3e cycle d'appui à la recherche, Programme-réseau de Formation interdisciplinaire en recherche Santé et Vieillessement (FORMSAV), Canada, Effective: 04/2006, Ending: 09/2006, formation à la recherche sur le vieillissement, 6 000 \$

Bourse d'études, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, 5e programme cadre européen, Canada, Effective: 04/2003, Ending: 03/2006, neuropsychologie - neuroimagerie, 38 000 \$

Exemption des droits de scolarité supplémentaires , Faculté des études supérieures - Université de Montréal, Canada, Effective: 09/2002, Ending: 08/2004, 30 000 \$

Bourse de recherche, Institut Scientifique H.S. Raffaele, 5e programme cadre européen, Italie, Effective: 04/2001, Ending: 02/2003, neuropsychologie - neuroimagerie, 45 000 \$

Bourse d'études Erasmus, Communauté Européenne, France, Effective: 10/1998, Ending: 06/1999, Bourse d'échange inter-universitaire, 4 000 \$

Bourse d'études Erasmus, Gouvernement Suisse, Suisse, Effective: 10/1997, Ending: 07/1998, Bourse d'échange inter-universitaire, 4 000 \$

Expérience professionnelle

Position	Établissement	Pays	Date du début - Date de fin (MM/AAAA)
Neuropsychologue	Hôpital juif de réadaptation de Laval	CANADA	04/2005 - 07/2006
Psychologue clinicien	Instituto Scientific. H.S. Raffaele	ITALIE	11/2004 - 03/2005
Neuropsychologue	Instituto Scientific. H.S. Raffaele	ITALIE	04/2001 - 02/2003

