

Université de Montréal

RÔLE DES CIRCUITS CORTICO-STRIATAUX DANS LA PLANIFICATION ET
L'EXÉCUTION DE RÈGLES LEXICALES

par

FRANCE SIMARD

DÉPARTEMENT DES SCIENCES BIOMÉDICALES
FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ DE MÉDECINE
EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE PH.D.
EN SCIENCES BIOMÉDICALES

DÉCEMBRE 2010

© France Simard, 2010

Université de Montréal
Faculté de Médecine

Cette thèse intitulée :
Possible rôle intégré de certaines régions corticales et sous-corticales en
regard de la planification et de l'exécution de règles lexicales

Présentée par :
France Simard

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Oury Monchi, directeur de recherche
Pierre Rainville, Président du jury
Ana Inés Ansaldo, membre du jury
Philip Lieberman, examinateur externe
Richard Warren, représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ

Des recherches, autant chez l'homme que chez l'animal, proposent qu'il existerait, au sein des réseaux cérébraux, une organisation anatomique parallèle de circuits qui coordonne l'activité des structures qui participent à la planification et à l'exécution d'une action. Dans cette foulée, un modèle émerge qui attribue au cortex préfrontal (CPF) latéral une spécificité anatomo-fonctionnelle basée sur les niveaux de traitement en mémoire de travail (MT). Il s'agit du modèle « niveaux de traitement-dépendant », qui accorde un rôle important au CPF latéral dans l'acquisition et la représentation de règles guidant nos comportements.

Des études en neuroimagerie fonctionnelle, utilisant le Wisconsin Card Sorting Task (WCST) ont permis de corroborer ce modèle et de dissocier trois niveaux de traitement en MT non seulement au sein du CPF latéral mais encore aux structures sous-corticales, les ganglions de la base (GB). Ces études suggèrent que certains noyaux des GB seraient topographiquement organisés avec le CPF latéral et contribueraient, sous certaines conditions, à des processus cognitifs et moteurs semblables à leur homologue cortical.

Le but de notre étude est d'explorer la généralisation de la contribution des GB et du CPF au modèle niveaux de traitement-dépendant afin de voir si ce dernier est indépendant de la nature des stimuli en mémoire de travail. À cet effet, nous avons modifié le WCST en l'appliquant à un autre domaine, celui du langage. Nous avons remplacé les pictogrammes par des mots et modifié les règles formes, couleurs, nombres, par des règles sémantiques et phonologiques.

L'analyse des résultats a démontré que différentes parties des GB de concert avec différentes régions du CPF se différencient quant aux niveaux de traitement en MT et ce, indépendamment de la nature des stimuli. Une deuxième analyse a permis d'évaluer les patrons d'activations liés aux conditions sémantiques et phonologiques. Ces résultats ont mis en évidence que les réseaux préfrontaux semblent liés aux processus exécutifs nécessaires à la réalisation de la tâche, indépendamment de la condition tandis que les aires associatives se dissocient davantage et contiennent des réseaux propres à la sémantique et à la phonologie.

Mots-clés : Cortex préfrontal, striatum, *set-shifting*, règles lexicales, sémantique, phonologie, IRMf.

ABSTRACT

Researches in humans and animals have pointed out the possible existence of a parallel anatomic organization in the core of cerebral networks which could coordinate the activity of different brain regions involved in the planning and execution of an action. Within this framework, the emerging model ascribes an anatomic dissociation to the lateral prefrontal cortex (PFC) based on the level of complexity of the working memory (WM) treatment. This model, namely, the complexity-dependent model, gives an important role to the lateral PFC in the acquiring and representation of the rules guiding our behaviors.

This model has been corroborated by functional neuroimaging studies using the Wisconsin Card Sorting Task (WCST). These studies allowed dissociating three levels of complexity of the WM treatment, not restricted to the lateral PFC but also *including* sub-cortical structures, the basal ganglia (BG), suggesting that some BG nuclei would be topographically organized with the lateral PFC and would contribute to the same cognitive and motor functions.

The aim of our study was to investigate whether the BG and the PFC'S contribution to the complexity-dependent model generalizes to different types of stimuli or whether their functions are dependent on the nature of stimuli in WM. To do so, a language version of the WCST was developed to suit a different cognitive domain, i.e. language. The pictograms were replaced with words and rules concerning forms, colors and numbers were substituted with semantic and phonological rules.

Data analysis showed that the BG along with the PFC have differential role at different levels of WM processing complexity. In a second analysis, the activation patterns linked to the semantic and phonological conditions were evaluated. Those results indicated that the prefrontal networks seem to be coupled with executive processes needed to *perform* each condition whereas the employment of different language rules (semantic and phonological) activates specific regions of the phonological and semantic network.

Keywords : Prefrontal cortex, striatum, set-shifting, language rules, semantic, phonology, fMRI

TABLE DE MATIERES

LISTE DE TABLEAUX	IX
LISTE DES FIGURES	X
LISTE DES ANNEXES	XII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XIII
REMERCIEMENTS	XVI
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
1.1 Position du problème	1
1.1.1 Généralité sur la planification et l'exécution de règles.....	1
1.1.2 Vous avez dit fonctions exécutives?	1
1.1.3 Planification : implications	2
1.1.4 Les règles	3
1.1.4.1 Les feux de circulation (ou <i>old habits die hard</i>)	4
1.1.4.2 Les feux de signalisation version 2	4
1.2 Planification et exécution de règles	6
1.2.1 Mémoire de travail (<i>monitoring</i>).....	6
1.2.2 Réseaux neuronaux de la MT	8
1.2.3 Conclusion générale sur la planification et l'exécution	12
1.3 Bases neuroanatomiques du cortex.....	12
1.3.1 Notions neuroanatomiques.....	13
1.3.1.1 Cortex moteur et prémoteur.....	19

1.3.1.2 Apports des lésions frontales.....	20
1.3.2 Cortex préfrontal latéral	23
1.3.3 Modèles fonctionnels du Cortex préfrontal latéral.....	24
1.3.3.1 Modèle « niveaux de traitement-dépendant »	25
1.3.3.2 Interlude anatomique.....	27
1.4 Ganglions de la base.....	28
1.4.1 Un peu d'histoire.....	28
1.4.2 Anatomie des Ganglions de la base	30
1.4.3 Anatomie des circuits fronto-striataux.....	33
1.4.4 Physiologie des circuits fronto-striataux.....	34
1.4.5 Ganglions de la base et fonctions exécutives.....	37
1.5 Modèle Monchi/Petrides	40
1.5.1 Tâche de tri de cartes du Wisconsin (WCST) : modèle computationnel ..	40
1.5.2 Tâche de trie de mot du Wisconsin.....	43
1.5.3 Conclusion sommaire.....	43
1.6 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	43
1.6.1 Un firmament de zones lumineuses	43
1.6.2 Un peu d'histoire.....	44
1.6.3 Principes de l'IRM.....	45
1.6.4 Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).....	46
1.6.5 Contraste Bold.....	47
1.6.6 Protocole expérimental	48

1.6.7 Protocole en blocs	49
1.6.8 Protocole en événements ou événementiels	50
1.6.9 Protocole mixte	51
1.6.10 Analyse et prétraitement	51
1.6.11 Limites et contraintes de l'IRMf	51
1.7 Et le langage dans tout cela?.....	52
1.7.1 Langage et cerveau.....	52
1.7.2 Ganglions de la base et langage	55
CHAPITRE 2 : BOUCLES CORTICO-STRIATALES ET LANGAGE.....	57
CHAPITRE 3 : FRONTO-STRIATAL CONTRIBUTION TO LEXICAL SET- SHIFTING	76
CHAPITRE 4 : A NEW LEXICAL CARD-SORTING TASK FOR STUDYING FRONTO-STRIATAL CONTRIBUTION TO PROCESSING LANGUAGE RULES	88
CHAPITRE 5 : WISCONSIN WORD SORTING TASK: MAPPING THE COMMON AND SPECIFIC REGIONS INVOLVED IN PHONOLOGICAL AND SEMANTIC PROCESSES.....	133
CHAPITRE 6 : CONCLUSION	167
6.1 Processus exécutifs: planification et exécution de règles	167
6.2 Langage : première analyse	168
6.3 Langage : deuxième analyse.....	169
6.4 Questions en suspens	171

6.5 Une fin heureuse.....	171
BIBLIOGRAPHIE.....	173
ANNEXE 1.....	XVIII
1. Développement de la tâche et détails des stimuli.....	xviii

LISTE DE TABLEAUX

Tableau 1 - Aires corticales et correspondance avec la nomenclature de Brodmann. (adapté de Mesulam (2003) in <i>Some anatomic Principles related to behavioral Neurology and Neuropsychology</i>	16
---	----

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Panneau interdisant le virage à droite (Transport Québec).....	5
Figure 2 - Panneau indiquant les plages horaires pendant lesquelles la manœuvre est interdite (Transport Québec).....	5
Figure 3 - La partie dorsale du cortex préfrontal réagit à la rétention d'une information spatiale, tandis qu'une forme ou une couleur font réagir la partie ventrale du cortex préfrontal. (Adapté de Petit, L.: dossier pour la science, p.119).....	9
Figure 4 - Vue latérale du cortex : les quatre lobes et leurs principaux sillons (p.45 neuroscience cognitive).....	14
Figure 5 - Vues latérale et médiane du cortex accompagnées des aires de Brodmann (d'après Brodmann, 1909)	15
Figure 6 - Distribution des zones fonctionnelles en relation avec les aires de Brodmann (extrait de Mesulam, 1985. <i>Principles of behavioral neurology</i> , p.13 figure 1-7)	18
Figure 7 - Subdivisions du lobe frontal (d'après Gazzaniga, 2001, <i>Neurosciences cognitives</i> p. 425)	21
Figure 8 - Modèle de Petrides adapté par Monchi	25
Figure 9 - Connexions bidirectionnelles entre les aires corticales associatives postérieures et la région ventrolatérale du CPF.	26
Figure 10 - Thomas Willis (extrait de Parent, 1986)	29
Figure 11 - Coupe coronale du cerveau : des profondeurs sombres de la pensée jaillissent les ganglions de la base (extrait de Purves <i>et al.</i> , 2003, <i>Neurosciences</i> p. 392)	31
Figure 12 - Coupe frontale du cerveau : organisation anatomique des afférences des ganglions de la base (extrait de Purves <i>et al.</i> , 2003, <i>Neurosciences</i> p. 393)	32
Figure 13 - Représentation schématique du circuit des GB (voie directe).	33
Figure 14 - Boucles fronto-striatales selon le modèle d'Alexander <i>et al.</i> , 1986) Organisation des cinq boucles fonctionnelles : motrice, oculomotrice, dorsolatérale préfrontale, orbitofrontale et cingulaire antérieure.....	34

Figure 15 - Voies directe et indirecte des connexions des ganglions de la base (d'après Wichmann et DeLong, 1996, <i>Neuroscience cognitives</i> , p. 414)	35
Figure 16 - Épreuve de tri de cartes du Wisconsin version informatisée (Monchi <i>et al.</i> , 2001)	40
Figure 17 - Modèle de Monchi/Petrides	42
Figure 18 - Réponse BOLD enregistrée après une stimulation à 3 secondes.	48
Figure 19 - Schématisation du paradigme en blocs. Condition A (VI), condition B (condition contrôle).....	49
Figure 20 - Schématisation du paradigme événementiel de notre étude.....	50
Figure 21 - Modèle neurocognitif de la lecture. (Adapté de Devlin, 2008). Les composantes du traitement sémantique sont indiquées en rouge (aires 47, 20 et 37 de Brodmann) tandis que les composantes non-sémantiques sont indiquées en vert (aires 44, 39, 40 et 37 de Brodmann). L'aire occipitale en bleu représente l'entrée visuelle.....	54

LISTE DES ANNEXES

1. Développement de la tâche et détails des stimuli xviii

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMP	Aire motrice primaire
AMS	Aire motrice supplémentaire
APM	Aire prémotrice
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CPF	Cortex préfrontal
GPe	Globus pallidum externe
GPi	Globus pallidum interne
GB	ganglion de la base
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MCT	Mémoire à court terme
MEG	Magnétoencéphalographie
MH	Maladie de Huntington
MLT	Mémoire à long terme
MP	Maladie de Parkinson
MT	mémoire de travail
NST	Noyau sous-thalamique
SNpc	Substantia nigra pars compacta
SNpr	Substantia nigra pars reticulata
TEP	Topographie par émissions de positrons
THADA	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
WM	Working memory
WCST	Wisconsin card sorting task
WWST	Wisconsin word sorting task

À André, ma famille, Lou et Lorca

Ma route vers le Wisconsin... traité d'un voyage à travers le cerveau

À la mémoire de Jean et Jacques

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, je tiens à remercier les membres de mon jury, Pierre Rainville, Ana Inés Ansaldo et Philip Lieberman, d'avoir accepté de lire avec attention ma thèse, de l'avoir commentée avec justesse et d'être aujourd'hui présents pour sa soutenance.

Ma recherche représente le fruit d'une collaboration scientifique et parmi les collaborateurs concernés, mes tout premiers remerciements vont à mon directeur, Oury Monchi, qui m'a accueillie chaleureusement dans son laboratoire scientifique, moi, une musicienne de formation. Il a su me transmettre la rigueur et le sens de l'autonomie que la recherche exige. J'exprime également ma reconnaissance à Yves Joanette qui m'a habilement guidée dans l'élaboration de ma tâche.

J'exprime ma gratitude à Félix François Brosseau qui fut à mes côtés dès le début et qui m'initia aux joies de l'analyse; ma reconnaissance et mon estime à Cécile Madjar, pour ses connaissances en statistique et sa grande patience qui m'ont permis d'interpréter judicieusement mes données; mes remerciements à Michael Petrides qui a lu et relu plus d'une fois mon premier article; ma gratitude à Laura Monetta, pour sa participation à l'écriture d'un article et dont l'enthousiasme argentin a su colorer les réunions de labo; enfin ma reconnaissance à Simona Maria Brambati, qui a su me corriger cent fois plutôt qu'une et m'encourager mille fois plutôt qu'une.

À mes collègues de labo, Thomas Jubault, Jean-Sébastien Provost alias JS, Kristina Martinu et Claudine Habak, j'adresse un grand merci pour leur support et leur encouragement de tous les instants, et à Thomas en particulier pour son amitié. À la joyeuse troupe informatique, Johane Landry, Marcelo Sequeira, Dominic Beaulieu et Marc Filarétos, j'offre ma reconnaissance pour leur disponibilité au-delà même de leur mandat. J'en garderai longtemps un souvenir heureux.

Je tiens à offrir le plus spécial des mercis à ma famille de sang : mes deux filles, Isabelle et Bernadette, ma sœur Denise et surtout ma précieuse maman, mon admiratrice inconditionnelle qui, sans savoir précisément ce que j'accomplissais pendant toutes ses années, m'a offert son soutien et son amour. Merci à vous tous.

Je ne voudrais pas oublier ma famille de cœur, Édith, Élisio, Isab et Jean-François qui ont passé du temps à m'écouter tour à tour me plaindre ou m'extasier. À mon amie Marie-Josée Désilets qui a consacré de son temps à me relire et corriger mon manuscrit. Je remercie du fond du cœur mon ami Benoît Sansregret alias Ben pour l'adaptation de toutes les figures.

Enfin, merci à toi André, compagnon discret et fidèle, qui m'a soutenue, à travers vents et marées, jusqu'à l'achèvement de cette thèse... et bien d'autres choses encore... Je voudrais souligner que cette thèse a donné lieu aux publications et conférences suivantes :

Publications à comité scientifique

- Simard, F., Joannette, Y., Petrides, M., Jubeault, T., Madjar, C., & O. Monchi. Fronto-Striatal contribution to Lexical Set-Shifting. *Cerebral Cortex*. En ligne depuis septembre 2010.
- Simard, F., Monetta, L., Nagano-Saito, A., & O. Monchi. A new lexical card-sorting task for studying fronto-striatal contribution to processing language rules. *Brain & language*. Août 2010. En révision.
- Simard, F., Brambati, S.M., Madjar, C. & O. Monchi. Wisconsin Word Sorting Task : mapping the common and specific régions involved in phonological and semantic processes. *Human Brain Mapping*. Soumis en Août 2010
- Simard, F., Monchi, O. & L. Monetta. Boucles cortico-striatales et langage. Sera soumis à la revue de neuropsychologie de langue française.

Conférences à comité scientifique:

- F.Simard., S.M. Brambati, C. Madjar, O. Monchi. (2011). Wisconsin Word Sorting Task : mapping the common and specific regions involved in phonological and semantic processes. Organisation For Human Brain Mapping (OHBM). Abstract soumis

- Simard, F. (2010). Contribution fronto-striatale à une nouvelle version du Wisconsin card sorting task. 78ieme congrès de l'Acfas. Montréal, mai 2010. Communication orale.
- Simard, F., Joannette, Y., T., François-Brosseau, F.E., & Oury Monchi (2009). Lexical Wisconsin Sorting Task : the role of fronto-striatal regions in cognitive processes. Transcranial Magnetic Stimulation and Neuro Imaging in Cognition and Behavior. Université de Montréal. Présentation par Affiche
- Simard, F., Joannette, Y., Jubeault, T., François-Brosseau, F.E., & Oury Monchi (2008). Language task : role of fronto-striatal regions in cognition processes. Regroupement Neurosciences et santé mentale. Université Laval. Présentation par Affiche
- Simard, F., Joannette, Y., François-Brosseau, F.E., Monchi, O. (2008). Language task : the role of fronto-striatal regions in cognitive processes. Programme de coopération scientifique Bavière/Québec Chiemsee, Bavières ,Allemagne. Communication orale.
- Simard, F., Joannette, Y., Francois-Brosseau, F.E.*, & Monchi, O. (2007). The role of fronto-striatal regions in set-shifting is not affected by stimulus modality. 37th Annual Meeting of The Society for Neuroscience (SFN), San Diego CA. Communication orale.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

1.1 Position du problème

1.1.1 Généralité sur la planification et l'exécution de règles

L'étude du fonctionnement du cerveau impose le respect quant à la complexité de l'organisation de celui-ci. En effet, les différentes structures cérébrales qui seront ici étudiées comprennent des milliards de neurones, lesquels incluent un nombre incroyable d'interconnexions. Cette recherche est consacrée à l'étude de la spécificité fonctionnelle de quelques milliards d'entre eux, logés à la base du cerveau, d'où leur appellation, les ganglions de la base (GB) et plus particulièrement au plus volumineux, soit le striatum. Ces ganglions sont des structures sous-corticales jouant un rôle important dans le contrôle du mouvement (DeLong, Alexander, Mitchell, & Richardson, 1986). Cependant, certains chercheurs remettent en question les conceptions traditionnelles qui confinent le rôle des GB au seul contrôle moteur. Il se pourrait que les ganglions de la base, de concert avec le cortex préfrontal, forment un réseau intégré participant à différentes fonctions exécutives et sous-tendant le contrôle partagé de la planification et de l'exécution de règles.

1.1.2 Vous avez dit fonctions exécutives?

C'est Luria (1985) qui introduit pour la première fois le terme *executive functions* et qui en définit la nature. Pour lui, les fonctions exécutives reposent sur des fonctions de direction et de contrôle de tâches, accessibles à la conscience et permettant d'initier, de faire se succéder, d'associer ou d'interrompre ses activités dans des modalités cognitives variées comme le langage et le calcul. Cette perspective adoptée par Luria constitue la première approche théorique intégrée sur laquelle s'appuieront entre autres Shallice (1982), Burgess (1989) et Damasio (1995) lorsqu'ils proposent de définir la nature des fonctions exécutives. Bien que ces auteurs adoptent des approches différentes qui incarneront des modèles cognitifs en soi, les fonctions exécutives constituent pour eux des processus permettant l'adaptation à des conditions nouvelles à travers la modulation et le contrôle des aptitudes cognitives de routine.

Afin de bien comprendre cette définition, illustrons-la à partir d'un exemple concret. La vie quotidienne expose constamment chacun à des situations nouvelles. Par exemple, on annonce aujourd'hui à un étudiant qu'il a été sélectionné pour présenter sa recherche à la NLC (Neurobiology of Language Conference), qui se tiendra cette année à San Diego en Californie. Pour satisfaire son envie de voir tous les grands de ce monde dans son domaine de recherche, voici une liste de questions qu'il devra solutionner : comment trouver les fonds nécessaires? Comment se rendre là-bas? Quelle compagnie aérienne choisir? Comment présenter ses résultats de recherche? Où dormir? Devra-t-il prendre des assurances? Par où commencer?

Après consultation de la programmation du congrès, il détermine qu'il lui faut être à San Diego le jeudi matin. Un agent de voyage l'informe qu'il y a un vol sur Air Canada le mercredi matin ainsi que le soir, et un autre le jeudi matin. Il opte pour le vol du mercredi soir. Au même moment, un message courriel l'avise que le programme du congrès est modifié, et que sa présentation aura plutôt lieu le vendredi matin. Rapidement, il se remémore l'horaire des vols et décide d'opter pour le vol du jeudi matin. Vient ensuite la question de la préparation de la conférence et de l'horaire quotidien de l'étudiant : il donne un cours tous les vendredis et surtout, il doit déposer sa thèse d'ici un mois. Finalement, l'étudiant choisit d'annuler sa participation au congrès pour se consacrer au dépôt final de sa thèse, objectif ultime de cinq années de travail.

1.1.3 Planification : implications

Au terme de cet exemple, il apparaît que planifier, dans un contexte non routinier, exige de faire des choix (sélectionner un hôtel) parmi un ensemble de possibilités, de les comparer entre eux, de maintenir l'information de manière temporaire (l'horaire des vols), de changer de réponse si des conséquences imprévues se présentent (changer de vol), d'évaluer la pertinence des possibilités en fonction du but final à atteindre (annuler sa participation au congrès). Ce but devra lui rester en mémoire jusqu'à sa réalisation. En bref, planifier repose sur l'utilisation d'un ensemble d'outils cognitifs.

Notre étude repose sur la compréhension de deux outils bien particuliers du contrôle exécutif de l'action : le suivi en mémoire (*monitoring*) et la planification ou l'habileté de changer de réponse face aux modulations de l'environnement (*set-shifting*). Ces composantes cognitives, difficilement observables et mesurables dans un contexte écologique, sont généralement étudiées à partir de tâches cognitives utilisant des règles et nécessitant l'apprentissage de concepts. Dans le cadre de notre expérimentation, nous utilisons une version modifiée de la tâche de tri du Wisconsin (WCST) c'est-à-dire celle de Monchi (2001).

Cette recherche s'inscrit dans le sillage du travail élaboré par Petrides (Petrides, 1991; Petrides, 1994; Petrides, 1995) et Monchi (2001) sur le rôle que jouent le cortex préfrontal (CPF) et les GB dans la planification et l'exécution de règles. La mise en place d'une méthodologie adaptée, jumelée à l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a permis une meilleure compréhension de l'implication de ces régions cérébrales dans le contrôle exécutif de l'action. La version verbale de notre tâche, initialement conçue pour analyser et comprendre le contrôle exécutif de l'action, a également permis d'étendre nos connaissances sur le rôle que joueraient possiblement ces mêmes structures dans le langage.

1.1.4 Les règles

Du latin *rego* ou *regere*, le mot règle, dans sa terminologie ancienne, signifie diriger dans la bonne voie, guider, mener à bien, tracer des limites. Selon sa terminologie moderne, les règles sont des principes ou formules qui indiquent ce qui doit être fait dans un cas déterminé (Robert, 2004).

Si nous essayons de disséquer cette définition, nous observons qu'il doit y avoir à la base l'apprentissage d'un concept ou d'un principe, la règle. Si nous voulons connaître ce qui doit être observé à partir de cette règle, nous devons en définir des critères bien précis qui permettront de classer des objets ou des comportements dans des catégories mutuelles. Ces objets ou ces comportements (les stimuli) sont élaborés selon plusieurs dimensions possibles (la taille, la forme, la couleur / arrêter, continuer, ralentir) dont chaque dimension prend plusieurs valeurs ou attributs (rouge, vert, jaune). Soumis à ces différentes règles,

qu'elles soient de nature sociale ou simplement présentées sous forme d'une tâche cognitive à résoudre, on doit évaluer différentes hypothèses selon les données qui nous sont fournies afin d'induire une règle (ou un comportement) qui nous permettra d'effectuer les bons choix.

Au niveau social, les règles font partie de notre quotidien. Elles sont profondément ancrées dans notre comportement. Certaines sont routinières tandis que d'autres le sont beaucoup moins. Illustrons chacune d'elles et regardons quels sont les différents processus cognitifs qui sous-tendent leur exécution et dont nous étudierons les bases cérébrales.

1.1.4.1 Les feux de circulation (ou *old habits die hard*)

Dans la vie de tous les jours, nous sommes constamment soumis à des règles qui nous obligent à associer différents stimuli. Par exemple, les feux de circulation sont des règles qui permettent aux usagers de la route de circuler prudemment aux intersections et ainsi de se rendre à destination sans encombre. Cet exemple, quoique banal, nous renseigne sur un aspect bien intéressant de l'apprentissage des règles : elles peuvent être apprises par association entre stimuli. En ce cas, leur exécution nécessite un minimum d'attention et elle est plutôt régie par l'habitude. En principe, dans un contexte routinier, les processus relatifs à l'exécution d'une règle reposent donc sur une mise en œuvre de ce qui a déjà été automatisé (automatisation).

Une preuve de cette automatisation nous est donnée depuis l'entrée en vigueur d'une nouvelle règle de signalisation routière qui permet désormais le virage à droite au feu rouge, à certaines conditions. Et pourtant, si l'on observe un tant soit peu son environnement, force nous est de constater que personne ne tourne à droite au feu rouge. Preuve que les automatismes ont la vie dure!

1.1.4.2 Les feux de signalisation version 2

Or, il s'avère que, en plus de l'entrée en vigueur du virage à droite au feu rouge, le ministère des Transports du Québec et les municipalités peuvent installer un panneau d'interdiction à certaines intersections (fig.1). De plus, cette interdiction peut être de durée

limitée. En de tels cas, un panneau est fixé sous le panneau d'interdiction (fig.2). Et comme si cela n'était pas suffisant, cette nouvelle réglementation est autorisée sur l'ensemble du territoire québécois, SAUF sur l'île de Montréal. Avant de tourner à droite à un feu rouge, un conducteur doit maintenant réaliser les opérations suivantes : arrêter son véhicule; regarder deux fois plutôt qu'une afin de s'assurer que le virage n'est pas interdit; et s'il est interdit, regarder les plages horaires. Et comme le virage à droite est un privilège que nous accordons le Ministère et non une obligation, s'il décide finalement de tourner, il ne devra le faire que si la voie est libre c'est-à-dire sans piétons, ni cyclistes, ni sans aucune de ces machines munies de roues. Enfin, le pauvre automobiliste doit se rappeler qu'à Montréal, il ne se pose pas toutes ces questions. Imaginons un peu un touriste français, visitant notre belle province !



Figure 1 - Panneau interdisant le virage à droite (Transport Québec)

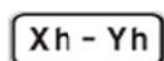


Figure 2 - Panneau indiquant les plages horaires pendant lesquelles la manœuvre est interdite (Transport Québec)

Au contraire des situations routinières qui ne demandent pas de réflexion, les situations nouvelles ou complexes, comme dans l'exemple qui précède pour lesquelles il n'y a pas de réponses toutes faites grâce aux automatismes, requièrent des ressources supplémentaires, que nous appellerons « outils cognitifs », ici pour planifier et exécuter un virage à droite. Ces outils recouvrent un ensemble de processus comme le maintien en mémoire de travail, l'association, la comparaison, la capacité à changer de plan en fonction

des modifications de l'environnement (*set-shifting*) et la sélection. Ce sont ces outils que nous allons explorer ensemble.

1.2 Planification et exécution de règles

L'idée proposée est la suivante : nous pensons que la planification et l'exécution de règles ainsi que les outils cognitifs nécessaires à leur exécution sont des processus cérébraux dont nous pouvons trouver des traces dans certaines régions corticales et sous-corticales. Nous effectuerons une brève revue des études qui ont évalué la validité de notre proposition autant chez l'homme que chez l'animal. Nous aborderons dans l'ordre les processus cognitifs suivants : le suivi en mémoire (*monitoring*), le changement de règle (*set-shifting*) et l'exécution d'une règle tout en considérant les hypothèses qui rendent compte des réseaux neuronaux les sous-tendant. Puis nous hausserons le débat en adressant la question de l'organisation des régions frontales et striatales dans le contrôle exécutif de l'action.

1.2.1 Mémoire de travail (*monitoring*)

Du grec *μνησκό*, les Grecs anciens divinisaient la mémoire : Mnémosyne, déesse de la mémoire, était la fille d'Ouranos, le Ciel et de Gaïa, la Terre. Elle conçut de Zeus les neuf muses, c'est-à-dire l'ensemble de la connaissance, ce qui a été, ce qui est et ce qui sera. Les neurobiologistes, très près de la pensée grecque, ont aujourd'hui mis en lumière, grâce à l'étude des lésions cérébrales, plusieurs formes de mémoires, chacune d'elles étant adaptée selon l'espèce. L'aplysie, mollusque marin, possède la mémoire de ses gènes lui permettant de rétracter sa branchie lorsqu'on touche à celle-ci. L'abeille mémorise les odeurs des fleurs qu'elle butine, ce qui lui permet de s'orienter sélectivement vers les fleurs sur lesquelles elle a précédemment trouvé de la nourriture. La souris acquiert, dès les premiers jours après sa naissance, une séquence de gestes liés à son toilettage. La mémoire évolue avec le système nerveux des animaux dont elle adopte les complexités. Chez l'homme, il existe différentes formes de représentation de la mémoire, les unes stockant les

événements, les autres le sens de ce qui l'entoure et d'autres encore des séquences de gestes. Celle qui intéresse la présente étude concerne la mémoire de travail (MT).

La MT, comme son nom l'indique, est la capacité de maintenir et de manipuler temporairement les informations nécessaires en temps réel pour la réalisation d'activités diverses tels la compréhension, l'apprentissage, le raisonnement ou tout simplement l'élocution. Cette mémoire de travail se distingue des autres formes de mémoires, notamment de la mémoire à long terme (MLT) qui correspond à la rétention d'informations allant de quelques heures à une vie entière. Bien que James (1890, 1950) soupçonnait déjà son existence en parlant de mémoire primaire, la MT se distingue également de la mémoire à court terme (MCT). Cette dernière a été mise en évidence expérimentalement par Peterson et Peterson (1959) dans une tâche de rappel d'informations verbales (trois lettres) avec interférence (compte à rebours). Ces chercheurs ont pu démontrer que l'information verbale conservée en mémoire en moins d'une minute est oubliée. Cependant, le développement des recherches sur la MT a amené à renoncer progressivement à l'hypothèse d'une MCT au profit d'une MT active. Baddeley et Hitch (1974) raffinent la notion de MCT et proposent le concept de MT qui consiste à traiter, de manière transitoire, des informations mentales.

La MT puise son contenu des entrées sensorielles et des mémoires de représentation à long terme (Tulving, 2001), qu'elles soient perceptives (mémoire du percept), sémantique (mémoire du sens, connaissance générale) ou épisodique (souvenirs d'événements liés à des contextes). Selon le modèle de Baddeley (1996), la mémoire de travail possède deux sous-systèmes satellites de stockage, la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial, coordonnés et supervisés par un centre exécutif, l'administrateur central, représentant un système de contrôle de l'attention capable de superviser l'information issue des deux sous-systèmes. La boucle phonologique code les informations du langage et de l'audition tandis que le calepin visuo-spatial retient les informations sous forme d'image. Le rôle de ce système de MT est de permettre une voie de passage entre les MCT et MLT ainsi que l'allocation d'un espace de travail (*Logie, Della Sala, Laiacona, Chalmers, & Wynn, 1996*) entre les informations provenant de l'environnement et les connaissances en MLT.

Au quotidien, nous faisons fréquemment appel à la MT. Prenons l'exemple d'un compagnon qui vous téléphone pour vous inviter à dîner. Il vous donne son adresse et vous précise comment vous rendre chez lui. Vous avez retenu le moyen de transport à emprunter et vous lui demandez l'arrêt le plus proche. Ce faisant, vous avez gardé présente à l'esprit cette donnée, probablement en la marmonnant intérieurement, et vous avez réfléchi à partir de celle-ci.

Dans le cadre de notre étude, la MT est indispensable à notre système de planification de règle, car elle permet de conserver la règle pendant quelques secondes, le temps de l'appliquer aux essais subséquents. Elle est également sollicitée lorsque notre sujet cherche, parmi trois règles possibles, la bonne règle à appliquer. Comme la réponse se trouve à partir de rétroactions (*feedback*) positive ou négative que l'expérimentateur lui transmet, celui-ci doit, par conséquent, se souvenir temporairement des règles qu'il a déjà supputées.

À supposer maintenant que la MT résulte d'un amalgame de processus cérébraux, comment localiser et étudier les régions du cerveau qui y participent? Pour ce faire, les techniques actuelles d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permettent d'obtenir une précision des images du cerveau humain vivant qui indique sa structure et son fonctionnement. Examinons donc comment certaines études en IRMf ont permis d'établir une architecture fonctionnelle de cette mémoire et notamment lors de tâches visuelles.

1.2.2 Réseaux neuronaux de la MT

Plusieurs travaux ont mis en évidence que de multiples aires préfrontales participent aux opérations cognitives qui mettent en jeu la MT. Quelques-uns d'entre eux émettent même l'hypothèse que certaines de ces régions participent différemment à la MT selon le type d'information à traiter, tandis que d'autres études traduisent plutôt le rôle des régions préfrontales en fonction de la manière de traiter les informations (association, comparaison, sélection). Le seul point commun de ces études, autant chez l'homme que chez l'animal, c'est qu'elles ont été réalisées à partir de tâches visuelles. Il va sans dire que c'est beaucoup

plus commode d'étudier l'activité neuronale relative à la mémoire chez le singe à partir du système visuel.

Chez le singe, l'utilisation des techniques d'électrophysiologie d'enregistrement unicellulaire a permis d'évaluer, à l'échelle du neurone, la MT. Les travaux de Desimone *et al.* (1984) et de Ungerleider & Mishkin (1982) ont décrit le chemin neuronal parcouru lorsque l'on présente différents stimuli visuels à un macaque. À la base, les informations en provenance de la rétine arrivent dans le cortex visuel primaire. Ensuite, ces dernières cheminent vers deux voies différentes, selon les stimuli à traiter. S'ils sont de nature visuelle, comme la reconnaissance d'objets, les informations empruntent la voie « ventrale » située au niveau temporal tandis que celles de type spatial telle l'analyse du mouvement ou bien la reconnaissance de la position des objets suivent la voie « dorsale » située dans la partie pariétale (voir fig. 3).

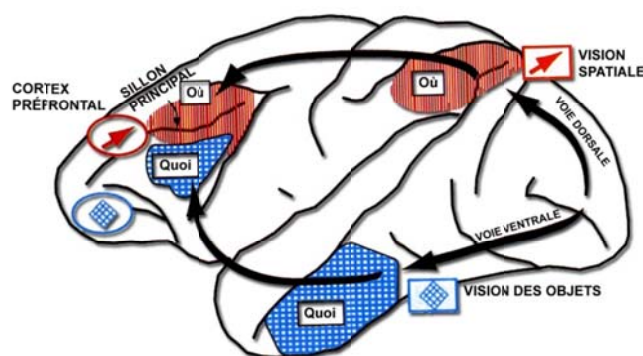


Figure 3 - La partie dorsale du cortex préfrontal réagit à la rétention d'une information spatiale, tandis qu'une forme ou une couleur font réagir la partie ventrale du cortex préfrontal. (Adapté de Petit, L.: dossier pour la science, p.119)

La neuroimagerie, jumelée à l'étude de patients souffrant de lésions localisées, ont révélé que l'organisation du système visuel chez l'homme est globalement semblable à celle du singe. Or, il se trouve que chez l'homme, les données cliniques fournies par les patients présentant des lésions des aires temporales et pariétales corrént avec les études électrophysiologiques chez le singe (H.; Damasio & Damasio, 1989).

Comment se traduit, à l'échelle des neurones, le fait de retenir une information quelques secondes? Les importants travaux de Goldman-Rakic dans ce domaine ont marqué les vingt dernières années. Grâce à ses recherches comparatives menées chez le singe et transposées chez l'homme, Goldman-Rakic et ses collaborateurs (1992) ont mis en évidence l'activation du cortex préfrontal latéral (CPFL) lors de la réalisation de la « tâche de réponse différée ». Ce test est un très vieil outil inventé en 1913 par Hunter. Il est encore aujourd'hui largement utilisé dans l'étude de la mémoire autant chez les rongeurs, dans l'analyse de lésions et dans les enregistrements unitaires chez le singe que dans les recherches par imagerie cérébrale chez les sujets humains. Lors de la tâche, on montre à un singe deux réceptacles de nourriture. L'expérimentateur place de la nourriture dans l'un d'eux, les referme, puis abaisse un écran. Après un délai, le singe prend la nourriture. L'intérêt de ce paradigme est qu'il exige, premièrement, que l'animal accède aux informations déjà mémorisées (l'indice où se trouve la nourriture) et, deuxièmement, qu'il garde une représentation de l'emplacement de la nourriture lors du délai. Les singes présentant des lésions du CPFL (BA 9/46) ne peuvent cependant pas réussir correctement la tâche. Les raisons pour ce déficit ont été débattues et deux des interprétations sont décrites ci-dessous.

Sur la base des résultats obtenus chez le singe, deux modèles différents émergent. Les travaux de Goldman-Rakic (1987) et Goldman-Rakic et Friedman (1991) (pour une revue voir (Levy & Goldman-Rakic, 2000) ont donné lieu à la création d'un modèle d'organisation anatomo-fonctionnelle du CPF dorsolatéral dit « modèle domaine-spécifique ». Ce modèle postule que l'on peut subdiviser le CPF latéral en différentes sous-régions selon la nature de l'information traitée en MT. La partie dorsale du CPF est ainsi activée pendant le délai quand il s'agit de traiter une information spatiale. À l'inverse, quand l'information à traiter est une forme ou une couleur, c'est la partie ventrale du CPF qui est activée.

Les travaux de Petrides chez le singe (1982, 1985; Petrides, 1987) ont pour leur part montrer l'existence d'un modèle dit « niveau de traitement-dépendant » dans lequel,

différentes régions, au sein même du CPF, joueraient un rôle différent par rapport au maintien en MT.

Chez l'homme, existe-t-il une ségrégation similaire à celle observée chez le singe? La réponse à cette question donne lieu à un débat entre deux conceptions du rôle du CPF dans la MT. Bien que chacun de ces modèles revendique une distribution du CPF selon un axe dorso-ventral, le rôle qu'ils attribuent à chacune de ces régions est différent. L'IRMF tente de répondre à cette question en créant des paradigmes qui permettent de séparer temporellement, du moins en partie, les différents événements liés à une tâche de mémoire de travail chez l'homme. Courtney *et al.* (1998), utilisant un protocole d'analyse semblable ont démontré que les régions préfrontales ont des niveaux différents d'activité soutenue associés à différents types d'informations maintenues en MT. L'expérience comportait deux tâches qui consistaient soit à identifier ou à donner la position de trois visages présentés séquentiellement. Après un délai de neuf secondes, le sujet devait indiquer si un quatrième visage présenté était soit le même ou à la même position. Wilson *et al.* (1993) ont également démontré que les neurones du cortex préfrontal s'activaient lors de tâches faisant intervenir la mémoire de travail et que de telles activités pouvaient être reliées à des domaines spécifiques (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005).

À ces hypothèses s'opposent cependant les faits suivants. D'abord, le cortex préfrontal n'affiche pas nécessairement une activité soutenue lors du maintien actif des informations en mémoire (D'Esposito, Ballard, Aguirre, & Zarahn, 1998). Ensuite, ce sont plutôt les régions postérieures du cortex préfrontal qui s'activent spécifiquement selon un domaine donné (Sakai & Passingham, 2003). Enfin, parmi les tâches qui analysent la MT, certaines n'exigent que le simple maintien des informations (Courtney, Petit, Haxby, & Ungerleider, 1998) tandis que d'autres peuvent nous amener à manipuler ces informations comme pour un calcul mental où on doit se souvenir des résultats intermédiaires. Il est par conséquent facile de s'imaginer que ce genre de tâche requiert la mise en jeu d'outils cognitifs supplémentaires.

Dans ce contexte, au début des années 1990, Petrides et Owen (pour une revue voir (Owen, 2000) proposent une théorie alternative basée à la fois sur des études de lésions chez le singe (Petrides, 1994) et des études sur les patrons des connexions anatomiques

entre le CPF et les régions temporales et pariétales (Owen, 1997; Owen, Doyon, Petrides, & Evans, 1996). Ils postulent que différentes régions, au sein même du CPF, joueraient un rôle différent par rapport au maintien en MT; certaines régions seraient dévolues au suivi en mémoire (*monitoring*) et à l'association, d'autres à la comparaison, à la planification et à la sélection des stimuli en mémoire et finalement d'autres à l'association et à l'exécution. Il s'agit du modèle « niveaux de traitement-dépendant » qui sera décrit en profondeur au prochain chapitre.

1.2.3 Conclusion générale sur la planification et l'exécution

Au cours de notre introduction, nous avons évoqué jusqu'à présent la problématique de la planification et l'exécution de règles en passant en revue deux modèles. Qu'il s'agisse des modèles « domaine-spécifique » ou « niveaux de traitement-dépendant », une certaine dichotomie existe quant au rôle que chacun de ces modèles attribue aux différentes régions du CPF.

L'avènement et le développement d'instruments de mesure capables de scruter les bases neuronales de la représentation de règles ont fait l'objet d'études approfondies. À partir de ces études, nous voyons se dessiner un réseau cérébral qui est propre à la planification et l'exécution de règles, et que nous nous devons d'exposer ici avant d'exposer les résultats de nos recherches.

1.3 Bases neuroanatomiques du cortex

Ce sont les structures préfrontales et sous-corticales en interaction avec l'ensemble des aires associatives qui rendent la planification et l'exécution de règles possibles. Ces aires dites de « fonctions intégratives » reçoivent et intègrent des informations de sources variées et peuvent influencer la réponse motrice. Nos connaissances sur la façon dont fonctionnent ces aires nous viennent de l'imagerie observée chez des sujets sains et pathologiques, de la cartographie fonctionnelle lors d'interventions neurochirurgicales et de l'analyse électrophysiologique de régions cérébrales comparables chez le singe. Ces études ont mis en évidence le rôle de ces aires dans la planification et l'exécution de règles. Dans

ce chapitre, nous décrirons d'abord l'organisation neuroanatomique du cortex et des aires associatives des lobes frontaux en général et le CPF en particulier. Ensuite, nous exposerons brièvement l'apport des lésions cérébrales à notre recherche.

1.3.1 Notions neuroanatomiques

Le cerveau humain est un organe dynamique. Son développement est régi non seulement par des mécanismes génétiques, mais il est aussi en perpétuelle reconfiguration par l'interaction de l'environnement. Voici, présenté de façon succincte, son anatomie.

Le cerveau antérieur est composé de trois structures, le cortex, le système limbique et les GB. Pour les besoins de cette recherche, nous nous limiterons à décrire le cortex et les GB. Le cortex humain consiste en deux hémisphères dont la surface de chacune est constituée d'une mince couche de corps cellulaires d'une épaisseur qui atteint 1,5 à 3 millimètres, soit l'équivalent de sept pages de cette thèse. Cette mince couche est constituée des corps cellulaires des neurones appelés substance grise par opposition à la substance blanche, elle-même constituée des axones de ces neurones et logée sous le cortex. Le cortex apparaît extrêmement plissé et parcouru par des crêtes, les circonvolutions (ou *gyrus*), séparées par des vallées appelées sillons (ou *sulcus*), si elles sont superficielles, et scissures, si elles sont profondes. Ces replis permettent une plus grande étendue de la surface corticale. Certains sillons, un peu plus profonds que les autres, déterminent sur chacun des hémisphères quatre régions appelées lobes. Ces lobes sont nommés d'après les os du crâne qui les surmontent : les lobes frontal, pariétal, temporal et occipital (fig. 4). Le lobe frontal, le plus antérieur, comprend le gyrus précentral, parallèle au sillon central, et trois sillons horizontaux, soient de bas en haut les gyri frontaux inférieur, moyen et supérieur. À la face médiane du lobe frontal apparaît le gyrus cingulaire antérieur.

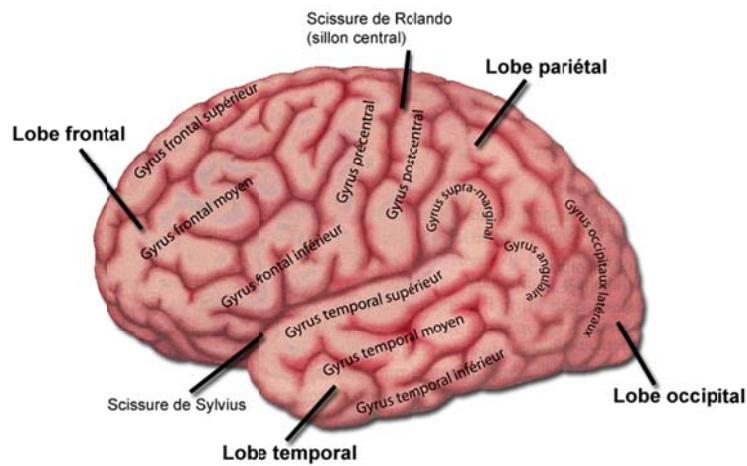


Figure 4 - Vue latérale du cortex : les quatre lobes et leurs principaux sillons (p.45 neuroscience cognitive)

Bien que l'épaisseur de la surface du cortex soit mince, celle-ci est constituée de plusieurs couches de neurones, chacune possédant différents types de cellules, de densité et d'apparence variables. Ces différences ont encouragé la segmentation de la surface du cortex en de multiples régions, basée sur les caractéristiques des cellules qui les composent, c'est-à-dire leur cytoarchitectomie. Brodmann (1909) a de la sorte identifié une cinquantaine de régions en fonction de l'organisation et des caractéristiques de ces cellules (fig. 5). Même si cette nomenclature est utile pour délimiter différentes aires architectoniques, elle comporte malgré tout un risque, n'étant pas une référence absolue. Elle est cependant encore en usage aujourd'hui dans la grande majorité des études. Tout en conservant à l'esprit les limites de cette terminologie, nous l'utiliserons pour nommer les différentes régions activées lors de notre étude.

Le rôle des neurones du cortex est subdivisé en trois opérations : la réception et l'enregistrement des stimuli sensoriels provenant de l'extérieur et de l'intérieur de l'organisme (les afférences), l'élaboration et l'exécution d'actes moteurs complexes (les efférences) et enfin, entre les afférences et les efférences, des processus intermédiaires (Mesulam, 2008).

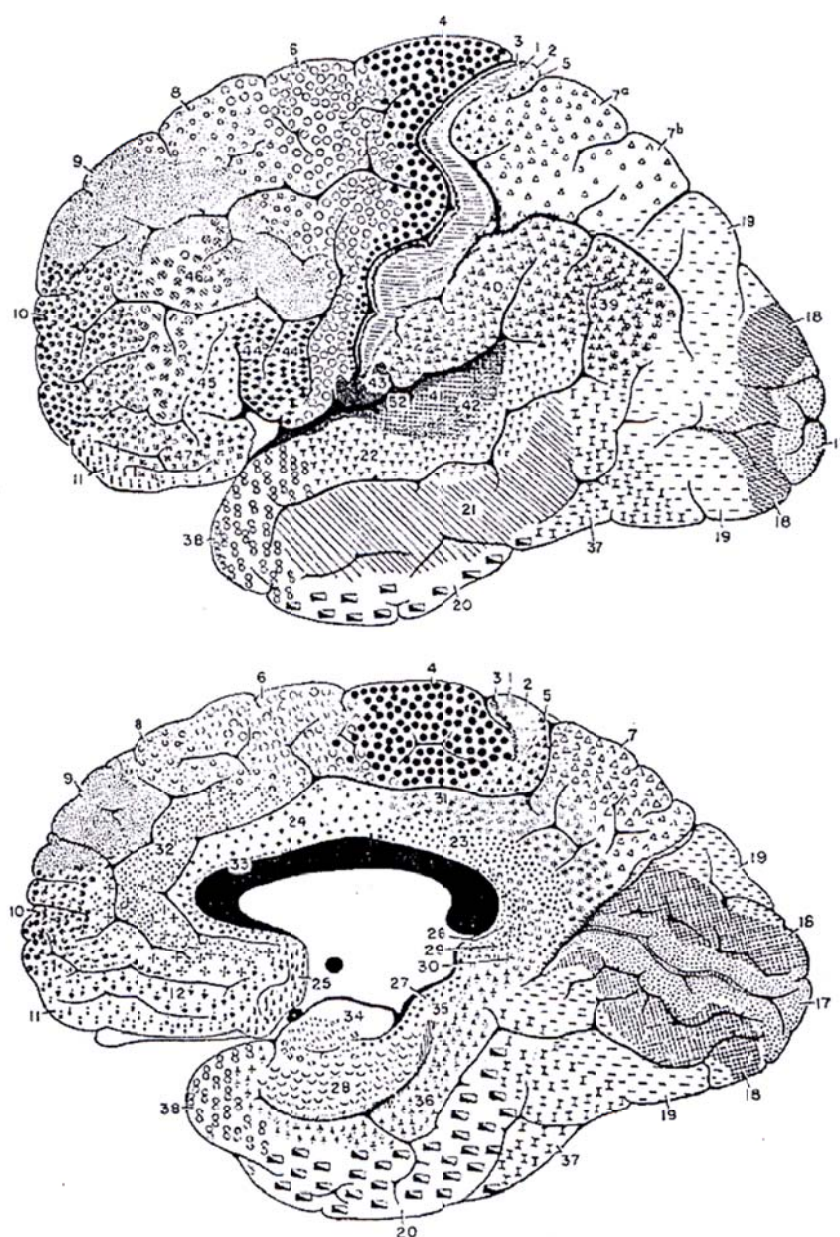


Figure 5 - Vues latérale et médiane du cortex accompagnées des aires de Brodmann (d'après Brodmann, 1909)

Chacune de ces fonctions possède des supports neuronaux. En ce qui concerne les afférences et les efférences, les zones concernées se situent respectivement dans les cortex primaires sensoriel et moteur. L'aire visuelle primaire couvre le pôle occipital (BA 17) ;

l'aire auditive se situe dans le gyrus de Heschl au niveau du planum temporal (BA 41, 42) ; l'aire somato-sensoriel elle couvre le gyrus postcentral (BA 1, 2, 3 et 3b) et le cortex moteur primaire le gyrus précentral (BA 4 et 6 caudalement). En ce qui a trait aux processus intermédiaires, les zones neuronales siègent principalement dans les cortex associatifs unimodal (une seule modalité sensorielle) et hétéromodal (plusieurs modalités sensorielles) et le système limbique (dont il ne sera pas question ici). Le tableau 1 décrit les aires corticales accompagnées de la nomenclature de Brodmann (BA) et la figure 6 en illustre sa distribution corticale.

Tableau 1 - Aires corticales et correspondance avec la nomenclature de Brodmann. (adapté de Mesulam (2003) in *Some anatomic Principles related to behavioral Neurology and Neuropsychology*)

Cortex primaire sensoriel et moteur

Visuel primaire (aire 17)

Auditif primaire (aires 41, 42)

Somato sensitif primaire (aires 1, 2, 3, surtout 3b)

Moteur primaire (aire 4 et partie caudale de l'aire 6)

Cortex associatif

Unimodal visuel (aires 18, 19, 20, 21, 37)

Unimoda auditif (aire 22)

Unimodal somatosensitif (aire 5, partie rostrale 7)

Unimodal moteur (partie rostrale de l'aire 6, partie rostrale de l'aire 8, aire 44)

Hétéromodal préfrontal (aires 9, 10, 11, 45, 46, 47, partie rostrale de l'aire 8, partie rostrale de l'aire 12, partie rostrale de l'aire 32)

Hétéromodal pariétotemporal (aires 39, 40, partie caudale de l'aire 7)

Les aires primaires motrice et sensorielle sont les premiers relais corticaux qui reçoivent les stimuli sensoriels provenant de l'extérieur. Quant aux aires associatives, elles assurent les connexions neuronales entre le milieu intérieur et l'espace extérieur et sont dédiées à l'élaboration perceptive et à la planification motrice. Par exemple, ce sont ces zones qui nous permettent d'imaginer, à partir de la chevauchée de la Walkyrie de Wagner, un océan immense s'étendant jusqu'à l'infini, sans limites, sans contours. Et inversement, la vision d'une ville ensevelie sous un ciel lourd que le musicien interprétera en un vêtement sonore mélancolique. Chacun a pu entendre et voir de ces villes, mais les interprète à sa façon en faisant jouer sa propre perception. Bref, le cortex modèle et façonne le monde réel, et ce qui lui permet d'accéder à une telle fonction réside dans la manière dont il est connecté aux autres structures cérébrales, soit sous forme de réseaux distribués permettant l'encodage et l'intégration de connaissances. On ne comprend pas encore exactement comment ces réseaux sont connectés. Par contre, on sait que l'une des raisons qui permet au cortex d'imaginer et d'interpréter le sens de concepts abstraits comme les mots est lié à la manière dont il est connecté aux autres structures cérébrales.

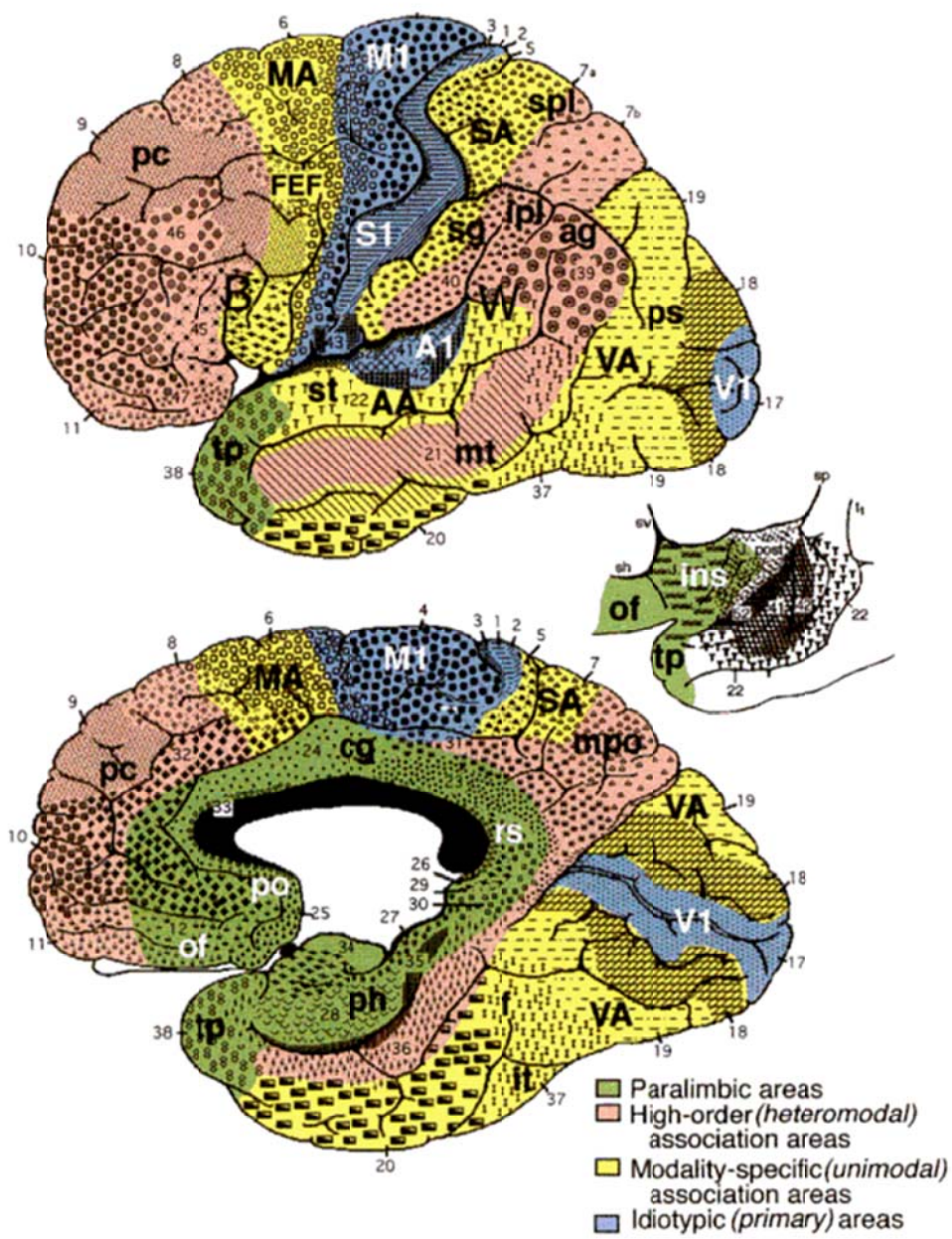


Figure 6 - Distribution des zones fonctionnelles en relation avec les aires de Brodmann (extrait de Mesulam, 1985. *Principles of behavioral neurology*, p.13 figure 1-7)

1.3.1.1 Cortex moteur et prémoteur

Il a été démontré que les aires motrice et prémotrice sont nécessaires à la planification de mouvements volontaires. Evarts (1981), en implantant des électrodes dans le cerveau de singes éveillés, a démontré que les neurones du cortex moteur primaire (aire 4 de Brodmann) s'activent lors de la préparation et de l'exécution d'un mouvement. Certaines observations ont également conduit à penser que cette aire est recrutée dans des tâches plus cognitives comme la rotation mentale qui prédit la réorganisation d'un mouvement (Berthoz, 2003).

D'un point de vue fonctionnel et cytoarchitectonique, on distingue deux composantes dans l'aire prémotrice : l'APM latéral (aire 6 latérale de Brodmann) et l'AMS (aire 6 médiane de Brodmann). Ces aires jouent un rôle important dans la planification de l'action en intégrant des informations sensorielles nécessaires à la réalisation de l'action et en contrôlant l'activité des neurones du cortex moteur primaire.

Les données cliniques chez l'homme montrent qu'une lésion de l'APM latéral provoque une apraxie idéomotrice, c'est-à-dire que le patient peut difficilement associer une instruction à une réponse motrice (Faglioni & Basso, 1985). En d'autres mots, la sélection des actions en fonction du contexte est altérée. Les mêmes résultats ont été observés chez le singe, démontrant une fois de plus que cette région est impliquée dans la sélection de mouvement sur la base d'indices externes (Jeannerod, Arbib, Rizzolatti, & Sakata, 1995; Mitz, Godschalk, & Wise, 1991; Thaler & Passingham, 1989).

Comme pour l'APM latéral, l'AMS intervient dans la sélection d'un mouvement. Toutefois, cette région est recrutée lorsque la sélection doit se faire sur la base d'indices internes plutôt qu'externes. L'ablation de cette aire chez le singe n'affecte pas les mouvements exécutés en réponse à un signal externe mais réduit considérablement ceux à déclenchement interne (Passingham, 1989). Par ailleurs, des études démontrent que l'AMS a une fonction de contrôle pour l'exécution de mouvements séquentiels (Picard & Strick, 1996) et également lorsque l'animal doit changer de séquence (Akkal, Bioulac, Audin, & Burbaud, 2002).

Prises dans leur ensemble, ces études suggèrent l'implémentation de la sélection d'un acte moteur dans les AMP et PM. On pourrait dire que les AMP déclencheraient le mouvement pendant que les aires prémotrices en prépareraient l'exécution. Mais par contre, il s'est produit préalablement une analyse cognitive des informations par le CPF, lequel permet alors de sélectionner et de planifier dans un contexte précis. De même, d'autres régions comme les aires associatives hétéromodales du CPF, organisées en boucles fonctionnelles avec les structures des GB, vont être impliquées dans la planification et l'exécution d'une action. Leur connaissance chez l'homme repose à la base sur l'étude de lésions. Faisons une brève incursion dans le monde de la médecine en évoquant différents cas.

1.3.1.2 Apports des lésions frontales

C'est l'observation de patients souffrant de lésions de ces aires qui nous a permis d'inférer sur le rôle que celles-ci peuvent jouer. En effet, les atteintes des aires frontales s'accompagnent de déficits cognitifs majeurs nous renseignant sur les nombreuses opérations qu'elles effectuent. La raison principale de cet état de fait est que les lobes frontaux, contrairement aux autres lobes, ont connu une expansion considérable durant l'évolution humaine et cela surtout dans ses régions antérieures. Ces lobes couvrent aujourd'hui un territoire très étendu, environ un tiers du cortex cérébral (fig. 7) et possèdent, comme il a été déjà mentionné, un plus grand nombre de zones cytoarchitectoniques. De ce fait, il écoule de cette expansion un répertoire d'aptitudes cognitives plus grand et plus varié. Nous sommes donc en mesure de penser que des atteintes des lobes frontaux auront des conséquences majeures, voire dévastatrices, sur le comportement des individus concernés.

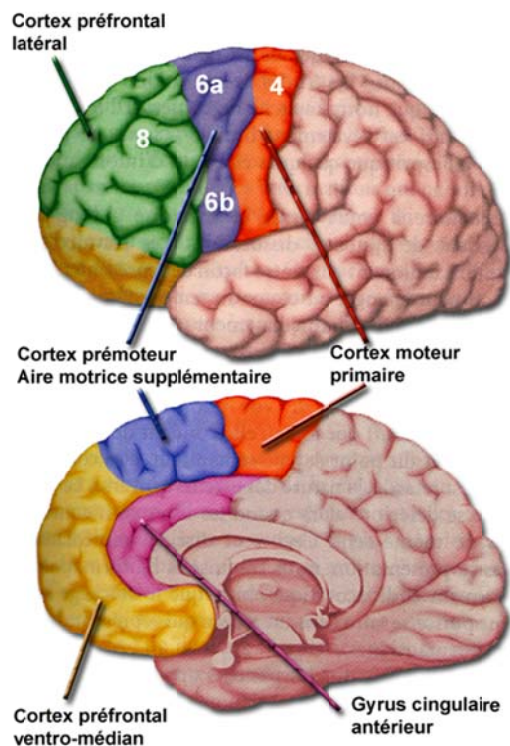


Figure 7 - Subdivisions du lobe frontal (d'après Gazzaniga, 2001, *Neurosciences cognitives* p. 425)

Un des cas les plus connus à avoir été rapporté, et surtout le plus spectaculaire, est celui de Phineas Gage. En 1885, cet ouvrier des chemins de fer américains responsable entre autres des explosifs a été victime d'un terrible accident durant son travail. Dans un moment d'inattention, une barre de fer d'un mètre dix de long et pesant 6 kilos a pénétré sous sa joue gauche pour ressortir par le sommet de son crâne, emportant un morceau de son cerveau plusieurs mètres plus loin. Nonobstant ce traumatisme, le malheureux homme se releva et continua à discuter avec son équipe. Gage n'était cependant plus Gage. Sa personnalité avait changé. De nature efficace et consciencieuse, il devint irresponsable, d'humeur changeante, irrévérencieux et incapable de s'engager dans une tâche exigeant une planification de l'action. Il mourut quelques années plus tard, sans qu'une autopsie ne fût pratiquée. Welt (1888) décrit également ce changement de caractère chez huit de ses patients dits « frontaux », à qui Jastrowitz (1888) donne le nom de « moria » pour qualifier

une forme infantile caractérisée par une jovialité un peu naïve et ponctuée de calembours faciles. Avant le début de ce siècle, deux traits essentiels, consécutifs à une lésion frontale, sont donc déjà signalés : une polarité affective et une autre plutôt cognitive de l'ordre d'une certaine difficulté à réaliser des actions exigeant une organisation.

Plus d'un siècle plus tard, Damasio et ses collègues (H. Damasio, Grabowski, Frank, Galaburda, & Damasio, 1994) réanalysent les données transmises par le docteur Harlow au milieu du 19^e siècle sur la base de photographies du crâne de Gage (conservées à Harvard). Ils vont reconstituer virtuellement le cerveau supposé être celui de Gage à l'aide de techniques modernes. À la suite de cette analyse, l'équipe de Damasio détermine les régions cérébrales effectivement touchées. Il s'agissait des CPFs, plus précisément leurs portions ventrales et internes (aires 11 et 12 de Brodmann), des cortex polaires et antérieurs médiaux (aires 8, 9, 10 et 32 de Brodmann), épargnant les régions prémotrices et l'aire de Broca, expliquant du même coup, l'apparente aptitude langagière de Gage. Il semble donc que les lésions de ces parties du CPF de Gage aient été à l'origine de son changement de «caractère» et la perte de bien d'autres habiletés comme la capacité de programmer des actions dans l'avenir, de se conduire en fonction de règles sociales déjà apprises et de faire les choix les plus avantageux pour sa survie. Ce cas célèbre démontre tôt, dans l'histoire de la médecine, l'implication des aires frontales dans les processus normaux de prises de décision.

De l'étude de cas unique (Brickner, 1936; Hebb, 1939), le début du 20^e siècle est marqué par des études cliniques s'orientant vers des populations étendues de malades où l'observation de leur comportement sera mise scrupuleusement en rapport à leurs lésions frontales (Goldstein, 1944; Halstead, 1947; Rylander, 1939). Aujourd'hui, ces études sont par contre remises en question. Les méthodes psychométriques alors utilisées procédaient d'un choix trop large d'épreuves aux processus mentaux sous-jacents mal connus. Dans ce contexte, il n'est pas saugrenu d'affirmer que chaque chercheur n'utilisait que les épreuves concordant à ses hypothèses. De plus, les variables lésionnelles n'étaient pas contrôlées de façon précise, ce qui laisse planer un doute quant à l'homogénéité des groupes étudiés. Il

reste malgré tout un seul point positif en leur faveur, les patients atteints de lésions frontales montrèrent tous une perte de l'aptitude d'abstraction.

Considérant ces lacunes, un certain nombre de travaux, caractérisés par une démarche davantage analytique et expérimentale domineront la neuropsychologie des années 1970. C'est ainsi qu'on voit apparaître dans cette discipline les *sorting tests* (classification), genre de tests orientés sur des aspects précis des processus cognitifs. Ces épreuves utilisent un matériel constitué d'un ensemble d'éléments variés au sein duquel chaque stimulus varie non seulement selon un nombre limité de dimensions (forme, couleur, taille, etc.), mais dont il partage une caractéristique dans chaque dimension. La procédure consiste à effectuer divers classements en utilisant comme règle de classification chacune des dimensions choisies lors de l'élaboration du test. Trois capacités cognitives sont ainsi mises en évidence : l'association, le maintien et le changement de règles. Les recherches ont démontré que les patients ayant subi des lésions frontales et plus particulièrement des lésions touchant la partie dorsolatérale du CPF manifestent des altérations de performance dans la réalisation de cette tâche (Drewe, 1974; Milner, 1963).

Différents syndromes peuvent être observés après une lésion d'autres régions frontales. Eslinger (1999) décrit en effet que des patients souffrant de lésions des régions orbitofrontales (aires 10 et 13 de Brodmann) manifestent des troubles de comportement reliés au système émotionnel tandis que des lésions touchant des régions plus médianes (aires 25, 32, 14 et 24 de Brodmann) atteignent plutôt le système motivationnel.

1.3.2 Cortex préfrontal latéral

Depuis une vingtaine d'années, on observe une abondante littérature consacrée à la compréhension de l'organisation du CPF. De l'enregistrement unitaire des fonctions cognitives chez le singe jusqu'aux recherches par imagerie cérébrale chez l'humain, le CPF est l'objet d'une intense réflexion au sein de la communauté scientifique. Cet intérêt marqué n'est pas dénué de sens puisque les études de lésions ont fait apparaître un rôle important de cette région non seulement pour tout ce qui touche les mécanismes cognitifs et leur implication dans la planification d'une action, mais également en lien avec l'émotion et la motivation.

Le corpus des études en neuroimagerie démontre que chacune de ces fonctions habite une partie de ce vaste territoire frontal neuronal : la région orbitofrontale porte la dimension émotive (O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, & Andrews, 2001) ayant trait à la valeur subjective des stimuli reliés au comportement social et à l'expérience, tandis que la région médiane véhicule la dimension motivationnelle (Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001) touchant l'attention. Enfin, la région latérale synchronise la dimension cognitive, partie que nous allons explorer en particulier en décrivant les différents modèles.

1.3.3 Modèles fonctionnels du Cortex préfrontal latéral

Le CPF latéral s'étend des aires 9 à 12 et des aires 45 et 46 jusqu'aux portions supérieures de l'aire 47. Parmi les théories récentes qui s'appliquent à décrire le CPF latéral comme le siège du contrôle cognitif de l'action, certaines se fondent sur des données issues du développement cérébral (Fuster, Bodner, & Kroger, 2000; Koechlin, Ody, & Kouneiher, 2003) et stipulent que le CPF latéral est organisé en réseaux neuronaux hiérarchiques : les régions prémotrices, traiteraient des actes moteurs simples et les régions plus polaires seraient impliquées dans des activités plus abstraites et conceptuelles. Cette conception hiérarchisée a pourtant vu son poids s'atténuer par les travaux de Goldman-Rakic (1988) chez le singe, qui ont révélé que plusieurs aires associatives s'activent simultanément pendant la planification de l'action. Comme nous l'avons déjà souligné, pour cet auteur, cette organisation serait plutôt parallèle et attribuerait au CPF latéral des dissociations anatomiques suivant la modalité des perceptions.

Les études en imagerie fonctionnelle chez l'homme font clairement émerger un réseau parallèlement organisé tendant à instaurer un fonctionnement synchrone de l'organisation des structures qui participent à la planification/exécution d'une action. Dans cette foulée, un autre modèle, basé sur les patrons des connexions anatomiques du CPF latéral, lui attribue une dissociation anatomique selon les niveaux de traitement en mémoire de travail (Petrides, 2000a, 2000b). Il s'agit du modèle « niveaux de traitement-dépendant » lequel attribue un rôle important au CPF latéral dans l'acquisition et la représentation de règles qui guident nos comportements. Rappelons-nous qu'établir des

règles consiste à faire l'association entre des informations de natures différentes. Notre présente étude s'inscrit dans ce modèle et en approfondit certains aspects en élargissant son cadre neuronal cortical vers des structures sous-corticales.

Loin d'être en contradiction, toutes ces théories peuvent être comprises comme complémentaires, car chacune explique d'un point de vue différent l'existence, au sein du CPF latéral, d'un système de contrôle exécutif de l'action. Il est relativement certain qu'il doit exister, au sein même de tous les modules corticaux, des circuits qui en traduisent leur synchronisation et d'autres leur hiérarchisation. Le support cérébral de la cognition ne serait donc ni exclusivement modulaire, ni complètement sériel, ni totalement parallèle, mais plutôt distribué et pourvu de spécificités topographiques.

1.3.3.1 Modèle « niveaux de traitement-dépendant »

Le modèle suggéré par Petrides (fig. 8) postule que le CPF latéral peut être subdivisé en trois grandes sous-régions selon les niveaux de traitement en mémoire de travail, dit modèle « niveaux de traitement-dépendant ». Il suggère qu'une région ventrolatérale jouerait un rôle dans l'acquisition et dans le maintien des informations (ou dans les mécanismes actifs de récupération en MLT ainsi que dans la comparaison active des stimuli en MT) visuelles issues des régions postérieures du cortex visuel, tandis que les régions préfrontales plus dorsales seraient mises en jeu uniquement lorsqu'une manipulation active de ces informations est requise, et ce, indépendamment de la nature de l'information à traiter en mémoire de travail.

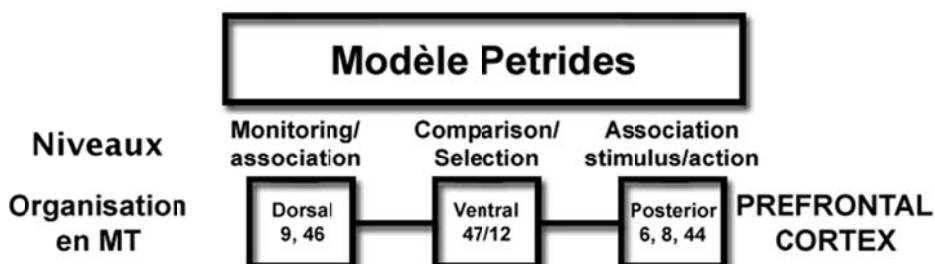


Figure 8 - Modèle de Petrides adapté par Monchi

Légende : Il y aurait un premier niveau d'interaction entre les régions corticales postérieures (BA 6, 8, 44) et le CPF ventrolatéral. Ce dernier aurait un rôle de comparaison et de sélection des informations qui doivent être mémorisées. De là surgit un autre niveau de traitement en mémoire qui serait recruté quand un suivi (*monitoring*) d'information est requis.

Dans ce modèle, les fonctions de rétention de base seraient réalisées non pas à l'intérieur des lobes frontaux, mais plutôt à l'intérieur d'aires associatives pariétales et temporales (sensorielles et multimodales). Quant aux lobes frontaux, leur rôle serait de manipuler et organiser ces informations de manière différentes selon la région, grâce à des connexions bidirectionnelles entre les aires corticales associatives postérieures et la région ventrolatérale du CPF, laquelle en retour est connectée à la région dorsolatérale du CPF ou par une connexion directe entre cette dernière et le lobe temporal médian (fig. 9)

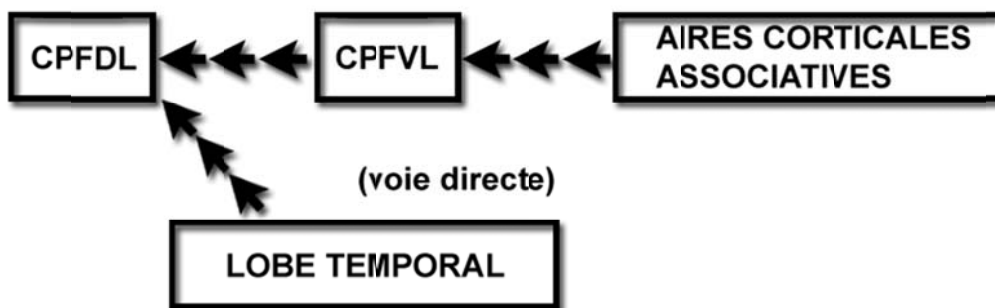


Figure 9 - Connexions bidirectionnelles entre les aires corticales associatives postérieures et la région ventrolatérale du CPF.

Les résultats en neuroimagerie testant ce modèle ont également permis d'établir une telle dissociation (D'Esposito, Postle, & Rypma, 2000). Ces auteurs ont réalisé deux études. Dans la première étude, la tâche de mémoire de travail consistait soit à maintenir pendant un certain laps de temps cinq lettres présentées simultanément, soit à manipuler ces lettres pendant le délai. Les deux conditions ont affiché une activité soutenue durant le délai, à la fois dans les régions ventrales et dorsales du CPF, toutefois de manière plus importante dans la région dorsale. Dans la deuxième étude, les auteurs ont manipulé la charge en mémoire de travail en ajoutant une condition dans laquelle seulement 2 lettres devaient être

manipulées. Les résultats ont démontré l'activation de la région dorsale du CPF lors de la manipulation ce qui suggère que cette région est recrutée lorsqu'une manipulation des informations est nécessaire indépendamment de la difficulté de la charge mnésique.

Dans une expérience novatrice en neuroimagerie fonctionnelle réalisée par Monchi (Monchi et al., 2001), les résultats ont permis non seulement de corroborer ce modèle et de dissocier, au sein du CPF latéral, trois niveaux différents de traitement au sein de la MT, mais encore d'étendre ce modèle aux GB. Cette étude suggère qu'il existerait, au sein des GB, des noyaux organisés selon le niveau de traitement en MT et que ces derniers seraient topographiquement organisés. De plus, et c'est ce que nous développerons dans le chapitre suivant, cette étude, se basant sur le modèle parallèle d'Alexander *et al.* (1986) a mis en lumière que ces structures contribueraient, sous certaines conditions, à des processus cognitifs et moteurs semblables à leur homologue cortical.

1.3.3.2 Interlude anatomique

Jusqu'à présent, nous avons mentionné que le contrôle exécutif de l'action est un phénomène d'origine corticale qui fait intervenir l'AMP, l'APM, l'AMS et les cortex associatifs préfrontaux. Nous avons également attribué un rôle important au CPF latéral dans l'acquisition et la représentation de règles.

Malgré ces considérations, l'observation d'animaux dépourvus de néocortex cérébral nous montre qu'ils sont capables d'accomplir des actions très complexes et même de se représenter des règles. Par exemple, les poissons-turbots, élevés en captivité et nourris avec des granulés rouges associent un objet (granulés) à une propriété (nourriture) pour en déduire une règle ou une fonction (comestible). Quand ils sont relâchés dans la nature, les jeunes turbots essaient de picorer des petites pierres qui leur rappellent les granulés (Bruslé & Quignard, 2006). Parmi des exemples d'actions complexes, citons la célèbre corneille de Nouvelle-Calédonie qui s'est fabriqué un outil sans l'avoir appris de ses semblables ni des humains en tordant une tige de fer pour fabriquer un hameçon (Chappell & Kacelnik, 2002). Est-ce à dire de ces exemples que le cortex humain serait une pièce supplémentaire ajoutée à un équipement plus primitif que l'on nomme les GB? Et cet appareil aurait-il perdu avec l'évolution son rôle cognitif?

Le statut prééminent du cortex cérébral dans le contrôle exécutif de l'action a été mis en évidence par le fait de lésions de ces aires. Mais qu'en est-il des lésions des GB? Dans le chapitre qui suit, nous allons nous laisser séduire par l'idée suivante : il se pourrait que les GB de concert avec le CPF forment un réseau intégré, participant à différentes fonctions exécutives et sous-tendant le contrôle partagé de la planification et l'exécution de règles. D'une part, l'étude de l'anatomie des GB va nous montrer qu'ils sont intimement reliés au cortex cérébral. D'autre part, les recherches sur l'effet de leurs lésions feront le constat qu'elles entraînent des déficits à la fois d'ordres cognitif et moteur. Enfin, certaines maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et celle de Huntington vont nous permettre d'approfondir le rôle des GB et plus particulièrement celui du striatum dans la planification et l'exécution.

1.4 Ganglions de la base

1.4.1 Un peu d'histoire

La première appellation « ganglion de la base » a été donnée en 1664 par un anatomiste anglais, Thomas Willis (fig. 10, cf. (Parent, 1986). Sous l'appellation de « corpus striatum », ces ganglions comprenaient le noyau caudé, le putamen et les globus pallidum. Deux caractéristiques de ces structures attirèrent l'attention de Willis. Tout d'abord leur position centrale dans le cerveau suggérait qu'ils pouvaient jouer un rôle important. Ensuite, les nombreuses fibres en émanant et se projetant entre elles laissaient apparaître la possibilité que les GB devaient à la fois recevoir des afférences de toutes les modalités sensorielles et initier également tous les actes moteurs.



Figure A1 : Thomas Willis portrait. Thomas Willis (1621-1675) published the first description of the basal ganglia
(From American Academy of Neurology Rare Neurological Book Collection, Becker Library, Washington University, St Louis, MO, USA)

The exact nature and function of the large mass of basal grey matter known as the corpus striatum have hitherto constituted, it is no exaggeration to say, one of the unsolved problems of neurology. Not that the corpus striatum has failed to attract the attention of anatomist, physiologist, and clinician; on the contrary, since the day of Willis, it has received its full share of investigation along all the familiar lines. The disturbing element in the matter of research into its function has been the conflicting nature of the results obtained. Anyone who will take the trouble to read the curiously philosophical text-books of half a century ago would imagine, it is true, that the corpus striatum, was an organ as high in the cerebral hierarchy as the cortex itself, endowed with motor functions as elaborated and as detailed. But a change took place when neurologists realized that many of the functions assigned to it were the property of all adjacent corticospinal paths, and almost at once it seems to fall from its high estate and depreciate in physiological significance. Under these circumstances the question of its function became an enigma, and, as a consequence, there was eventually assigned to it a varied assortment of motor, sensory, vasomotor, physical, and reflex functions, no one of which, it is safe to say, has ever rested on unequivocal evidence

S.A.K Wilson pp. 428

(An experimental research into the anatomy and physiology of the corpus striatum. Brain 36: 427-492; 1914)

Figure 10 - Thomas Willis (extrait de Parent, 1986)

Le 18^e siècle, en consacrant toute son attention à la recherche sur le cortex cérébral, laissa les GB dans l'oubli. Ce n'est qu'au début du 20^e siècle que ces régions gagnèrent en intérêt avec la découverte de déficits des fonctions motrices à la suite de lésions. À partir

de ce moment, le rôle moteur des GB a été intensivement étudié au détriment hélas de toute autre fonction. Et pourtant, l'anatomie que nous allons présenter prédispose déjà ces structures à l'élaboration des fonctions cognitives et à leur maintien.

1.4.2 Anatomie des Ganglions de la base

La présentation de l'anatomie des GB et particulièrement du striatum s'avère ici essentielle, car elle est révélatrice des différences fonctionnelles qui existent au sein des différents noyaux qui la composent. Comme Brown et Marsden (1998) l'ont observé, le rôle exact des GB demeure « éluif » et il est encore aujourd'hui l'objet de grands débats. Comme nous le verrons, les liens anatomiques importants que tissent ces structures avec le cortex frontal nous indiquent pourtant un rôle à la fois dans l'organisation du comportement moteur et un rôle plus cognitif dans la sphère de la planification.

Les GB forment un ensemble hétérogène de cinq noyaux, très reliés entre eux, incluant le striatum (putamen et noyau caudé), les globus pallidum interne (GPi) et externe (GPe), les substantia nigra pars compacta (SNpc) et pars reticulata (SNpr) et les noyaux sous-thalamiques (NST) (fig. 11). Ces noyaux constituent un ensemble fonctionnel dont les entrées et les sorties s'interconnectent en des réseaux très complexes appelés circuits ou boucles, impliquant de larges zones du cortex cérébral d'où l'appellation de boucles fronto-striatales (Alexander et al., 1986; Middleton & Strick, 2000).

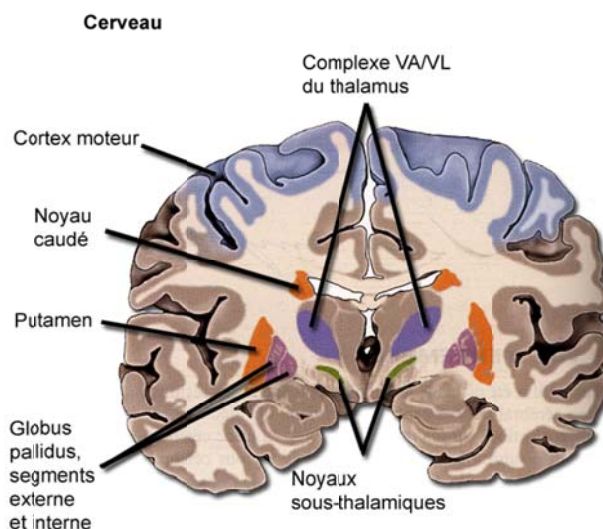


Figure 11 - Coupe coronale du cerveau : les ganglions de la base (extrait de Purves *et al.*, 2003, *Neurosciences* p. 392)

Toutes les entrées ou afférences des GB se projettent sur le striatum (putamen et noyau caudé, fig. 12). Les principales afférences du striatum sont issues de la totalité du cortex cérébral mais aucune ne projette vers le cortex. Il n'y a donc pas seulement une région corticale qui contrôle le striatum mais plusieurs. Par contre, selon qu'elles se projettent sur le caudé ou le putamen, différentes régions sont ciblées. Le noyau caudé reçoit ses entrées des aires associatives multimodales et des aires motrices du lobe frontal lesquelles, contrôlent les mouvements oculaires. Les aires associatives proviennent de trois régions différentes soient, le cortex associatif pariéto-temporo-occipital, le CPF et le cortex limbique. Plus particulièrement, la tête du noyau caudé reçoit l'essentiel de ses afférences corticales du CPF dorsolatéral, région dont nous avons décrit l'implication dans le suivi en mémoire et l'association de stimuli en mémoire de travail.

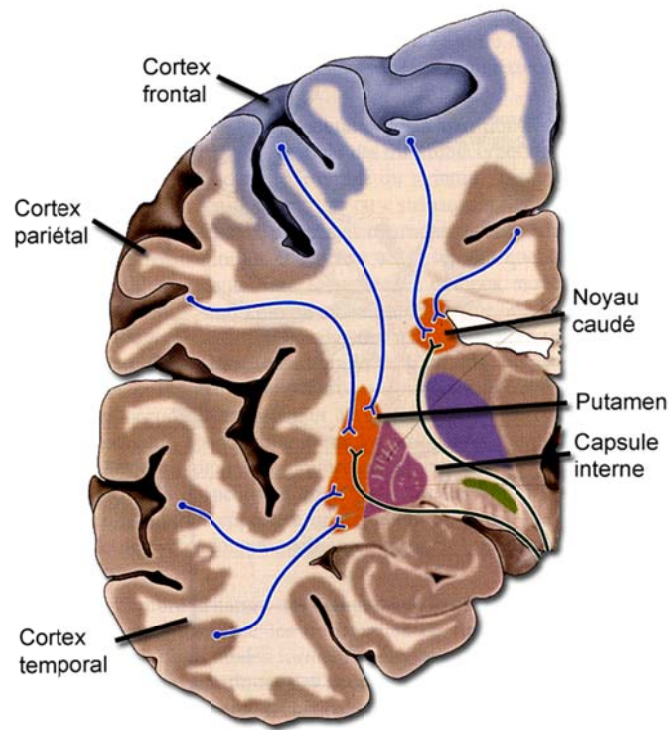


Figure 12 - Coupe frontale du cerveau : organisation anatomique des afférences des ganglions de la base (extrait de Purves *et al.*, 2003, *Neurosciences* p. 393)

Les afférences du putamen proviennent en revanche des aires sensorielles primaires et secondaires du lobe pariétal, des aires visuelles secondaires des lobes occipital et temporal ainsi que des cortex moteur et prémoteur du lobe frontal. Il est à noter que le cortex moteur envoie des afférences au putamen, mais non au noyau caudé, ce qui suggère qu'il a un rôle plus important dans le contrôle moteur (Kunzle, 1975). La projection du cortex au striatum est organisée de façon topographique, de telle sorte que chaque région du striatum a une spécificité fonctionnelle similaire à celle de l'aire corticale dont elle reçoit ses principales afférences (Mink, 1996). Une telle topographie est illustrée par l'exemple qui suit. Une lésion de la tête du noyau caudé, qui reçoit l'essentiel de ses afférences du cortex dorso-latéral, produira une cortectomie préfrontale dorsolatérale (Iversen, Kelley, & Stinus, 1979).

Les voies de sortie ou efférences des GB se situent dans deux autres noyaux tels le segment interne du globus pallidus (GPI) et la substance noire pars reticulata (SNpr). De là, ces deux noyaux donnent naissance à deux grandes voies qui relient, via le thalamus, les GB à différentes régions du cortex cérébral et forment des circuits parallèles auxquels on donne le nom de boucles ou circuits fronto-striataux.

1.4.3 Anatomie des circuits fronto-striataux

D'après les travaux d'Alexander et DeLong (1986), cinq voies parallèles différentes constituent les circuits fronto-striataux. Ces circuits impliquent les GB et les voies thalamo-corticales. Chacun d'eux est indépendant et assume un rôle particulier, moteur, associatif ou limbique à l'intérieur de boucles distinctes qui communiquent entre elles. Toutes les afférences des GB, dont les fibres sont issues de larges zones du cortex cérébral que nous avons décrit plus haut, se projettent sur le striatum, principale porte d'entrée des GB. Une fois à l'intérieur des GB, ces fibres ou circuits suivent des routes parallèles (à travers le GP et les noyaux sous-thalamiques) et se projettent en retour vers le thalamus (par le GP et la SN) et retournent par la suite vers les mêmes aires corticales (fig. 13). Chaque région corticale projette à nouveau vers le striatum en constituant ainsi différents circuits..

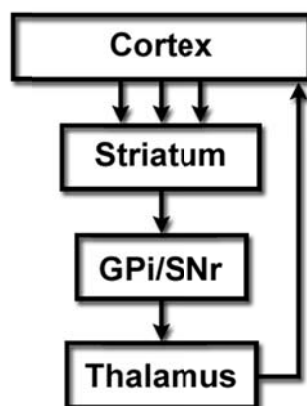


Figure 13 - Représentation schématique du circuit des GB (voie directe).

D'un point de vue anatomique, le cortex et les GB forment une série de circuits parallèles connus également sous le nom de boucles fronto-striatales. Après plusieurs tentatives de schématisation fonctionnelle des GB, Alexander et ses collègues (1986) en

proposent un découpage en cinq circuits parallèles, dont les fonctions se distinguent selon leurs cibles corticales : un circuit moteur, un circuit oculomoteur, deux circuits cognitifs et un circuit limbique (fig. 14). Il est à noter que de récents travaux suggèrent l'existence de deux boucles supplémentaires, soit la boucle inférotemporale et la boucle pariétale postérieure, dont la particularité commune est de ne pas provenir du lobe frontal (Middleton & Strick, 2001).

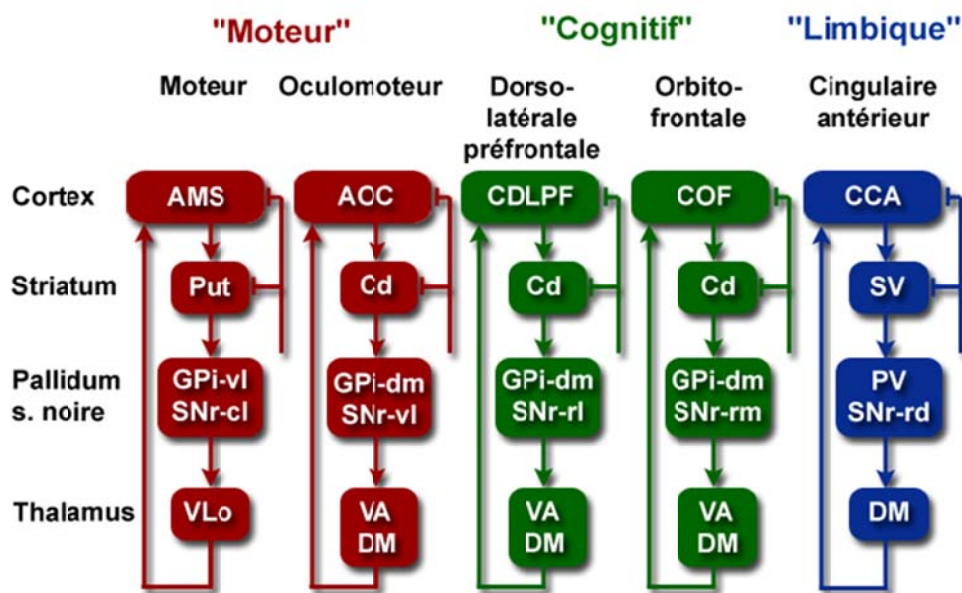


Figure 14 - Boucles fronto-striatales (selon le modèle d'Alexander *et al.*, 1986)
Organisation des cinq boucles fonctionnelles : motrice, oculomotrice, dorsolatérale préfrontale, orbitofrontale et cingulaire antérieure.

1.4.4 Physiologie des circuits fronto-striataux

D'un point de vue physiologique, les voies afférentes vers le striatum, provenant des différentes régions corticales, seraient de nature excitatrice (neuromédiation glutamatergique). À partir du striatum, les traitements empruntent deux voies de sortie différentes, l'une directe et l'autre indirecte. La première consiste en des projections inhibitrices (médiation gabaergique) que le striatum envoie directement au GPi et sur la

SNr qui, après relais dans le thalamus, gagnent le cortex. La voie indirecte, comme son nom l'indique, part également du striatum pour aboutir sur les mêmes noyaux de sortie, mais elle emprunte un détour par le segment externe du globus pallidus (GPe) et le noyau sous-thalamique (NST). Comme l'ont proposé Delong et Alexander, l'ensemble GPi/SNr constitue l'unique voie de sortie.

Sur le plan fonctionnel, la voie directe, connectant le striatum avec le GPi et la SNr dont l'action est inhibitrice, contribuerait, lorsqu'elle est activée, à lever l'inhibition produite par cet ensemble. Cette voie est stimulée par l'innervation dopaminergique. Pour sa part, la voie indirecte produit des influences inhibitrices et excitatrices renforçant l'inhibition exercée par l'ensemble GPi/SNr. Cette voie indirecte est inhibée par l'innervation dopaminergique (fig. 15).

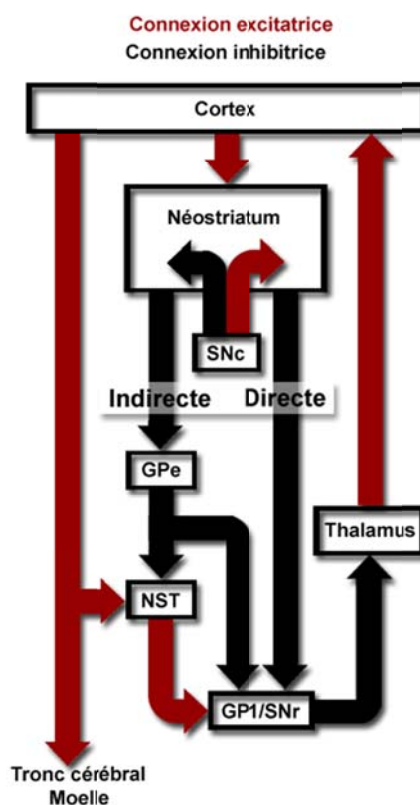


Figure 15 - Voies directes et indirectes des connexions des ganglions de la base (d'après Wichmann et Delong, 1996, *Neuroscience cognitives*, p. 414)

En somme, la voie directe inhibe les neurones de sortie tandis que la voie indirecte a une influence excitatrice. Le débalancement de ces deux voies serait à l'origine de certaines pathologies comme la maladie de Parkinson et de Huntington. Dans le syndrome de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA), on évoque un dysfonctionnement dopaminergique des boucles CPF dorsolatérale et CCA (Nieoullon, 2002).

Middleton et Strick (2000) ont soulevé le fait que les traitements qui s'effectuent au sein de ces boucles sont sous-jacents aux régions corticales vers lesquelles elles se projettent. C'est ainsi que les voies qui empruntent les aires motrices supplémentaires, le cortex moteur et prémoteur ainsi que les aires somatosensorielles, et qui se projettent sur le putamen jouent un rôle particulier dans le mouvement, tandis que les voies préfrontales dorsolatérale et orbitofrontale, qui passent par le noyau caudé, semblent jouer un rôle lors des processus cognitifs. Des travaux plus récents de Middleton et Strick (2002) utilisant le marquage rétrograde chez le singe (*Cebus apella*) ont démontré que les projections du striatum sur le CPF sont à la fois marquées et topographiquement organisées. Cette organisation permet donc au striatum d'avoir une influence prépondérante sur les opérations cognitives du lobe frontal.

Au terme de cette description des circuits fronto-striataux, deux éléments fondamentaux émergent. Premièrement, ces circuits prédisent l'existence d'un certain nombre de processus exécutifs et de programmations motrices associées au striatum. Deuxièmement, elles prédisent également que le CPF latéral et le striatum pourraient être topographiquement organisés. Abordons maintenant la littérature en considérant les effets de lésions de ces structures autant chez l'homme que chez l'animal. Des avancées récentes dans le domaine des maladies neurodégénératives ainsi que des études en IRMf et en tomographie par émission de positrons (TEP) vont nous permettre de comprendre que le CPF latéral est intimement associé au striatum dans le contrôle exécutif de l'action, et ce, dans un contexte particulier, tel que nous l'expliquerons plus tard.

1.4.5 Ganglions de la base et fonctions exécutives

L'implication des GB dans la cognition provient des résultats de différents types d'études réalisées autant chez l'animal que chez l'humain. Ces travaux ont montré que les GB et plus spécifiquement le striatum sont impliqués dans les processus exécutifs. Dans les années 1970, des études chez le primate ont démontré que des lésions de la tête du noyau caudé provoquaient chez ce dernier des déficits dans une variété de tâches cognitives (Rosvelt, 1972). Les travaux de Divac (1968) chez les rats et les chats, à partir de lésions soit du CPF ou du noyau caudé ont mis en évidence que les lésions antérieures du noyau caudé engendraient des altérations de la performance à une tâche de réponse différée plus grande que des lésions du CPF. Divac suggère déjà à cette époque que les déficits cognitifs chez les patients atteints d'une maladie neurodégénérative comme celle de Huntington peuvent être attribués à un dysfonctionnement du striatum (Divac, Markowitsch, & Pritzel, 1978).

Aujourd'hui, l'exploration neuropsychologique effectuée chez les patients souffrant de maladie neurodégénérative touchant les GB, telles que dans les maladies de Parkinson (MP) et de Huntington (MH), révèle des troubles cognitifs (pour une revue voir Pilon (Pillon, Dubois, & Agid, 1996; Pilon, Dubois, Ploska, & Agid, 1991). Entre autres, chez les parkinsoniens, dont la maladie se caractérise principalement par la dégénérescence des neurones dopaminergique du striatum, l'atteinte de certaines fonctions cognitives comme la planification, la sélection et le changement de réponse face aux modulations de l'environnement (*set-shifting*) a été observée (Dubois & Pilon, 1997). Les recherches de Hayes *et al.* (1998) appuient ces résultats et démontrent que les déficits cognitifs chez les parkinsoniens sont dus aux difficultés de passer d'une attitude mentale à une autre. Owen (1998) souligne que les problèmes observés sur le plan de la planification concernent l'élaboration, la remise à jour et le maintien durable d'un plan ou d'une information.

L'hypothèse de cette difficulté à changer de réponse offre un cadre conceptuel dans lequel s'explique le rôle joué par les GB dans l'apprentissage. En effet, la dopamine, entre autres, joue un rôle capital dans les systèmes de récompense du cerveau en permettant à des marqueurs neurochimiques le renforcement d'une réponse face aux changements de

l'environnement. Puisque l'apprentissage implique un changement de comportement, cette capacité de changement apparaît nécessaire à la production d'un nouveau comportement. Il semble donc que le dysfonctionnement des GB empêche plus ou moins la sélection de nouvelles actions (White, 1997).

Par ailleurs, l'implication du striatum a aussi été rapportée à travers des travaux visant à étudier certains déficits cognitifs chez les patients souffrant de la maladie de Huntington qui présentent des atteintes de performance lors de l'exécution des tâches du Wisconsin (Pillon et al., 1991), que nous avons déjà décrites, et de la Tour de Londres (Watkins et al., 2000) qui consiste en une épreuve de planification. Cette dernière recherche suggère que c'est la boucle dorsolatérale empruntant les régions dorsomédianes du noyau caudé qui est altérée lors de la tâche de planification.

Finalement, plusieurs études en neuroimagerie fonctionnelle ont également observé l'augmentation de l'activation du striatum dans des tâches de planification (Baker et al., 1996; Dagher, Owen, Boecker, & Brooks, 1999; Owen et al., 1996), de changement de règle (Monchi et al., 2001; Nagahama et al., 2001) aussi bien que dans des tâches de récompense/punition (Delgado, Locke, Stenger, & Fiez, 2003; Knutson, Fong, Adams, Varner, & Hommer, 2001).

La description des différentes études que nous venons de passer en revue suggère l'implication particulière du striatum dans certaines fonctions exécutives et appelle le commentaire suivant. Au-delà du fait que chacune de ces recherches conclut à la participation du striatum soit dans la planification, soit dans le changement de règles ou dans tout autre fonction exécutive, le point crucial n'est pas le rôle en tant que tel du striatum dans la cognition, mais bien sa participation au sein de circuits frontaux-striataux dont l'intégrité est nécessaire au bon fonctionnement des fonctions exécutives. Dès lors, une compréhension globale du rôle du striatum de concert avec le CPF est nécessaire et reste encore aujourd'hui à clarifier.

Dans cet esprit, plusieurs questions émergent quant à savoir de quelle manière ces structures contribuent à la planification et l'exécution de règles. Rappelons-nous que nous

avons postulé que les différentes régions du CPF se distinguaient les unes des autres par le niveau de traitement en mémoire de travail (modèle « niveaux de traitement-dépendant ») ou par la nature de l'information qu'elles maintiennent (modèle « domaine-spécifique »). Existe-t-il donc au sein des GB des régions spécialisées comme le striatum qui traiteraient l'information selon les niveaux de traitement en mémoire de travail, comme le propose le modèle de Petrides pour le CPF? Ou pourrions-nous plutôt subdiviser les GB en sous-régions tel le striatum selon la nature de l'information traitée en MT, comme le propose le modèle de Goldman-Rakic?

Si, par exemple, le modèle « niveaux de traitement-dépendant » s'appliquait au striatum, ces subdivisions, noyau caudé et putamen, joueraient-elles un rôle à la fois dans la planification et l'exécution de règles? Ces mêmes noyaux seraient-ils impliqués dans des fonctions identiques c'est-à-dire dans la planification et l'exécution de règles non routinières? Rappelons-nous que nous avons postulé au tout début que l'apprentissage de règles, dans un contexte routinier, se faisait par association entre stimuli et reposait donc sur une mise en œuvre d'automatisation tandis que l'apprentissage de règles non routinières exigeait de faire des choix (sélectionner) parmi un ensemble de possibilités, de les comparer entre elles, de maintenir l'information de manière temporaire, de changer de réponse si un d'imprévu se présentait et que, dans ce contexte, différentes régions du CPF latéral étaient impliquées. Si cette ségrégation s'opérait spécifiquement pour le striatum, cela nous indiquerait le rôle à la fois cognitif et moteur de ces structures dans la planification et l'exécution de règles.

Dans ce contexte, Monchi et ses collaborateurs (2001), utilisant l'IRMf chez des sujets normaux, ont réalisé une étude afin de distinguer, au sein du striatum, si le noyau caudé et le putamen pouvaient se différencier quant aux niveaux de traitement en MT. Les résultats suggèrent que non seulement il existe, au sein du striatum, des niveaux de traitement en MT, mais que ce dernier est topographiquement organisé avec le CPF latéral en partageant le même rôle cognitif et moteur. Nous détaillerons cependant dans le chapitre suivant, ce que cette étude a mis en lumière : en plus d'avoir un rôle cognitif et moteur commun, ces structures s'activent dans des contextes différents. À la lumière de ces

résultats, Monchi confirme en quelque sorte l'hypothèse du modèle que suggère Petrides et en propose même une extension pour le striatum.

1.5 Modèle Monchi/Petrides

1.5.1 Tâche de tri de cartes du Wisconsin (WCST) : modèle computationnel

L'aspect intéressant de l'étude de Monchi et de ses collaborateurs (2001) est qu'elle utilise une version informatisée du WCST, ce qui permet son utilisation pendant une session d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Jumelée à cet avantage, la création d'un protocole événementiel a permis d'étudier les patrons d'activation à différents temps de réalisation de la tâche.

En bref, voici en quoi consiste cette épreuve. Au cours de cette tâche, il est demandé au sujet d'associer la carte test à l'une des quatre cartes de référence en accord avec la couleur, la forme ou le nombre, comme l'exemple ici le suggère :

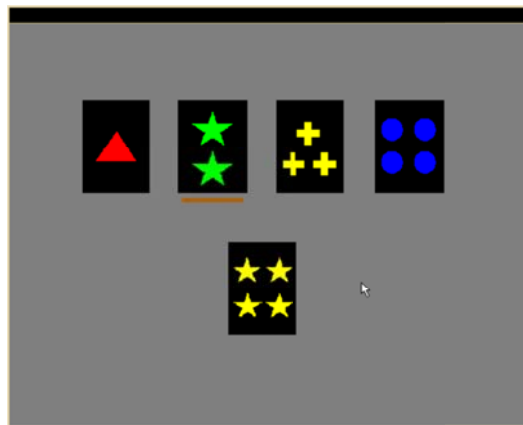


Figure 16 - Épreuve de tri de cartes du Wisconsin version informatisée (Monchi *et al.*, 2001)

Le sujet n'est pas mis au courant de la règle à adopter pour la classification. Après chaque essai, on lui indique, à partir d'un *feedback* positif ou négatif, si sa réponse est correcte (le fond de l'écran devient clair) ou fautive (le fond de l'écran devient sombre). Il doit trouver la règle à adopter en se basant sur cette information. Après un nombre prédéterminé de

classifications positives consécutives, on change la règle sans préavis, et le sujet doit changer de mode de classification (*set-shifting*).

Dans cette version informatisée, l'épreuve contient deux types d'essais. Le premier suit un *feedback* négatif, nécessitant un changement de règle, et le second suit un *feedback* positif, nécessitant de maintenir la règle en cours. Deux périodes temporelles peuvent également être distinguées à l'intérieur de ces deux types d'essais : *feedback* quand le sujet doit utiliser l'information qu'on lui donne afin de maintenir la règle de classification ou bien de la changer, et classification après *feedback*, quand le sujet exécute la réponse basée sur la règle préalablement choisie. Ainsi, quatre phases différentes de la tâche sont définies : réception d'un *feedback* négatif, classification après *feedback* négatif, réception d'un *feedback* positif et classification après *feedback* positif. En se basant sur la simulation d'un modèle computationnel, lequel prédit différents patrons d'activation parmi les diverses boucles cortico-striatales, Monchi *et al.* (2001) ont conçu un protocole événementiel qui permet d'étudier les patrons d'activation pendant ces quatre différentes phases du Wisconsin. L'étude de neuroimagerie fonctionnelle chez 11 sujets sains a démontré l'implication de trois régions différentes du cortex CPF latéral pendant les différentes phases de la performance de la tâche, le CPF dorso-latéral, le CPF ventro-latéral et le CPF postérieur ainsi que deux boucles fronto-striatales.

De façon plus particulière, le CPF dorso-latéral s'est significativement activé pendant la réception de *feedback* qu'il soit négatif ou positif, c'est-à-dire à un moment où l'information actuelle doit être mise en relation avec d'autres événements présents dans la mémoire de travail. Une activation significative d'une boucle cortico-striatale cognitive incluant le CPF ventro-latéral, le noyau caudé et le thalamus médio-dorsal a été observée lors de la phase de réception de la réponse négative et non lors de la phase de réception de la réponse positive. Cela nous indique que cette boucle est impliquée lorsqu'un sujet doit comparer et sélectionner des stimuli en mémoire de travail afin de changer de réponse pour s'adapter à une nouvelle réponse. D'autre part, une augmentation de l'activation du CPF postérieur et du putamen a également été observée pendant la phase de classification après une réponse négative et non lors de la phase d'association après une réponse positive, nous

indiquant que cette boucle serait davantage impliquée lorsqu'un sujet associe la réponse appropriée à une action donnée dans un contexte nouveau.

À la lumière de ces données expérimentales, il apparaît que le CPF latéral et le striatum partagent les mêmes rôles cognitif et moteur. Cette coopération est cependant effective lors d'actions nouvelles et non routinières. À partir de ces résultats, Monchi propose le modèle suivant (fig. 16) : le striatum, de concert avec le CPF latéral, serait topographiquement organisé selon les niveaux de traitement en mémoire de travail, lors de la planification et de l'exécution de règles non routinières, c'est-à-dire dans un contexte de nouveauté.

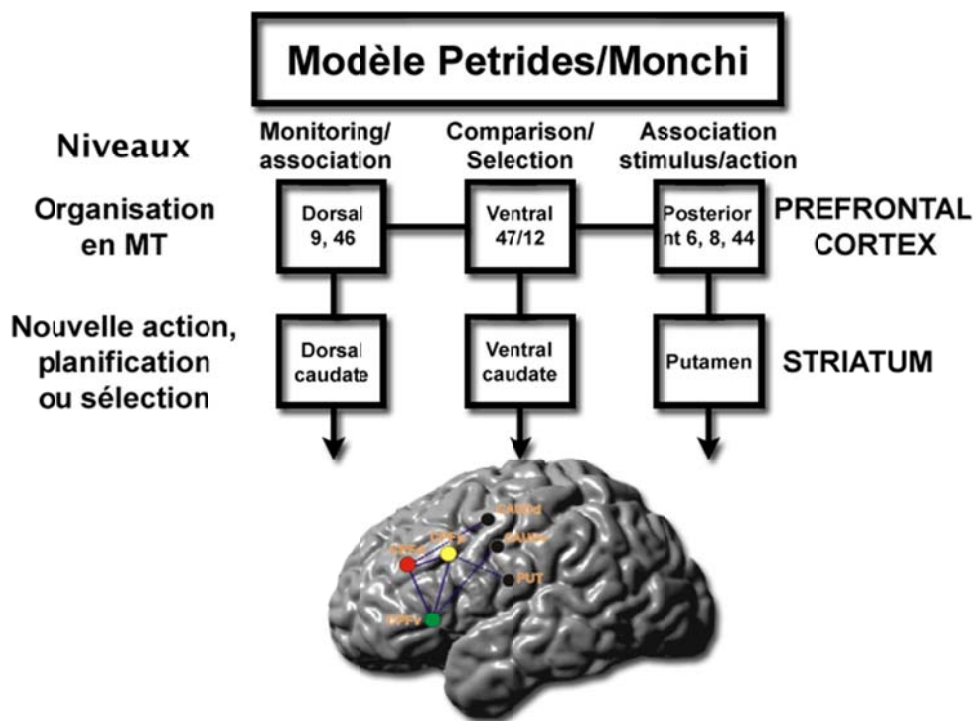


Figure 17 - Modèle de Monchi/Petrides

En marge du rôle joué par ces circuits dans les niveaux de traitement en mémoire de travail, nous avons entrepris d'évaluer la validité de ce modèle « niveaux de traitement - dépendant » en l'implémentant dans le modèle « domaine spécifique » qui, rappelons-le,

suggère que le CPF latéral est organisé selon la nature des stimuli en MT. À cet effet, nous avons repris exactement la tâche de Monchi (2001) et avons modifié la nature des stimuli. C'est ainsi que la version lexicale du Wisconsin, le « Wisconsin-mots » a vu le jour.

1.5.2 Tâche de trie de mot du Wisconsin

Pour notre étude, nous avons développé une tâche lexicale informatisée, le Wisconsin-mots, analogue au WCST. Pour que les deux tâches (WCST / Wisconsin-mots) soient comparables, nous avons établi une correspondance rigoureuse, tant sur le plan quantitatif que qualitatif, au niveau du choix des mots, des règles et des attributs (pour une description détaillée de l'élaboration de la tâche voir l'annexe I).

1.5.3 Conclusion sommaire

Au terme de cette revue sur le rôle des régions préfrontales et du striatum dans la planification et l'exécution de règles, il peut apparaître que notre compréhension reste encore imparfaite. Un schéma général se dégage cependant et semble indiquer que le cortex préfrontal, de pair avec le striatum, serait candidat à l'implémentation d'un système « niveaux de traitement-dépendant » organisé en boucles parallèles fronto-striatales.

Notre première analyse va vérifier cette hypothèse. Il nous apparaît donc primordial de présenter la construction de notre protocole expérimental qui nous permet de dissocier, dans le temps, divers processus cognitifs comme le maintien, la planification et l'exécution de règles. Les techniques de neuroimagerie nous permettent de rendre possible ce genre de protocole basé sur des événements séparés dans le temps. Voici l'explication détaillée de la technique d'imagerie qui sera utilisée pour notre thèse et la description de notre protocole.

1.6 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

1.6.1 Un firmament de zones lumineuses

Aujourd'hui, le cerveau est devenu un objet de science (Changeux, 1983). Dans tous les médias et les revues de vulgarisation scientifique, on peut maintenant voir les images de notre cerveau en train de « penser ». Imaginez! Les détails du cerveau, soit l'équivalent de plusieurs milliards de neurones, peuvent être scrutés, à quelques millimètres près, par des

appareils possédant un champ magnétique 60 000 fois plus puissant que le champ magnétique terrestre. D'un coup, le cerveau s'éclaire tel un continent vu du ciel. Cet engouement doit cependant être ajusté à la réalité des limites que nous impose l'analyse des données issues des techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM). En effet, de l'interprétation judicieuse des images qui nous parviennent, une série de transformations mathématiques, statistiques et informatiques des plus complexes se sont produites. C'est ce que nous allons décrire dans ce chapitre. La première section expose, de manière succincte, les principes physiques liés à la résonance magnétique nucléaire (RMN). La seconde partie traite de son utilisation expérimentale en décrivant le protocole et le modèle utilisé à cette fin. Nous concluons en illustrant les limites et les contraintes qui en découlent.

1.6.2 Un peu d'histoire

Selon Kastler et Vetter (2006), le phénomène de résonance magnétique nucléaire a été exposé pour la première fois en 1946 par deux équipes, celle de Felix Bloch à Stanford et d'Edward M. Purcell à Harvard. Il faut noter ici que le terme nucléaire, heureusement abandonné au plus grand soulagement des participants, n'a pas de rapport direct avec la radioactivité, mais fait plutôt référence à certaines propriétés des atomes composant le corps humain. Entre 1950 et 1970, la RMN est d'abord utilisée par des physiciens, chimistes et biologistes, comme outil d'analyse des structures moléculaires. Par la suite, l'IRM devient une application médicale en majeure partie grâce aux travaux de William Moore et Waldo Hinshaw qui, en 1976, obtiennent les premières images d'anatomie cérébrale. En 1975, Richard Ernst améliore la technique d'imagerie et, très vite, celle-ci s'impose d'emblée en routine clinique et devient notamment une méthode d'imagerie fonctionnelle pour l'étude des fonctions cérébrales. Ces avancées technologiques permettent aujourd'hui de visualiser le substrat neurologique associé à des fonctions cérébrales aussi complexes que les processus exécutifs et le langage. Toutefois, la compréhension des mécanismes qui la régissent constitue un défi de taille, car, plus que tout autre technique, l'IRM nécessite une compréhension *a minima* de certains principes touchant entre autres à la physique.

1.6.3 Principes de l'IRM

Dans une expérience classique d'IRM, un sujet est introduit dans une machine construite autour d'un aimant de grande dimension et de grande intensité (mesuré en Tesla) qui permet de créer un champ magnétique puissant. Les appareils utilisés en recherche clinique vont de 0,5 à 7 Teslas. Ces appareils sont également munis d'une antenne qui enregistre (ou mesure) les émissions de radiofréquences des molécules.

À la base, la résonance magnétique repose sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (Kastler & Vetter, 2006). Elle est fondée sur quatre facteurs principaux : les propriétés magnétiques des noyaux d'hydrogène, l'application d'un champ magnétique intense qui oriente ces noyaux, la perturbation de l'aimantation par émission d'ondes radiofréquences qui permettent de les faire résonner et enfin l'application d'un gradient de champ qui permet d'imager le cerveau. Mais revoyons en bref la description de ces facteurs.

Seuls les atomes à nombre impair de nucléons (les neutrons comme les protons) possèdent des propriétés magnétiques tel le noyau d'hydrogène (H). Outre ses propriétés magnétiques, l'atome d'hydrogène est aussi présent en très grand nombre dans l'eau tissulaire, ce qui en fait un élément clé pour l'imagerie.

Le moment magnétique est une grandeur physique qui caractérise la distribution des charges électriques animées d'un mouvement de rotation sur elles-mêmes (spin). En l'absence d'un champ magnétique externe, les moments magnétiques des noyaux sont répartis aléatoirement et présentent une aimantation nulle. Lorsque les noyaux des atomes d'hydrogène sont soumis à un champ magnétique statique B^0 , les moments magnétiques de ces noyaux vont s'orienter dans la direction de ce dernier en prenant deux orientations.

Cependant, pour qu'il y ait transfert d'énergie à ce système en état d'équilibre, il faut y appliquer un second champ magnétique $B1$, perpendiculaire au premier champ statique B^0 , sous forme d'impulsions saccadées, ce qui aura pour effet de changer l'orientation des noyaux de leur position d'équilibre. En d'autres mots, les noyaux passent d'un état fondamental à un état d'excitation. C'est ce qu'on appelle la résonance. Lorsqu'on interrompt ce champ oscillant $B1$ (appelé temps de relaxation), les noyaux reprennent leur

position d'équilibre provoquant une émission d'énergie (restitution de l'énergie absorbée lors de l'excitation), laquelle est soumise à des constantes de temps qui varient selon le milieu dans lequel les noyaux sont placés.

En effet, théoriquement, les moments magnétiques devraient tous tourner de façon cohérente. Mais tel n'est pas le cas. Le temps de relaxation est une propriété intrinsèque à chaque tissu et varie en fonction de la densité en ions d'hydrogène (Horowitz, 1995). De plus, la force du signal perçu est directement proportionnelle à la quantité de protons présente et varie en fonction du ratio eau/gras des tissus. Par conséquent, les moments magnétiques des noyaux se déphasent selon le tissu dans lequel ils sont situés. Dans le cerveau humain, la matière grise qui contient les corps neuronaux est plus riche en eau comparativement à la matière blanche composée essentiellement d'axones. C'est ce qui permet de distinguer les différentes régions cérébrales puisque la force du signal détecté est un reflet de la nature du tissu.

Le codage spatial du signal IRM fait appel à l'utilisation de gradients linéaires du champ magnétique. Il est obtenu par codage de *la phase* dans une direction du plan et de la *fréquence* dans l'autre direction. Ces gradients sont créés par des bobines nommées « bobines de gradient », installées autour de la tête du participant. Ce système permet la reconstruction des images à une résolution inférieure à 0,5 mm en fonction de l'intensité du champ magnétique utilisé (de 1 à 3 Teslas) et de la durée de l'acquisition.

1.6.4 Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est une technique dérivée de celle de l'IRM. Sa contribution, depuis une vingtaine d'années, a permis de corroborer un ensemble de données qui nous permettent aujourd'hui de mieux comprendre les fonctions de certaines régions cérébrales. En effet, l'IRMf permet la visualisation, sur une image d'IRM, des différentes aires cérébrales activées lors de la réalisation d'une tâche, qu'elle soit de natures motrice, sensorielle, sensitive ou cognitive. Son principe est donc basé sur le fait que différentes tâches stimulent des régions particulières. Nous devons cependant garder à l'esprit que, même si cette méthode explore l'activité cérébrale et

visualise la pensée, elle repose sur une mesure indirecte de cette activité, le BOLD (Blood-Oxygen-level dependence) c'est-à-dire les changements hémodynamiques cérébraux, dont les mécanismes physiologiques sont pour le moment encore mal connus.

1.6.5 Contraste Bold

Le contraste BOLD (Blood-Oxygen-Level dependence) utilise les paramètres suivants : le débit sanguin cérébral régional (DSCR) et le niveau d'oxygénation cérébrale régionale (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990). Il repose sur les propriétés magnétiques des différents états d'oxygénation de l'hémoglobine contenue dans le sang. Lorsque l'activité des neurones augmente, ces derniers consomment davantage d'oxygène en diminuant, par conséquent, la concentration locale. Pour compenser ce phénomène, les artérioles se dilatent et permettent une augmentation rapide du débit sanguin qui s'accompagne d'une accumulation d'hémoglobine oxygénée (oxyhémoglobine) dans les capillaires veineux de l'aire activée. C'est ce qu'on appelle la réponse hémodynamique, qui survient après un délai de quelques secondes.

On observe donc au tout début une diminution de la quantité d'oxygène (initial dip) car les neurones, n'ayant pas de réserves énergétiques, consomment l'oxygène disponible localement, puis une forte augmentation de sang frais oxygéné (DSCR), beaucoup plus grande que ce que les neurones peuvent consommer (Fig. 17). Par conséquent, et de manière surprenante, dans les régions activées, on observe une diminution de la concentration de désoxyhémoglobine. Cette dernière, possédant des propriétés paramagnétiques, produira l'augmentation du signal IRM pendant les périodes d'activation..

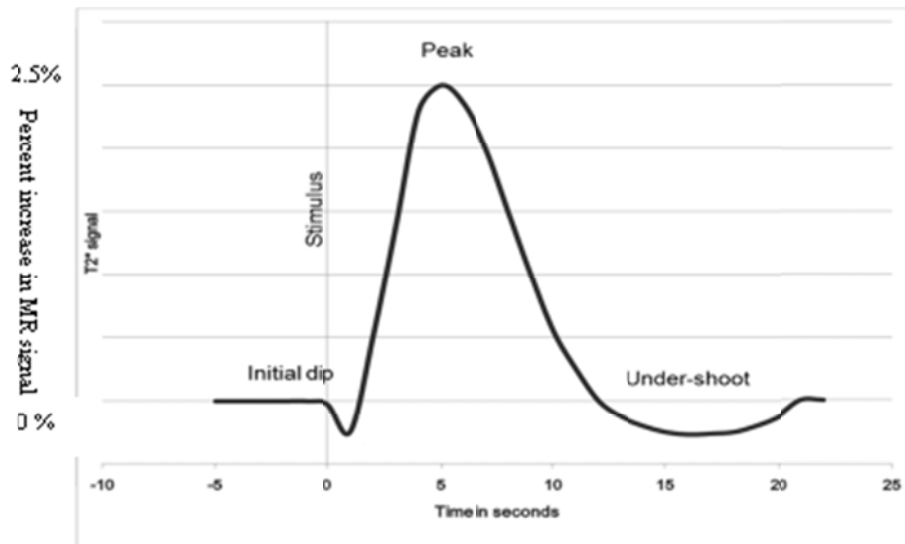


Figure 18 - Réponse BOLD enregistrée après une stimulation à 3 secondes.

Nous devons pourtant garder à l'esprit que le sang n'occupe que 6 % de la matière grise. Les modifications hémodynamiques associées à l'activation neuronale sont donc faibles, et, par conséquent, les changements d'intensité du signal RMN dans les régions activées sont peu élevés (1 % à 5 % pour un champ magnétique de 1,5 Tesla). Cela va par conséquent nécessiter une multiplication de mesures à effectuer comme l'acquisition d'un très grand nombre d'images. De plus, la résolution temporelle de cette technique n'est pas optimale puisque la réponse hémodynamique liée à une activité neuronale se prolonge sur près de 12 secondes, et son maximum est atteint environ 4 à 6 secondes après la réponse neuronale réelle. Puisque la réponse hémodynamique suit à peu près une relation linéaire dans le temps, il est possible de mesurer la contribution de chacun des événements neuronaux séparément. On peut donc traiter le signal de la somme de chacun des événements. Soulignons enfin que cette technique possède une bonne résolution spatiale de l'ordre du millimètre.

1.6.6 Protocole expérimental

La réalisation d'un examen en IRMf est basée sur la comparaison d'images acquises au cours de conditions expérimentales différentes telles une période de repos (ou de

contrôle) et une période durant laquelle le sujet réalise une tâche. Par la suite, le traitement des données consiste à établir une corrélation entre les images acquises pendant ces différentes conditions (repos/activation) et la réponse hémodynamique obtenue. Il ne s'agit pas ici d'une simple soustraction des activations obtenues dans une condition par rapport à l'autre, mais d'un traitement statistique réalisé par un logiciel spécifique. Les résultats sont ensuite présentés sous forme de cartes statistiques qui seront superposées à une image anatomique réalisée au préalable.

Les acquisitions réalisées en IRMf nécessitent un soin particulier à chaque étape, que ce soit dans le choix des stimuli présentés, des conditions expérimentales proposées, du type de protocole retenu, et ce, jusqu'à l'acquisition des images. C'est un travail préparatoire essentiel, dont le choix dépend entièrement de l'hypothèse que l'on pose au départ, c'est-à-dire des variables dépendantes (VD) et des variables indépendantes (VI) à l'étude. Selon la question posée, plusieurs paradigmes ou protocoles peuvent en effet être mis en place afin de présenter les différentes conditions. Encore une fois, le meilleur protocole à utiliser est celui qui répondra le mieux à la question de recherche. Et ce choix est souvent basé sur l'expérience plutôt que sur la théorie.

1.6.7 Protocole en blocs

La façon la plus simple d'évaluer l'effet d'une variable indépendante sur une variable dépendante est de comparer une condition expérimentale (dans laquelle la VI est présente) à une condition contrôle (dans laquelle elle est absente ou à un niveau moindre). C'est le protocole dit « en blocs ». Le protocole en blocs pourrait ressembler à ceci :

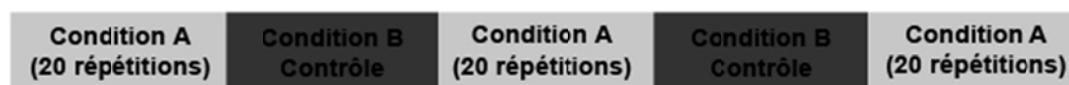


Figure 19 - Schématisation du paradigme en blocs. Condition A (VI), condition B (condition contrôle)

Ce protocole repose ici sur des périodes de conditions expérimentales bien définies et séparées dans le temps, où il y a présentation d'une seule condition à la fois. Ces conditions sont alternées et sont présentées selon de longues plages temporelles où le même processus

est répété plusieurs fois. Toute analyse d'un paradigme en blocs, qu'elle fasse appel à l'IRMf ou pas, consiste à comparer les images ou les réponses enregistrées dans l'une et l'autre des conditions et à observer ainsi les différences dans chacun des cas.

L'avantage du paradigme en blocs est de détecter, de manière assez puissante, des activations significatives puisqu'il utilise de longs intervalles de blocs donnant ainsi une amplitude maximale du BOLD. Par contre, il a le désavantage de pouvoir induire plus facilement des stratégies cognitives différentes ou un phénomène d'habituation. En conclusion, lors de la réalisation d'un protocole en blocs, les aspects suivants sont à considérer : l'effet de la longueur du bloc sur la tâche, l'effet de fatigue de pratique et l'effet sur l'attention.

1.6.8 Protocole en événements ou événementiels

L'idée de base qui soutient ce protocole est la détection de la réponse hémodynamique à de brefs stimuli qui sont centrés sur le moment de l'événement en question (voir fig. 18). En fait, il s'agit de blocs beaucoup plus courts. De plus, l'intervalle de temps entre deux conditions ou événements pouvant être présenté aléatoirement, ceci permet de d'estimer les réponses hémodynamiques qu'ils génèrent. En ce sens, ce protocole permet une analyse temporelle plus détaillée que le protocole en blocs.



Figure 20 - Schématisation du paradigme événementiel de notre étude.

L'analyse de ce genre de paradigme consiste à associer les réponses hémodynamiques obtenues dans le temps par rapport aux différents moments de présentation des conditions pour ainsi obtenir une réponse moyenne correspondant à chacune des conditions.

Les avantages liés à l'utilisation de ce paradigme, comparativement à celui en blocs, sont nombreux. Tout d'abord, du fait que les événements sont rapprochés dans le temps, cela permet de prévenir les phénomènes d'habituation et de fatigue ainsi que la

fluctuation de l'attention. De plus, puisque les événements peuvent être présentés aléatoirement, cela permet de diminuer le phénomène d'anticipation en réduisant la probabilité de pouvoir prédire l'ordre de présentation des stimuli. Enfin, l'analyse de chaque événement en fonction de la performance du sujet nous permet de dissocier soit les bonnes réponses, soit les erreurs selon la question à l'étude.

1.6.9 Protocole mixte

Le protocole mixte combine à la fois les éléments du bloc et ceux de l'événementiel. Dans un paradigme mixte, les stimuli sont présentés à l'intérieur de blocs, eux-mêmes constitués d'une multitude de types d'événements (ou conditions) présentés aléatoirement. La différence la plus importante entre ce protocole et tous les autres présentés jusqu'ici est qu'il permet l'analyse des variables indépendantes (VI) changeant à l'intérieur d'échelles de temps différentes. Par exemple, le protocole en blocs, qui peut s'étaler entre 20 et 30 secondes, est associé à des changements soutenus à l'intérieur de chaque bloc. Un des avantages lié à ce genre de protocole est la possibilité de séparer, au sein d'un même bloc, les erreurs et les bonnes réponses commises par le sujet.

1.6.10 Analyse et prétraitement

L'analyse et le traitement des données étant décrits en détail dans chaque article, il nous apparaît opportun de renvoyer ici le lecteur aux dits articles (chap. 3, 4 et 5).

1.6.11 Limites et contraintes de l'IRMf

Tout d'abord les contraintes imposées au sujet sont multiples. Il ne doit pas porter de métal (couronnes, broches, éclats métalliques, stérilet, pacemaker). Il doit être allongé et garder une position complètement immobile, surtout au niveau de la tête. Puisque le bruit émanant de ce système est très puissant, il doit porter des bouchons et un casque. L'espace étant très réduit dans ce tunnel, les claustrophobes doivent s'abstenir. Habituellement, il y fait très froid. Toutes ces contraintes et harnachement peuvent provoquer un certain stress pendant l'examen et fausser quelque peu les résultats, car, ne l'oublions pas, le signal BOLD n'est qu'une mesure indirecte de l'activité neuronale. Par conséquent, ce signal est

susceptible d'être influencé par des facteurs physiologiques comme la fatigue, le stress, la faim, l'augmentation du rythme cardiaque.

Ensuite, il convient de s'interroger sur la clientèle qui passe dans ce tunnel étroit. Comme les critères de sélection sont souvent assez précis, elle ne représente pas toujours la population en général, à part les droitiers de ce monde et les étudiants en médecine ou en psychologie! En font foi les listes de recrutement qui sont souvent envoyées *intra-muros*.

D'un point de vue technique, la résolution temporelle de l'IRMf, qui est de l'ordre de 3 secondes, est bien en deçà de l'activité neuronale réelle, qui se compte en millisecondes. Par conséquent, l'interprétation des résultats doit se faire avec une certaine humilité.

1.7 Et le langage dans tout cela?

« *There is no reason to believe that the basic operations of the human brain differ for motor control and language.* » (Lieberman, 2001, p. 33)

1.7.1 Langage et cerveau

Bien que l'objectif principal de notre recherche est de distinguer, au sein des circuits fronto-striataux, les processus cognitif et moteur qui les sous-tendent, notre protocole expérimental nous permet également d'analyser les circuits neuronaux engagés dans certains processus langagiers. Bien entendu, les connaissances relatives à l'organisation du cerveau pour le langage ont largement évolué au cours des dernières décennies. Plusieurs aspects restent cependant encore à explorer. Par exemple, les connaissances sur l'organisation cérébrale des différentes composantes du langage telles la sémantique et la phonologie, ainsi que l'identification des systèmes neuronaux leur étant associé posent un grand défi, entre autres, parce qu'il n'existe pas de modèle animal.

De plus, les recherches portant sur les troubles du langage consécutifs à des lésions frontales procurent des indices quant à la participation de ces régions dans les fonctions langagières mais avec certaines limites. Par exemple, on remarque que les lésions

responsables de l'aphasie de Broca sont situées dans des régions différentes d'un individu à l'autre (Hedge, 1994). De même, le dysfonctionnement d'un sous système peut interférer avec plusieurs composantes cognitives et venir biaiser l'interprétation des résultats et ainsi conclure à une fausse localisation cérébrale des composantes langagières (Binder & Price, 2001).

L'utilisation de techniques de plus en plus sophistiquées, telle l'IRMf et la stimulation intra-cérébrale améliorent toutefois la compréhension du fonctionnement cérébral qui sous tend le traitement langagier. Les neurosciences cognitives, utilisant ces nouvelles technologies, ont permis l'élaboration de plusieurs modèles théoriques dans le but de raffiner la compréhension de processus comme la sémantique et la phonologie.

Notre tâche consistant à la lecture de mots isolés, nous nous limitons à présenter un modèle rescent utilisé pour décrire le traitement des mots écrits. Ce modèle postule qu'au tout début de la lecture d'un mot, le cerveau extrait progressivement le contenu en graphèmes, puis en syllabes, et enfin en morphèmes. En d'autres mots, le cerveau procède à une analyse perceptuelle de la configuration visuelle des mots. Entre en scène alors deux grandes voies parallèles de traitement : une voie indirecte appelée « voie phonologique » qui convertit la chaîne de lettres en sons du langage, et une voie directe , la « voie lexicale » qui permet d'accéder à un dictionnaire mental ou est emmagasiné leur sens (Dehaene, 2007).

Les études d'imagerie fonctionnelle des dernières années chez des sujets adultes sains ont permis de décrire les réseaux cérébraux impliqués dans les deux voies de traitement du langage lors de la lecture de mots. Tandis que la voie sémantique est assez bien connue, celle phonologie est beaucoup moins claire. C'est pourquoi, en l'occurrence, le modèle de Devlin (2008) que nous présentons fait plutôt référence à une voie non-sémantique. Cette dernière impliquerait les gyros angulaire et supramarginal (aires 39 et 40 de Brodmann), le gyrus fusiforme (aire 37 de Brodmann) et les régions operculaire et triangulaire du gyrus frontal inférieur gauche (aire 44 et 45 de Brodmann) (Joseph t. Devlin, 2008). Le réseau sémantique quant à lui serait constitué par le sillon temporal moyen et inférieur (aires 21, 20 et 37) et les régions triangulaire et orbitaire du gyrus frontal

inférieur (aires 45 et 47 de Brodmann) (Catani, Jones, Donato, & Ffytche, 2003; J. T. Devlin & Price, 2007) (voir Fig 21).

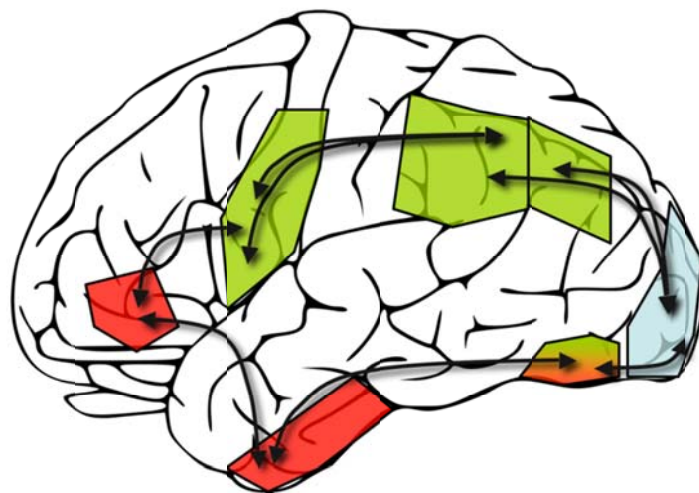


Figure 21 - Modèle neurocognitif de la lecture. (Adapté de Devlin, 2008). Les composantes du traitement sémantique sont indiquées en rouge (aires 47, 45, 21, 20 et 37 de Brodmann) tandis que les composantes non-sémantiques sont indiquées en vert (aires 45, 44, 39, 40 et 37 de Brodmann). L'aire occipitale en bleu représente l'entrée visuelle.

À l'issue de ces réseaux de lecture en deux voies de traitement, nous retiendrons ce modèle en le modulant sur un point. Il existe des études démontrant que certaines de ces régions ne seraient pas exclusives au langage mais à bien d'autres domaines. C'est le cas de l'aire de Broca qui ne se limiterait pas à une fonction de production du langage (Fadiga, Craighero, & D'Ausilio, 2009; Lieberman, 2002). Il en serait de même pour les aires frontales orbitaire et triangulaire (Petrides, 2005).

En conclusion, on peut retenir que si les réseaux du traitement phonologique et sémantique peuvent être distingués aisément au niveau des aires postérieures, la dissociation au niveau des régions antérieures frontales est moins franche. Le rôle spécifique de ces régions frontales sera étayé dans les articles qui suivent.

1.7.2 Ganglions de la base et langage

Avant de présenter les résultats de notre recherche quant à l'implication des ganglions de la base dans le langage, citons brièvement quelques recherches en IRMf et en TEP qui appuient la participation du striatum dans des tâches de langage.

À ce sujet, les recherches sur le bilinguisme offrent une occasion intéressante d'observer le rôle que joue le striatum dans ce contexte, car lorsqu'un sujet bilingue doit changer de langue, ce processus peut s'apparenter à un changement de règles (*set-shifting*). C'est ainsi que certains auteurs (Klein et al., 2006; Klein, Zatorre, Milner, Meyer, & Evans, 1994) ont démontré que, lorsque les sujets bilingues effectuaient ces tâches, ils affichaient une activation plus importante du putamen gauche lors de la production d'une langue seconde que lors de celle de leur langue maternelle. Les auteurs ont attribué ces résultats au fait que le putamen gauche serait recruté dans le but d'exercer une meilleure coordination motrice. Dans une autre étude de Price et ses collaborateurs (1999), une activation significative du putamen s'observe quand un sujet parle une langue seconde, tandis que le noyau caudé s'active quand un sujet bilingue passe d'une langue à l'autre, de même que durant des tâches sémantiques. Ce que nous suggèrent ces études, c'est que le striatum joue un rôle à la fois cognitif et moteur et qu'il s'active dans des contextes de changement de règles, de niveaux de traitement et de nouveauté.

En appui à ce qui vient d'être présenté, deux récentes études en IRMf ont démontré une augmentation d'activité significative des noyaux caudés dans des tâches où l'on comparait une condition de décision lexicale complexe (utilisant des mots rares ou possédant moins d'imagibilité) à une condition de décision lexicale simple (utilisant des mots communs ou possédant une plus grande imagibilité) (Ansaldi, Monchi, Roy, & Doyon, 2005). Moro *et al* (2001) dans une étude de TEP ont mis en évidence le rôle des noyaux caudés lors de processus syntaxiques qui mettent en jeu des règles d'application. Enfin, l'étude de Tettamanti *et al* (2005) montre que la rapidité des mouvements reliés au traitement phonologique est en relation avec le putamen gauche, tandis que la finesse d'exécution de ce même processus active le noyau caudé gauche.

D'autres recherches, utilisant des tâches de langage, ont également mis en évidence

le rôle des GB dans les processus linguistiques tout autant que dans la production de ces derniers (Moro et al., 2001; Price et al., 1999; Tettamanti et al., 2005), ce qui nous laisse à penser, encore une fois, que les GB jouent un rôle à la fois cognitif et moteur. Par ailleurs, Tettamanti *et al.* (2005) ont réussi à mettre en évidence que le système dopaminergique striatal jouait un rôle essentiel dans les traitements phonologique et syntaxique.

Finalement, non seulement ces études nous indiquent un rôle des GB dans le langage, mais plusieurs modèles de production et de compréhension du langage ont vu le jour grâce à l'étude de pathologies neurodégénératives. Afin de résumer ces connaissances, nous présentons, au chapitre suivant, un article de revue intitulé « les boucles cortico-striatales et le langage », qui sera soumis à la Revue de Neuropsychologie de langue française. Nous allons voir que ces modèles constituent un élément de plausibilité de la notion de boucles parallèles fronto-striatales. Pour des raisons de redondance, la description anatomique et physiologique des GB, dans cet article, a été temporairement retirée.

CHAPITRE 2 : BOUCLES CORTICO-STRIATALES ET LANGAGE

(sera soumis dans la revue de neuropsychologie de langue française)

France Simard M. Sc. ¹, Oury Monchi, Ph. D. ¹ et Laura Monetta, Ph. D. ^{2,3},

1. Centre de recherche Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
2. Département de réadaptation, Université Laval
3. Centre de recherche Robert Giffard, Université Laval

Résumé

Les connaissances traditionnelles concernant la contribution des aires cérébrales au traitement du langage ont longtemps confiné les régions néocorticales et de façon plus prépondérante les aires de Broca et Wernicke à cette fonction cognitive. Pourtant, plusieurs travaux dans le domaine de la neurophysiologie et de la neuropsychologie suggèrent que non seulement les régions corticales participent au langage, mais également les régions sous-corticales. Cet article a pour but de résumer les connaissances actuelles concernant la contribution des ganglions de la base (GB) au traitement du langage, et de comprendre les liens cortico sous-corticaux lors de ce processus. Ces connaissances vont mettre en évidence que, si l'acte langagier implique différentes régions corticales et sous-corticales, ces dernières, ne sont pas spécifiques au langage, mais aux processus exécutifs nécessaires à la réalisation des fonctions langagières.

MOTS-CLÉS : ganglions de la base, langage, mémoire procédurale...

Les troubles du langage consécutifs à des lésions cérébrales chez l'adulte ont été étudiés depuis longtemps. Les observations de ces dernières décennies, se fondant sur l'observation de différentes populations ayant subi une lésion cérébrale corticale, ont permis de mieux comprendre le rôle des différentes aires corticales du cerveau impliquées dans les fonctions langagières (telles la phonologie, la sémantique, la morphosyntaxe et la pragmatique). Déjà en 1906, Marie propose que non seulement les circuits neuronaux sous-corticaux ont un rôle dans le traitement langagier, mais qu'il existe également un lien entre les patients souffrant de lésions sous-corticales et certains troubles langagiers. Depuis, plusieurs études chez des patients souffrant de lésions sous-corticales focales (notamment au niveau du thalamus ou de la capsule interne) ainsi que chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et de celle d'Huntington (avec des lésions au niveau des GB) se sont penchées sur la question. Ces études ont permis de mieux comprendre les troubles du langage associés à des lésions sous-corticales. Elles ont également fait jaillir le développement de plusieurs modèles théoriques portant sur le rôle des structures sous-corticales dans le processus du langage. Cet article se veut une mise à jour, non exhaustive, de la revue de littérature concernant la contribution des structures sous-corticales au langage.

I. Structures sous-corticales et boucles fronto-striatales

Lorsque nous parlons des « structures sous-corticales » nous faisons généralement référence aux régions du cerveau localisées anatomiquement en dessous du cortex cérébral et dont l'origine est de nature télencéphalique, tels les ganglions de la base, l'hippocampe et le complexe amygdalien. Dans le présent article, nous nous limiterons à l'étude de la contribution des ganglions de la base dans le traitement langagier.

En résumé, nous avons exploré, dans les chapitres antérieurs, la notion de boucles parallèles fronto-striatales qui prédit l'existence d'un certain nombre de processus exécutifs et de programmations motrices associées aux ganglions de la base. Dès lors, plusieurs questions émergent quant à savoir de quelle manière ces structures contribuent au processus langagier. Est-ce que ces mêmes boucles, passant à travers le noyau caudé, sont celles qui jouent un rôle dans le processus langagier? Et si tel est le cas, quel rôle spécifique pourrions-nous leur attribuer? La boucle putaminale, assignée au circuit moteur, peut-elle influencer la programmation motrice de la parole? Dans cette section, nous tenterons de répondre à ces questions à la lumière de différents modèles qui démontrent une implication réelle des ganglions de la base dans le processus langagier.

II. Modèles décrivant le rôle des structures sous-corticales dans le langage

La présence des déficits langagiers chez des patients atteints de maladies neuro-dégénératives qui touchent les ganglions de la base (telles la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson) ainsi que de lésions cérébrales sous-corticales (infarctus thalamique ou lésions de la capsule interne) fournissent des arguments de taille à la compréhension du rôle que jouent les boucles fronto-striatales dans le langage. L'exploration de ces pathologies neurodégénératives est intéressante dans la mesure où elle fournit la démonstration de la façon dont les dysfonctionnements des GBGB perturbent le langage. Ces approches ont également permis la création de plusieurs modèles de production et de compréhension du langage en lien avec les GB, et constituent un élément de plausibilité de la notion de boucles parallèles fronto-striatales.

En premier lieu, nous ferons un court exposé du premier modèle de Crosson, développé dans les années 1980 et qui est le premier grand modèle

de compréhension du rôle des régions sous-corticales dans le langage. En second lieu, nous enchaînerons avec une brève description du modèle « déclaratif/procédural » d'Ullman (Ullman, 2001b; Ullman, 2001a) qui a une portée majeure de par sa simplicité. Finalement, nous terminerons ce chapitre avec le modèle neurobiologique de Lieberman (Lieberman, 2000) lequel viendra apporter, à la description de modèles plus cognitifs déjà cités, un caractère biologique incontestable.

a. Modèle de Crosson (1985)

Le cadre de référence du modèle de Crosson (Crosson, 1985) s'appuie sur trois prémisses de base. La première d'entre elles stipule que les systèmes moteurs et sensoriels sont différenciés dans le cerveau humain; la deuxième rappelle que l'expression du langage est assujettie à des contraintes interne et externe; finalement, la troisième prémisse suggère que les systèmes moteur et sensoriel interagissent de façon complexe lors de la production du langage. Dans ce modèle, la production du langage est vue comme un processus dynamique impliquant non seulement le thalamus et le cortex cérébral, mais encore, de manière plus subtile les GB. Voyons maintenant de quelle manière Crosson tente d'expliquer le rôle de chacune de ces structures dans le traitement du langage.

Rôle du cortex cérébral: La formulation du langage, c'est-à-dire la conceptualisation, l'accès lexical et les processus syntaxiques, seraient réalisés dans les aires antérieures (gyrus frontal inférieur, operculum et insula). Ces aires y seraient très associées, mais différenciées de l'aire de la programmation motrice. Le décodage de la grammaire complexe serait également associé aux aires antérieures. Pour sa part, le décodage phonologique et sémantique serait réalisé par le cortex temporo-pariétal tandis que le contrôle phonologique s'exercerait au moyen du faisceau arqué, qui relie directement l'aire de Wernicke à l'aire de Broca.

Rôle du thalamus : À part les connexions directes reliant les aires antérieures et postérieures du langage, il existe d'autres voies qui passent par le thalamus et les GB et qui ont une fonction inhibitrice sur le langage. Pour résumer ce rôle, les boucles cortico-thalamo-corticales assurent les mécanismes de vérification de l'acuité sémantique entre l'aire temporo-pariétale et les aires antérieures. En d'autres mots, pour permettre une surveillance sémantique pré-verbale, l'information sémantique doit se rendre à partir des aires antérieures, où le langage est formulé, aux aires temporales qui décodent le langage et assurent un suivi en mémoire de travail. Les recherches neurophysiologiques de Crosson ont démontré que la voie de la transmission de l'information sémantique passerait des aires antérieures vers le thalamus ventral, du thalamus ventral vers le pulvinar pour enfin atteindre le cortex temporo-pariétal (voir fig. 1). De plus, cette voie est bidirectionnelle et permet l'ajustement sémantique de la production verbale afin de tester l'adéquation des réponses motrices linguistiques avant leur émission (Crosson, 1985).

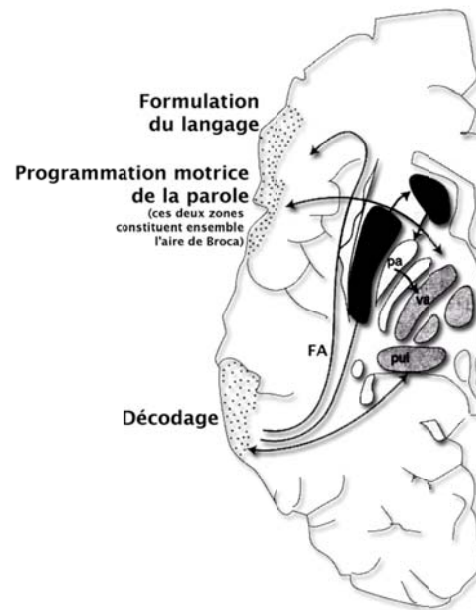


Figure 1 Modèle de Crosson. FA : faisceau arqué, PUL : pulvinar, VA : noyau ventral antérieur du thalamus, PA : pallidum.

b. Le modèle d'Ullman

Quelques années plus tard, Ullman (Ullman, 2001a) a proposé un modèle où le rôle des structures sous-corticales lors des processus langagiers est mis de l'avant, soit le modèle « déclaratif-procédural de la grammaire et du lexique ». D'après ce modèle, le langage dépend principalement de deux systèmes ou capacités mentales : le lexique mental et la grammaire mentale (Chomsky, 1965; Pinker, 1994). La distinction entre ces deux capacités mentales postule une double dissociation : le système de mémoire déclarative et le système de mémoire procédurale. De façon plus spécifique, Ullman (2001a) fait référence, d'une part, au système de mémoire déclarative, enraciné dans les structures du lobe temporal et spécialisé dans les processus associatifs, auquel le lexique mental est relié. En des mots plus simples, le

système cérébral, sous-tendant la mémoire déclarative, sous-tend également le lexique mental. Il serait une réserve de mots, un entrepôt de l'information stockée et, plus largement, des connaissances de l'individu sur le monde, les objets, les concepts. Ce système ne soutient pas uniquement l'apprentissage et l'utilisation consciente des faits et des événements, mais soutient aussi les sons et le sens des mots appris par un individu. Ce lexique mental serait présent dans le lobe temporal médian gauche, l'hippocampe et les structures qui lui sont liées.

D'autre part, Ullman fait référence à un système de mémoire procédurale. Ce système serait enraciné dans des circuits liant le lobe frontal et les GB en plus de certaines parties du cortex pariétal, temporal supérieur et du cervelet. Il serait responsable des processus spécialisés dans l'apprentissage de compétences impliquant des séquences et la manipulation de nouvelles procédures basées sur des règles, concernant le langage. Il offrirait également le soutien des apprentissages implicites (non conscients) des habiletés cognitives et motrices ainsi que des règles grammaticales, sur le plan de la morphologie et de la syntaxe en particulier. Cette composante procédurale du modèle « déclaratif/procédural » d'Ullman s'appuie sur le fait que les circuits fronto-striataux qui se projettent vers certaines régions frontales permettraient le traitement de cette grammaire mentale. Il faut noter ici que ces circuits ne sont pas spécifiques au domaine linguistique. En d'autres mots, ce système serait sous-jacent autant à des processus linguistiques (processus grammaticaux) que non linguistiques (apprentissage des séquences motrices) et contiendrait par contre des circuits parallèles spécifiques à chaque domaine.

Selon Ullman, la présence simultanée des certains déficits moteurs et langagiers prônent en faveur d'un lien possible entre la grammaire et ce système fronto-striatal. C'est, par exemple, le cas des aphasies antérieures (non fluentes) associées aux déficits de grammaire mais aussi à des déficits

dans l'expression des habiletés motrices (Goodglass & Wingfield, 1993). D'autres recherches dans le domaine des dégénérescences cortico-striatales, comme la maladie de Parkinson, ont également démontré que les patients atteints des déficits dans l'utilisation de la grammaire (Lieberman, *et al.*, 1992) et des troubles liés à l'apprentissage de nouvelles habiletés cognitives ainsi que la manière de contrôler celles déjà acquises (Dubois, Boller, Pillon, & Agid, 1991). Récemment, Ullman (2006) a proposé la possibilité que l'aire de Broca soit partie intégrante d'une boucle thalamo-fronto-striatale sous-tendant les processus grammaticaux. L'auteur part de l'idée que les GB semblent jouer un rôle dans l'acquisition (ou l'apprentissage) de la grammaire et d'autres connaissances procédurales dont l'utilisation dépend largement de l'aire de Broca. Cela expliquerait l'établissement d'une connexion entre ces deux aires. De plus, plusieurs recherches ont démontré que ces deux structures (GB et aire de Broca) sont sous-jacentes à un grand nombre de fonctions communes, tels l'accès lexical, la grammaire, la syntaxe, la morphologie et même la phonologie (voir entre autres Crosson, *et al.*, 2003; Ullman, 2004).

c. Le modèle de Lieberman

Le modèle de Lieberman s'appuie sur le postulat suivant : le langage et les mouvements complexes ont des origines communes sous-corticales. De manière plus précise, il propose que les circuits fronto-striataux, qui relient les GB au cortex préfrontal, sont impliqués dans la régulation de la production du langage et dans la compréhension des phrases (Caplan & Waters, 1999; Friederici & Kotz, 2003a; Friederici, Kotz, Werheid, Hein, & von Cramon, 2003b; Grossman, *et al.*, 2003; Grossman, *et al.*, 2001; Grossman, *et al.*, 2000; Grossman, Lee, Morris, Stern, & Hurtig, 2002). Plusieurs études appuient le rôle de ces circuits dans ces deux processus langagiers, notamment celles provenant d'études de patients atteints de la

maladie de Parkinson, chez qui la diminution dopaminergique affecte le fonctionnement de ces mêmes circuits (Marsden & Obeso, 1994). Parmi les déficits langagiers observés chez les parkinsoniens, on note une certaine difficulté dans la compréhension de phrases très longues ou de phrases qui ont une syntaxe complexe (Lieberman, 2000, 2002). Afin d'expliquer ces déficits, Lieberman propose différentes hypothèses qui prennent leur source à l'intérieur d'un modèle qu'il nomme « le système fonctionnel du langage » (FLS).

D'un point de vue anatomique, le FLS consiste en des circuits neuronaux qui établissent des connexions entre des populations de neurones situées dans les régions cortical et sous-cortical (GB) incluant les aires traditionnelles du langage telles de Broca et de Wernicke. D'un point de vue fonctionnel, le rôle des GB dans ce système serait de réguler des apprentissages impliquant des séquences. La notion de séquences peut se définir comme un ensemble d'actes moteurs ou cognitifs distincts et ordonnés dans le temps nous permettant d'atteindre un but. Ces apprentissages peuvent relever d'activités aussi diverses que bouger un doigt, parler, résoudre un problème ou comprendre les différents sens véhiculés par la syntaxe (Cunnington, Iansek, Bradshaw, & Phillips, 1995; Lieberman, Friedman, & Feldman, 1990; Pickett, Kuniholm, Protopapas, Friedman, & Lieberman, 1998).

Lieberman émet donc l'idée que les séquences, omniprésentes à la fois dans les activités motrices et les opérations cognitives, sont des processus cérébraux dont on trouve les bases neuroanatomiques dans les circuits fronto-striataux. Comme nous l'avons déjà mentionné, les circuits des GB se projettent sur différentes aires du cortex, formant des boucles fronto-striatales. Plusieurs études appuient le rôle de ces circuits dans la régulation de séquences lors de processus langagiers et cognitifs.

Par exemple, dans le domaine de la neurophysiologie, des études chez des rats ayant subi des lésions du striatum ont démontré qu'ils ne sont plus capables de reproduire une séquence de gestes liée au toilettage, ce que Lieberman appelle *the syntax of grooming*. Fait particulier à retenir, ce n'est pas le geste en lui-même (l'action) qu'ils ne peuvent plus reproduire, mais plutôt la séquence appropriée des gestes à exécuter. En d'autres mots, cette syntaxe du toilettage serait régulée par les GB, et des lésions ailleurs que dans ces structures, par exemple dans la région du cortex préfrontal ou du cortex prémoteur, n'affectent pas ces séquences d'action.

Des travaux dans le domaine de la neuropsychologie chez l'homme viennent appuyer le fait que les structures sous-corticales sont des composantes essentielles du système fonctionnel du langage (FLS). Stuss et Benson (1986) ont montré que des lésions du cortex n'empêchent pas la récupération du langage, tandis que celles affectant les circuits sous-corticaux résultent en des déficits permanents du langage. Selon ces auteurs, des lésions sous-corticales, laissant l'aire de Broca intacte, conduisent à des déficits de production du langage. En effet, Alexander *et al.* (1987) ont étudié 19 cas de patients souffrant d'aphasie sous-corticale. Ils ont mis en relation que plus les lésions des régions sous-corticales sont sévères, plus les patients présentent des déficits graves. Chez ces mêmes patients, D'esposito et Alexander (1995) concluent aux résultats suivants : une lésion purement corticale, aussi volumineuse soit-elle, qui produit l'aphasie de Broca ou celle de Wernicke n'a jamais été démontrée. Ces affirmations restent cependant à vérifier aujourd'hui.

Par ailleurs, revenons à la maladie de Parkinson, qui offre un cadre conceptuel intéressant, puisque cette pathologie est liée, au début de son apparition, à des lésions sous-corticales épargnant les structures corticales. Il est intéressant de constater que les premiers déficits manifestés, chez ces sujets, sont d'ordres moteur et cognitif comme par exemple une certaine

difficulté dans la compréhension de phrases très longues ou de phrases à la syntaxe complexe. Selon Lieberman, trois mécanismes cognitifs pourraient être à la base de ces déficits observés :

- 1) incapacité à séquencer et à changer de règles ou d'attitudes.

Comme on le sait, les GB jouent un rôle fondamental dans la production des mouvements séquentiels, que ce soit pour améliorer l'exécution automatique d'une séquence de mouvement ou pour répondre à une circonstance inhabituelle ou nouvelle en réorganisant le contrôle cortical des mouvements (Marsden & Obeso, 1994). Selon Lieberman (2000), les circuits fronto-striataux associés aux processus exécutifs ne sont pas radicalement différents de ceux impliqués dans le contrôle moteur. Par conséquent, cela suggère qu'une diminution de la contribution des GB pourrait conduire à une rigidité dans l'application des processus exécutifs et moteurs.

- 2) une mémoire verbale à court terme réduite (Caplan & Waters, 1999).

Bien que les GB soient une composante essentielle du FLS, ce système fait aussi appel à la MT, qui jouerait selon Lieberman un rôle clé, en arrimant (*coupling*) à la fois la perception du langage, la production, la sémantique et la syntaxe. En effet, les déficits dans la compréhension des phrases et des aspects pragmatiques du langage que manifestent les parkinsoniens semblent être également le reflet d'un déficit du traitement de la mémoire de travail verbale (Monetta & Pell, 2007). Baddeley *et al.*, (2003) ont mis pour leur part en évidence le fait que la mémoire de travail verbale (boucle phonologique)

est impliquée à la fois dans le stockage temporaire de l'information verbale (représentation phonologique des mots) et dans la compréhension de phrases.

- 3) un déficit de la boucle articulatoire et une diminution des capacités et du contrôle des ressources cognitives (Grossman *et al.*, 2000; Grossman *et al.*, 2002).

La boucle phonologique de Baddeley (1992) consiste non seulement en une mémoire verbale limitée, mais encore en deux autres composantes : une boucle articulatoire, qui restaure les représentations phonologiques des mots par une répétition mentale et un système central exécutif ou « administrateur central » lequel a pour fonction de sélectionner les stratégies cognitives et de coordonner l'information en provenance de différentes sources. Le rôle central que le langage joue dans le FLS chez l'humain est manifestement dans « la répétition mentale », par laquelle les mots sont maintenus en MT en utilisant les structures neuroanatomiques qui règlent la production du langage. Plus précisément, la répétition mentale intérieure active des mécanismes neuraux des régions frontale et sous-corticale (Smith, Jonides, Marshuetz, & Koeppel, 1998). L'écoute de phrases active ces mêmes régions de façon proportionnelle à leur complexité (Just, Carpenter, Keller, Eddy, & Thulborn, 1996). Par conséquent, des lésions des mécanismes neuraux qui régulent la parole peuvent interférer avec la mémoire de travail verbale et la compréhension de phrase. Howard *et al.* (1992) ont observé une mémoire de travail verbale réduite chez les parkinsoniens qui souffrent d'une apraxie de la parole. Par ailleurs, les parkinsoniens démontrent des déficits au niveau de la séquence motrice liée à la production du langage. Les patients qui présentent ce déficit ont davantage tendance à avoir des déficits dans la compréhension de phrases (Lieberman, *et al.*, 1992). Ces deux déficits sont également présents chez des patients qui ont subi des dommages bilatéraux

du striatum (Pickett, *et al.*, 1998) et chez des sujets en état d'hypoxie (Cymerman, *et al.*, 2002; Lieberman, Morey, Hochstadt, Larson, & Mather, 2005; Lieberman, Protopapas, & Kanki, 1995; Lieberman, Protopapas, Reed, Youngs, & Kanki, 1994), qui, comme l'a démontré Chie (Chie, Inoue, & Kimura, 2004), affecte le globus pallidus, principale sortie des GB.

Une autre étude conduite auprès de parkinsoniens a montré qu'ils sont incapables de reproduire des mouvements manuels à partir de séquences non familières (Grossman *et al.*, 1991), une tâche pour laquelle Kimura (1993) a observé les mêmes résultats chez des sujets souffrant de l'aphasie de Broca.

À la suite de ces observations, Lieberman suggère que les parkinsoniens ont des déficits à la fois dans l'incapacité de séquencer un mouvement manuel et la compréhension de phrases. Ces deux observations sont cohérentes avec le rôle que joue l'aire de Broca dans le contrôle manuel et la mémoire de travail verbale, à travers des circuits supportés par les GB (Lieberman, 1984; Marsden & Obeso, 1994; Rizzolatti & Arbib, 1998).

Conclusion

Le rôle que jouent les structures sous-corticales dans le langage est encore aujourd'hui sujet à d'intenses débats. Les résultats des études menées depuis les vingt dernières années sont contradictoires. D'une part, la littérature offre des données sur la spécificité de la contribution de certaines structures sous-corticales à certaines composantes de la communication verbale. D'autre part, des données sur la contribution non spécifique du sous-cortical, reliées aux mêmes composantes, sont également nombreuses. Une grande quantité d'études ont été menées dans le but de déterminer le potentiel dont disposent les structures sous-corticales pour le traitement du langage (Lieberman, 2002; Monetta, Grindrod, & Pell, 2009; Monetta & Pell, 2007; Moro *et al.*, 2001; Price, Green, & von Studnitz, 1999; Tettamanti *et al.*, 2005). À première vue, les observations recueillies dans toutes ces études

indiquent une contribution des structures sous-corticales pour le traitement de certaines composantes du langage telles la syntaxe, la sémantique, la prosodie et la pragmatique. Il nous semble cependant que ces résultats préfigurent davantage une contribution sur le plan des processus exécutifs plutôt qu'une contribution spécifique au processus langagier. Et c'est ce que nous suggèrent aussi les différents modèles exposés : il existe une réelle contribution des GB dans le traitement langagier, même si cette contribution n'est pas spécifique à ce domaine.

De ce point de vue, les problèmes de communication verbale éprouvés par les sujets atteints de lésions sous-corticales seraient le reflet d'une atteinte des processus exécutifs. Une récente étude en IRMf (Simard, *et al.*, 2010) sur le rôle des GB dans les processus exécutifs vient soutenir ces hypothèses. Parallèlement à l'étude de Monchi *et al.* (2001) les auteurs ont développé une version lexicale du Wisconsin card sorting task : le Wisconsin word sorting task (WWST) dans le but d'explorer la possibilité que les GB contribuent de façon similaire à plus d'un domaine cognitif. Les résultats ont démontré une augmentation d'activité dans différentes régions du cortex préfrontal ainsi que dans les ganglions de la base (le noyau caudé, le putamen et le thalamus), suggérant deux boucles fronto-striatales : une boucle cortico-striatale cognitive, qui s'active lorsque les sujets doivent changer de règles et une autre boucle cortico-striatale motrice, lorsque les sujets doivent appliquer une nouvelle règle. Ces résultats suggèrent que le rôle des GB proposé dans le WCST traditionnel se généralise lorsque les règles de classification sont linguistiques plutôt que visuelles.

En définitive, les GB exercent toujours leur influence, peu importe le domaine de cognition, que ce soit le langage, la vision ou l'exécution d'un mouvement.

Références

- Alexander, M. P., Naeser, M. A., & Palumbo, C. L. (1987). Correlations of subcortical CT lesion sites and aphasia profiles. *Brain, 110 (Pt 4)*, 961-991.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science, 255(5044)*, 556-559.
- Baddeley, A. (2003). Working memory and language: an overview. *J Commun Disord, 36(3)*, 189-208.
- Caplan, D., & Waters, G. S. (1999). Verbal working memory and sentence comprehension. *Behav Brain Sci, 22(1)*, 77-94; discussion 95-126.
- Chie, U., Inoue, Y., & Kimura, M. (2004). Irreversible subcortical dementia following high altitude illness. *High Alt Med Biol, 5*, 77-81.
- Chomsky, N. (1965). *Aspects of the theory of Syntax* Cambridge: The Massachusetts Institute of Technology.
- Crosson, B. (1985). Subcortical functions in language: a working model. *Brain Lang, 25(2)*, 257-292.
- Crosson, B., Benefield, H., Cato, M. A., Sadek, J. R., Moore, A. B., Wierenga, C. E., *et al.* (2003). Left and right basal ganglia and frontal activity during language generation: contributions to lexical, semantic, and phonological processes. *J Int Neuropsychol Soc, 9(7)*, 1061-1077.
- Cunnington, R., Iansek, R., Bradshaw, J. L., & Phillips, J. G. (1995). Movement-related potentials in Parkinson's disease. Presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain, 118 (Pt 4)*, 935-950.
- Cymerman, A., Lieberman, P., Hochstadt, J., Rock, P. B., Butterfield, G. E., & Moore, L. G. (2002). Speech motor control and acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med, 73(8)*, 766-772.
- D'Esposito, M., & Alexander, M. P. (1995). Subcortical aphasia: distinct profiles following left putaminal hemorrhage. *Neurology, 45(1)*, 38-41.

- Dubois, B., Boller, F., Pillon, B., & Agid, Y. (1991). Cognitive deficits in Parkinson's disease. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. 5, pp. 195-240). Amsterdam: Elsevier.
- Friederici, A. D., & Kotz, S. A. (2003a). The brain basis of syntactic processes: functional imaging and lesion studies. *Neuroimage, 20 Suppl 1*, S8-17.
- Friederici, A. D., Kotz, S. A., Werheid, K., Hein, G., & von Cramon, D. Y. (2003b). Syntactic comprehension in Parkinson's disease: investigating early automatic and late integrational processes using event-related brain potentials. *Neuropsychology, 17*(1), 133-142.
- Goodglass, H., & Wingfield, A. (1993). Selective preservation of a lexical category in aphasia: dissociations in comprehension of body parts and geographical place names following focal brain lesion. *Memory, 1*(4), 313-328.
- Grossman, M., Carvell, S., Gollomp, S., Stern, M. B., Vernon, G., & Hurtig, H. I. (1991). Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology, 41*(10), 1620-1626.
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Lee, C., Alsop, D., Detre, J., *et al.* (2003). Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease: an fMRI study. *Neurology, 60*(5), 775-781.
- Grossman, M., Glosser, G., Kalmanson, J., Morris, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2001). Dopamine supports sentence comprehension in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci, 184*(2), 123-130.
- Grossman, M., Kalmanson, J., Bernhardt, N., Morris, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2000). Cognitive resource limitations during sentence comprehension in Parkinson's disease. *Brain Lang, 73*(1), 1-16.
- Grossman, M., Lee, C., Morris, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2002). Assessing resource demands during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain Lang, 80*(3), 603-616.

- Howard, D., Patterson, K., Wise, R., Brown, W. D., Friston, K., Weiller, C., *et al.* (1992). The cortical localization of the lexicons. Positron emission tomography evidence. *Brain, 115 (Pt 6)*, 1769-1782.
- Just, M. A., Carpenter, P. A., Keller, T. A., Eddy, W. F., & Thulborn, K. R. (1996). Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science, 274(5284)*, 114-116.
- Kimura, M. (1993). [Role of the basal ganglia in voluntary movement--a new concept]. *No To Shinkei, 45(7)*, 605-616.
- Lieberman, P. (1984). *The biology and evolution of language*. Cambridge: Harvard University Press.
- Lieberman, P. (2000). *Human language and our reptilian brain: The subcortical bases of speech, syntax, and thought*. Cambridge: Harvard University Press.
- Lieberman, P. (2002). On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol, Suppl 35*, 36-62.
- Lieberman, P., Friedman, J., & Feldman, L. S. (1990). Syntax comprehension deficits in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis, 178(6)*, 360-365.
- Lieberman, P., Kako, E., Friedman, J., Tajchman, G., Feldman, L. S., & Jiminez, E. B. (1992). Speech production, syntax comprehension, and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Brain Lang, 43(2)*, 169-189.
- Lieberman, P., Morey, A., Hochstadt, J., Larson, M., & Mather, S. (2005). Mount Everest: a space analogue for speech monitoring of cognitive deficits and stress. *Aviat Space Environ Med, 76(6 Suppl)*, B198-207.
- Lieberman, P., Protopapas, A., & Kanki, B. G. (1995). Speech production and cognitive deficits on Mt. Everest. *Aviat Space Environ Med, 66(9)*, 857-864.
- Lieberman, P., Protopapas, A., Reed, E., Youngs, J. W., & Kanki, B. G. (1994). Cognitive defects at altitude. *Nature, 372(6504)*, 325.

- Marsden, C. D., & Obeso, J. A. (1994). The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain*, *117* (Pt 4), 877-897.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, *21*(19), 7733-7741.
- Monetta, L., Grindrod, C. M., & Pell, M. D. (2009). Irony comprehension and theory of mind deficits in patients with Parkinson's disease. *Cortex*, *45*(8), 972-981.
- Monetta, L., & Pell, M. D. (2007). Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain Lang*, *101*(1), 80-89.
- Moro, A., Tettamanti, M., Perani, D., Donati, C., Cappa, S. F., & Fazio, F. (2001). Syntax and the brain: disentangling grammar by selective anomalies. *Neuroimage*, *13*(1), 110-118.
- Penfield, W. (1959). The interpretive cortex; the stream of consciousness in the human brain can be electrically reactivated. *Science*, *129*(3365), 1719-1725.
- Pickett, E. R., Kuniholm, E., Protopapas, A., Friedman, J., & Lieberman, P. (1998). Selective speech motor, syntax and cognitive deficits associated with bilateral damage to the putamen and the head of the caudate nucleus: a case study. *Neuropsychologia*, *36*(2), 173-188.
- Pinker, S. (1994). *The language Instinct: The New Science of Language and Mind*: Penguin.
- Price, C. J., Green, D. W., & von Studnitz, R. (1999). A functional imaging study of translation and language switching. *Brain*, *122* (Pt 12), 2221-2235.

- Rizzolatti, G., & Arbib, M. A. (1998). Language within our grasp. *Trends Neurosci*, 21(5), 188-194.
- Simard, F., Joanette, Y., Petrides, M., Jubault, T., Madjar, C., & Monchi, O. (2010). Fronto-striatal Contribution to Lexical Set-Shifting. *Cereb Cortex*.
- Smith, E. E., Jonides, J., Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (1998). Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 876-882.
- Stuss, D. T., & Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven.
- Tettamanti, M., Moro, A., Messa, C., Moresco, R. M., Rizzo, G., Carpinelli, A., et al. (2005). Basal ganglia and language: phonology modulates dopaminergic release. *Neuroreport*, 16(4), 397-401.
- Ullman, M. T. (2001a). The declarative/procedural model of lexicon and grammar. *J Psycholinguist Res*, 30(1), 37-69.
- Ullman, M. T. (2001b). A neurocognitive perspective on language: the declarative/procedural model. *Nat Rev Neurosci*, 2(10), 717-726.
- Ullman, M. T. (2004). Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition*, 92(1-2), 231-270.
- Ullman, M. T. (2006). Is Broca's area part of a basal ganglia thalamocortical circuit? *Cortex*, 42(4), 480-485.

CHAPITRE 3 : FRONTO-STRIATAL CONTRIBUTION TO LEXICAL SET-SHIFTING

3.1 Introduction

Le deuxième article que nous vous présentons est publié en ligne depuis septembre 2010 (à paraître bientôt) par la revue *Cerebral Cortex* aux éditions Oxford university Press. En utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, jumelée à un protocole d'analyse événementiel décrit dans le 1^{er} chapitre à la section 1.6.8, nous avons focalisé l'analyse sur le rôle des régions préfrontales et striatales dans la planification et l'exécution de règles langagières. En considérant le cadre du modèle niveaux de traitement-dépendant, notre hypothèse de travail était que le striatum, de concert avec le CPF latéral, pouvaient se dissocier quant aux niveaux de traitement en mémoire de travail et qu'un lien existait alors au sein de ces régions suivant un système parallèle d'organisation et ce, peu importe la nature des stimuli.

Voilà effectivement ce que nos recherches ont montré : le résultat principal présenté dans cet article est la mise à jour d'une boucle fronto-striatale cognitive et une autre boucle motrice impliquant respectivement le noyau caudé et le putamen dans la réalisation d'une tâche de Wisconsin dont nous avons changé la nature des stimuli.

Plus spécifiquement, nous avons observé une augmentation d'activité significative dans trois zones du CPF durant différentes étapes de la réalisation de la tâche de tri du Wisconsin (WWST) : une augmentation d'activité dans le CPF mid-dorsolatéral (aire 9, 9/46) pendant la réception du *feedback*, qu'il soit positif ou négatif, c'est-à-dire à un moment où l'information actuelle doit être mise en relation avec d'autres événements présents dans la mémoire de travail; une augmentation d'activité dans le CPF mid-ventral (aire 47/12 de Brodmann), le noyau caudé et le thalamus

médiodorsal, suggérant une boucle cortico-striatale cognitive, durant la réception du *feedback* négatif, indiquant le besoin d'un changement mental à un nouveau mode de réponse; une augmentation d'activité dans le putamen et le CPF postérieur durant la classification après *feedback* négatif, mais non après *feedback* positif, suggérant une boucle cortico-striatale motrice.

Ce réseau de circuits parallèles cognitif et moteur a également été distingué dans une étude antérieure de Monchi *et al.* (2001) utilisant la version originale de la tâche de tri de cartes du Wisconsin. Nos résultats laissent imaginer que le modèle niveaux de traitement-dépendant s'appliquerait non seulement au CPF latéral, mais encore au striatum, suggérant ainsi une organisation parallèle de ces circuits, et ce, sans égard à la nature des stimuli.

Dans notre version lexicale du Wisconsin s'ajoute l'activation de l'aire 45 du CPF ventro-latéral, qui semble jouer ici le même rôle que l'aire 47, mais affiche en outre un profil d'activation soutenu uniquement pendant les périodes de classification. Comme nous l'avons mentionné dans notre revue de littérature, l'aire 47 joue un rôle cognitif dans la comparaison et la sélection de stimuli en mémoire de travail. Le recrutement supplémentaire de l'aire 45 lors de ce processus semble lié au fait que sélectionner des mots comparativement à des formes et des couleurs, comme dans le Wisconsin traditionnel, est beaucoup plus exigeant car les stimuli induisent une sorte de compétition entre eux.

Bien que la littérature attribue à l'aire 45 un rôle plus spécifique sur le plan du langage, nous postulons plutôt que son rôle en est un cognitif : nos conclusions sur le rôle de cette aire peuvent même conduire à penser que le langage dépend notamment de processus exécutifs plus abstraits.

Fronto-striatal Contribution to Lexical Set-Shifting

France Simard^{1,2}, Yves Joanette^{1,2}, Michael Petrides³, Thomas Jubault^{1,2}, Cécile Madjar¹ and Oury Monchi^{1,2}

¹Functional Neuroimaging Unit, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Quebec, Canada, ²Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada and ³Montreal Neurological Institute, McGill University Montréal, Québec, Canada.

Address correspondence to Dr Oury Monchi, Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, 4565 Queen Mary Road, Montréal, Québec, Canada H3W 1W5. Email: oury.monchi@umontreal.ca

Fronto-striatal circuits in set-shifting have been examined in neuroimaging studies using the Wisconsin Card Sorting Task (WCST) that requires changing the classification rule for cards containing visual stimuli that differ in color, shape, and number. The present study examined whether this fronto-striatal contribution to the planning and execution of set-shifts is similar in a modified sorting task in which lexical rules are applied to word stimuli. Young healthy adults were scanned with functional magnetic resonance imaging while performing the newly developed lexical version of the WCST: the Wisconsin Word Sorting Task. Significant activation was found in a cortico-striatal loop that includes area 47/12 of the ventrolateral prefrontal cortex (PFC), and the caudate nucleus during the planning of a set-shift, and in another that includes the posterior PFC and the putamen during the execution of a set-shift. However, in the present lexical task additional activation peaks were observed in area 45 of the ventrolateral PFC area during both matching periods. These results provide evidence that the functional contributions of the various fronto-striatal loops are not dependent on the modality of the information to be manipulated but rather on the specific executive processes required.

Keywords: fMRI, language rules, lexical processing, prefrontal cortex, set-shifting, striatum

Introduction

Basal ganglia have traditionally been associated with the control of movement. Projections from the output nuclei innervate the ventrolateral thalamus projecting exclusively upon the primary motor cortex and the supplementary motor area (Kemp and Powell 1971). Subsequently, it has been proposed that a topographical organization exists between parts of the cortex and the striatum, giving rise to the parallel cortico-striatal loops, as proposed by Alexander et al. (1986). In accordance with this model, it has been shown recently that different parts of the striatum are involved in separate sensorimotor, limbic, and cognitive information processing (Middleton and Strick 2002). Notably, the caudate nucleus and the lateral prefrontal cortex (PFC) have been associated with cognitive functions (Levy et al. 1997) and the putamen and motor/premotor cortex in the execution of movement (Alexander et al. 1986). Based on these studies, fiber tracking using diffusion tensor imaging sequences has provided anatomical evidence that this parallel organization of cortico-striatal loops previously described in monkeys also exist in humans (Bar-Gad and Bergman 2001; Haber 2003).

Inside the basal ganglia, the caudate nucleus is thought to play a greater role in executive processes, while the putamen has been traditionally associated with more motor related

activities. Recently, Monchi et al. (2006) have suggested that the caudate nucleus and the putamen are particularly important in the planning and execution of self-generated novel actions, respectively. In the language domain, the putamen has been shown to be involved when speaking a second language (Klein et al. 1994) and the caudate nucleus when a shift occurs from listening to a very familiar language to a less familiar one (Abutalebi et al. 2007). Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), Monchi et al. (2001) reported the involvement of 2 different cortico-striatal loops during the performance of the Wisconsin Card Sorting Task (WCST), a task traditionally used to measure cognitive flexibility, via the provision of feedback (positive or negative). During the reception of negative feedback, which indicates the need to plan a set-shift, significant activation was observed in area 47/12 of the midventrolateral PFC, the caudate nucleus, and the thalamus, while matching after negative feedback (i.e., the execution of a set-shift) involved the posterior frontal cortex and the putamen. These results were replicated in a more recent study by Nagano-Saito et al. (2008). However, the functional involvement of fronto-striatal regions in set-shifting has never been explored in the context of lexical stimuli with normal participants.

The involvement of basal ganglia in language and executive functions has also been investigated in patient populations. For example, patients with Parkinson's disease (PD) or Huntington's disease (HD) exhibit cognitive decline dominated by executive processes deficits such as planning and set-shifting impairments (Owen et al. 1996; Dubois and Pillon 1997). Language impairments have also been reported in the form of syntax deficits (Lieberman et al. 1990, 1992; Natsopoulos et al. 1993; Grossman 1999), that is, the ability to find or apply rules whereby words or other elements of sentence structure are combined to form grammatical sentences. Furthermore, studies in patients with HD have suggested that the role of the striatum in language lies in rule and lexical processing (Teichmann et al. 2008). Based on another study with PD and HD patients, Longworth et al. (2005) proposed that the striatum plays a restricted non-language-specific inhibitory role in the late stages of language processing. Finally, it has been proposed that impaired sentence comprehension in PD may reflect an inability to shift cognitive sets (Lieberman 2002).

So far, the involvement of fronto-striatal structures in executive processes such as set-shifting has mostly been investigated in the context of visual stimuli, like images or objects. However, a recent study has investigated the role of the striatum in global executive processes in the context of words, such as the study of Ali et al. (2010), and suggested that the left caudate nucleus may have a specific role in suppressing irrelevant words.

The aim of the present study was to investigate the role of different prefrontal and striatal regions when performing a set-shifting task with lexical rules using fMRI. We hypothesized that fronto-striatal areas contribute to the same executive processes, regardless of whether they are applied to language rules or not. In order to test the role of these regions in language-related processing, we developed a lexical version of our original visual object-based WCST fMRI protocol. The principles governing the task, such as rule application and set-shifting, were the same as those in the original WCST, but the stimuli used in the present task were lexical. We predicted that the new verbal version of the task would reveal a pattern of fronto-striatal activity related to set-shifting similar to the one observed in the original version of the WCST (Monchi et al. 2001; Nagano-Saito et al. 2008), that is, a cognitive cortico-striatal loop involving the midventrolateral PFC (area 47/12), caudate nucleus, and the thalamus during the planning of a set-shift and a more motor one involving the posterior PFC and the putamen during the execution of a set-shift.

Materials and Methods

Subjects

Fourteen healthy right-handed individuals, native French speaking from Quebec (8 females, 6 males; mean age, 26 years; standard deviation [SD] 2.29; range, 22-31 years), participated in this study after giving informed consent. None of them had any history of neurological or psychiatric disorder. The study was approved by the research ethics committee of the Regroupement Neuroimagerie Québec (CMER-RNQ). This committee follows the guidelines of the Tri-Council Policy Statement of Canada, the civil code of Quebec, the Declaration of Helsinki, and the code of Nuremberg.

Cognitive Task

The newly developed Wisconsin Word Sorting Task (WWST) is a lexical analog of the computerized WCST used by Monchi et al. (2001). In order to achieve this goal, a strict correspondence was established between the verbal stimuli of the current version and the stimuli of the original WCST, as well as the rules and the number of exemplars (Fig. 1). Specifically, the 3 classification rules of the original task (i.e., classification according to color, shape, and number of visual stimuli) were replaced by 3 lexical ones: 1 semantic and 2 phonological rules that consisted of syllable onset and syllable rhyme. In the new task, subjects had to classify words according to 1 of 3 rules discovered by trial and error using feedback provided at the end of each trial. Throughout the experiment, 4 reference words were presented in a row at the top of the screen. On each trial, the subject was required to match a new word, presented in the center of the computer screen and below the reference words, to 1 of the 4 reference words but was not told which one of the 3 lexical rules (i.e., semantic, syllable onset, and syllable rhyme) to use (Fig. 2). The selection was indicated by pressing the appropriate button of a magnetic resonance imaging

Wisconsin Card Sorting Task			
3 Rules	Colors	Shapes	Numbers
4 Attributes	Red, Green, Yellow, Blue	Triangle, Star, Cross, Circle	One, Two, Three, Four
Wisconsin Word Sorting Task			
3 Rules	Semantic	Syllable Onset	Syllable Rhyme
4 Attributes	Transportation, Animals, Objets, Vegetables	Ba, A, Ca, Poi	O, E, An, On

Figure 1. Schematic diagram of the rule and attribute correspondence between the WCST and the WWST.

compatible response box held with the right hand by the participant. The left button, associated with the index finger, moved a cursor under the reference card from left to right, and pressing the right button, corresponding to the middle finger, confirmed the selection. On each trial, participants had to find the proper classification rule and apply it based on feedback following each selection. A change in the screen brightness indicated to the subject whether the answer was correct (bright screen) or incorrect (dark screen). After 6 consecutive correct trials, the rule changed without warning, and the subject had to discover the new rule of classification. As in the original WCST, there were 4 matching possibilities for each one of the categories; 4 semantic categories: transportation, animals, objects, and vegetables; 4 phonological onset syllables: "ba," "a," "ca," and "poi"; 4 phonological rhyme syllables: "au," "é," "an," and "on." Here are a few examples of such matching: Stimulus word "POIGNÉE" (handle) requiring semantic matching → answer "CADRAN" (clock), that is, from the object category; Stimulus word "POIGNÉE" requiring phonological matching based on the onset syllable → answer "POIVRON" (pepper "poi"); Match "POIGNÉE" phonologically based on the rhyme syllable → answer "ARAIGNÉE" (spider, "é").

The words were all chosen to be concrete according to the concreteness scale of Bonin et al. (2003) and to have the same phonological syllabic structure according to the French lexical database *lexique 3* (New et al. 2001) (<http://www.lexique.org/>). Word length ranged from 4 to 9 letters; the number of syllables ranged from 2 to 3. Choosing broad categories was essential in order to achieve an exact correspondence with the constraints of the original WCST. This included controlling for the number of stimulus words that share more than one attribute with a given response card. For example, the words *barreau* and *bateau* share the same onset and rhyme syllables. Words were selected out of over 135 000 words contained in the French lexical database *lexique 3* (New et al. 2001). We selected the onset and rhyme syllable in which there were the most words. From this selection, we matched the words that shared the same onset and rhyme syllables, and from this last selection, we finally chose the words that shared the same semantic category. Other criteria are also important in a lexical task such as the frequency of the words, the imagery value, and the number of phonological and orthographic neighbors (Bonin et al. 2003). While we did control for some of these factors, a perfect compliance with all these latter constraints was not possible. However, since the participants were fully trained on the task prior to scanning, the possible confounding factors arising from such a design were minimized in our study.

The same types of trials that were identified for the WCST version of Monchi et al. (2001) were defined for the present lexical analog. In the

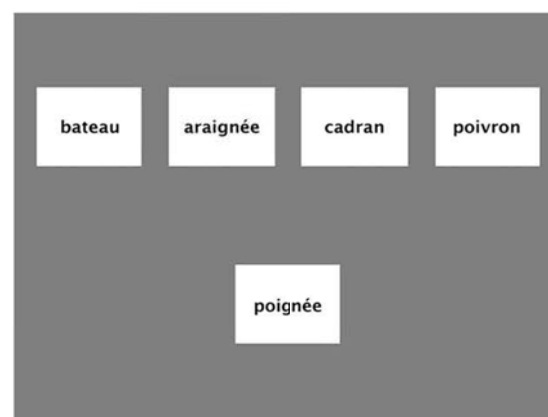


Figure 2. An example of a typical trial of the WWST. In this example, the participant is presented with the word *poignée* (handle) as a test stimulus. Matching according to semantics would require selection of the word *cadran* (frame) according to rhyme syllable would require selection of the word *araignée* (spider), and according to onset syllable the word *poivron* (pepper).

WWST, 2 types of trial occur: those following negative feedback, requiring a set-shift, and those following positive feedback, requiring the maintenance of the current rule of classification. Two distinct temporal periods could also be distinguished within each trial: receiving feedback, when the subject has to use the information provided to choose whether to maintain or change the rule for classification, and matching following feedback, when the participant executes the response based on the chosen rule (matching according to a new rule or matching according to the same rule as in the previous trial). Thus, 4 different stages of the task can be defined: event 1, receiving negative feedback, which indicates to the participant "the need to plan a set-shift (i.e. to choose a different rule than the one used for the last trial)"; event 2, matching following negative feedback, where the participant "executes the set-shift (i.e. to perform the first match according to the new chosen rule)"; event 3, receiving positive feedback, which indicates to the participant "the need to maintain the same rule as in the previous trial"; event 4, matching following positive feedback, where the participant "performs a match according to the same rule as in the previous trial." A control condition was added in which the test word was 1 of the 4 reference words, and the participant was required to match the test word to its reference twin. In this condition, 2 other event periods were defined: event 5, control feedback, where the brightness of the screen does not change, and event 6, control matching, which required selecting the card identical to the test cards among the reference cards.

The participants took part in one fMRI session. Each scanning session contained 4 functional runs; each run was made up of 4 blocks of the task. Each block consisted of 3 experimental conditions (corresponding to each one of the 3 rules) and one control condition presented in a pseudorandom fashion. Before the scanning session began, subjects were fully trained on the task using a personal computer. They practiced until they performed the tasks with less than 2% of perseverative errors, that is, incorrect and repetitive use of the same classification rule after negative feedback (excluding the first trial of a new rule), and set-loss errors, that is, incorrect classification after having applied the proper rule at least 3 times. This optimal level of performance was reached within 5 blocks of the task by all participants. Prior to training, participants were also familiarized with the word list in order to verify that they knew the words and could match each word according to the various categories. During the scanning period, the computer screen was projected onto a mirror in the magnetic resonance imaging (MRI) scanner.

Data Acquisition

The participants were scanned using a 3-T Siemens Trio Magnetom MRI scanner at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle du Centre de Gériatrie de l'Université de Montréal. The scanning session consisted of a 7-min T_1 3D gradient echo sequence with 1 mm³ resolution, followed by 4 series of echoplanar T_2^* -weighted functional acquisitions with prospective motion correction. Each functional series contained 210 acquisitions repeated every 2.5 s. Each frame contained 36 slices of 3.5 mm each placed along the anterior commissure/posterior commissure with a matrix size 64 × 64 pixels, isotropic kernel 3.5 × 3.5 × 3.5 mm³, Flip Angle 90°, and time echo 30 ms.

Data Analysis

Data analysis was performed using the *fmrstat* software developed by Worsley et al. (2002) (<http://www.math.mcgill.ca/keith/fmrstat/>), in the same manner as in our earlier WCST studies (Monchi et al. 2001, 2004). The first 3 frames of each run were discarded. Images from each run were first realigned to the fourth frame for motion correction and smoothed using a 6-mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel. The statistical analysis of the fMRI data was based on a linear model with correlated errors. The design matrix of the linear model was first convolved with a difference of 2 gamma hemodynamic response functions timed to coincide with the acquisition of each slice. The correlation structure was modeled as an autoregressive process. At each voxel, the autocorrelation parameter was estimated from the least square residuals, after a bias correction for correlation induced by the linear model. The autocorrelation parameter was first regularized by

spatial smoothing and was then used to "whiten" the data and the design matrix. The linear model was reestimated using least squares on the whitened data to produce estimates of effects and their standard errors. The resulting effects and standard effect files were then spatially normalized by nonlinear transformation into the standard proportional stereotaxic space of Talairach and Tournoux (1988) using the MNI305 brain as an approximation via the algorithm of Collins et al. (1994). Anatomical images were also normalized to the Talairach space using the same transformation. In a second step, runs, sessions, and subjects were combined using a mixed-effects linear model for the data taken from the previous analysis. A mixed-effects analysis was performed by first estimating the ratio of the random effects variance to the fixed effects variance and then regularizing this ratio by spatial smoothing with a Gaussian filter. The amount of smoothing was chosen to achieve 110 effective degrees of freedom (Worsley et al. 2002; Worsley 2005). Statistical maps were thresholded at $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons using the minimum between a Bonferroni correction and random field theory for all peaks. Predicted peaks that appeared in our previous studies with the traditional WCST (Monchi et al. 2001, 2004) are also reported at $P < 0.0001$ noncorrected and indicated by an asterisk (*) in the tables and in the text.

Four contrasts for statistical analysis were generated by subtracting the appropriate control period trials from the experimental event periods: 1) receiving negative feedback minus control feedback, indicating that a shift is required; 2) matching after negative feedback minus control matching, which is the execution of the first match after the set-shift; 3) receiving positive feedback minus control feedback, indicating that the current matching criterion must continue to be used; 4) matching after positive feedback minus control matching, which is the execution of a match according to the current criterion. Finally, to better dissociate the 2 fronto-striatal loops, we performed another 4 interactions: 5) receiving negative feedback (event 1) versus receiving positive feedback (event 3); 6) matching after negative feedback (event 2) versus matching after positive feedback (event 4); 7) (receiving negative feedback [event 1] minus receiving positive feedback [event 3]) versus (matching after negative feedback [event 2] minus matching after positive feedback [event 4]); and its reverse 8) (matching after negative feedback [event 2] minus matching after positive feedback [event 4]) versus (receiving negative feedback [event 1] minus receiving positive feedback [event 3]).

Results

In the new task, subjects had to classify words according to 1 of 3 lexical rules: semantic, syllable onset, and syllable rhyme. On each trial, the subject was required to match a new word to 1 of 4 reference words but was not told which 1 of the 3 rules to use. The rules had to be discovered by trial and error.

Behavioral Data

All 14 participants completed 64 conditions (4 runs, 16 conditions per run). Behavioral data (errors and reaction times) were analyzed using SPSS 15.0 for Windows. Errors were divided into perseverative errors (0.06%), set-loss errors (2.38%), that is, incorrect classifications after shifts in condition (when the participant wrongly changed rule after having applied it correctly at least 3 times), and negative feedback related to searching for the correct sorting rule by trial and error (13.42%). Note that the latter errors were not considered errors because participants could not know the new classification rule on the first attempt after a set-shift. Response times were analyzed for the different matching periods. For the control matching condition (event 5), the average reaction time was 1285.5 ms (SD: 154.44), for the positive matching (event 3) 1627.70 ms (SD: 182.68), and for negative matching (event 1) 1990.35 ms (SD: 186.95).

fMRI Data

We compared the average blood oxygen level-dependent (BOLD) signal obtained during the matching and feedback periods of trials requiring semantic, onset syllable, and rhyme syllable rules combined with that obtained during the corresponding periods in the control trials. As predicted, the results showed the involvement of 2 sets of regions associated with 2 different cortico-striatal loops during the performance of the WWST: one involving the midventrolateral PFC (area 47/12), the caudate nucleus, and the thalamus during the planning of a set-shift (Fig. 3A) and another involving the posterior PFC and the putamen during the execution of a set-shift (see Tables 4–6 and Fig. 3B).

Receiving Negative Feedback

When receiving negative feedback (event 2) was compared with control feedback (event 6) (Table 1), significantly increased activity was observed, bilaterally, in the frontopolar cortex (area 10), the midsolateral PFC (areas 46 and 9/46, with the peak in the right hemisphere only being significant at a value of $P < 0.0001$ uncorrected), the midventrolateral PFC (area 47/12), the supplementary motor area (SMA) (area 6), the posterior temporal cortex (area 37), the posterior parietal cortex (area 7), the lateral premotor cortex (area 6), and the occipital region (areas 17, 18, and 19). There was also significant increased activity, in the left hemisphere, the posterior frontal cortex (at the junction of areas 6, 8, and 44), the anterior cingulate cortex (area 32), and the posterior cingulate cortex (area 31). Subcortically, significantly increased activity was observed, bilaterally, in the caudate nucleus, the mediodorsal thalamus, in a cluster covering the red nucleus and the subthalamic nucleus, and in the substantia nigra in the right hemisphere only.

Matching After Negative Feedback

Comparing the BOLD signal during matching after negative feedback (event 1) with control matching (event 5) (Table 2) revealed significant bilateral activation in the frontopolar

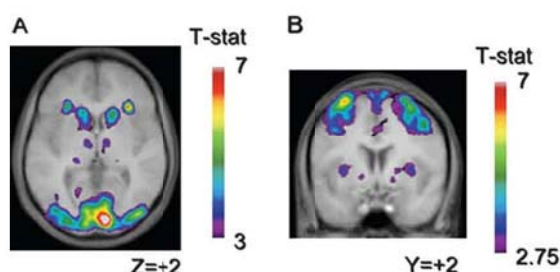


Figure 3. Location of the cortico-striatal peaks. Functional activity difference superimposed on the anatomical MRI, which is the average of the T_1 acquisitions of the 14 participants transformed into the Montreal Neurological Institute standard proportional stereotaxic space. (A) Horizontal section through area 47/12 of the midventrolateral PFC, caudate nucleus, and thalamus peaks at $Z = +2$ mm. The peaks shown here were observed during receiving negative feedback compared with control feedback (Table 1) but similar peaks were also observed in receiving negative feedback compared with positive feedback (Tables 5 and 7). (B) Coronal section through the putamen and premotor peaks located at $Y = +2$ mm. These peaks occurred in the matching following negative versus matching following positive feedback (Tables 6 and 7).

cortex (area 10), the midsolateral PFC (areas 46 and 9/46), the posterior PFC (at the junction of areas 6 and 8), in 2 regions of the midventrolateral PFC (area 47/12 and area 45), lateral premotor cortex (area 6), supplementary motor area (area 6), posterior parietal cortex (areas 7 and 40), and in the occipital region (areas 18 and 19). There were also significant increases in activity in the right anterior cingulate cortex (area 32), right temporal cortex (area 37), and the right occipital cortex (area 17).

Receiving Positive Feedback

When comparing positive feedback (event 4) with control feedback (event 6), significantly increased activity was observed bilaterally in the occipital cortex (areas 17, 18, and 19).

Table 1

Receiving negative feedback (event 1) minus control feedback (event 5)

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Frontopolar cortex (area 10)					
Left	-38	54	14	4.13	1344
Right	34	60	12	3.85	648
Anterior cingulate cortex (area 32)					
Left	-8	34	26	3.88	5000
Midventrolateral PFC (area 47/12)					
Left	-30	26	-2	6.04	>10 000
Right	32	26	0	6.49	4503
Midsolateral PFC (46 and 9/46)					
Left	-52	26	30	4.44	4105
Right	52	24	36	3.58*	312
Medial premotor cortex (SMA) (area 6)					
Left	-4	14	54	4.86	5000
Right	8	16	50	4.39	5000
Posterior frontal cortex (junction of areas 6, 8, and 44)					
Left	-48	6	38	6.46	4204
Left	-36	18	26	4.86	4204
Lateral premotor cortex (area 6)					
Left	-50	0	54	4.39	4145
Left	-40	0	40	4.16	4145
Temporal cortex (area 37)					
Left	-44	-64	-8	6.19	>10 000
Right	32	-62	-12	5.77	>10 000
Posterior cingulate cortex (area 31)					
Left	-20	-64	6	3.88	>10 000
Posterior parietal cortex (area 7)					
Left	-24	-74	40	4.98	>10 000
Right	24	-76	46	4.82	>10 000
Occipital cortex (area 17)					
Left	-10	-94	0	6.34	>10 000
Right	10	-92	4	8.53	>10 000
Occipital cortex (area 18)					
Left	-12	-80	-12	7.13	>10 000
Left	-40	-80	-2	5.54	>10 000
Right	12	-82	-8	7.19	>10 000
Occipital cortex (area 19)					
Left	-26	-86	22	6.4	>10 000
Left	-26	-74	38	4.96	>10 000
Right	22	-86	26	4.88	>10 000
Right	42	-64	-8	6.2	>10 000
Mediodorsal thalamus					
Left	-8	-14	8	4.79	>10 000
Right	8	-11	3	3.99	>10 000
Caudate nucleus (head)					
Left	-14	22	-2	6.3	>10 000
Right	16	20	0	6.11	4400
Red nucleus					
Left	-4	-28	-4	5.79	>10 000
Right	6	-24	-4	5.72	>10 000
Substantia nigra					
Right	6	-16	-12	5.52	>10 000
Subthalamic Nucleus					
Left	-6	-14	0	4.75	>10 000
Right	8	-12	-4	5.01	>10 000

There was also a significant increase in activity in the left inferior temporal cortex (area 37) and in a cluster covering the right red nucleus and substantia nigra (Table 3).

Table 2

Matching after negative feedback (event 2) minus control matching (event 6)

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Frontopolar cortex (area 10)					
Left	-35	56	16	5.16	>10 000
Right	3	56	18	5.19	>10 000
Middorsolateral PFC (46 and 9/46)					
Left	-43	28	32	4.74	>10 000
Right	42	36	26	5.26	>10 000
Anterior cingulate cortex (area 32)					
Right	11	30	28	5.69	>10 000
Midventrolateral PFC (area 47/12)					
Left	-31	28	6	7.12	>10 000
Right	31	28	0	5.27	>10 000
Midventrolateral PFC (area 45)					
Left	-41	28	16	4.58	>10 000
Right	55	16	10	3.63	4448
Medial premotor cortex (SMA) (area 6)					
Left	-6	-4	68	4.52	>10 000
Right	?	-4	68	4.52	>10 000
Posterior PFC (junction of areas 6, 8, and 44)					
Left	-5	6	44	5	>10 000
Left (area 44)	-5	14	16	3.85	>10 000
Right	45	20	42	4.17	>10 000
Lateral premotor cortex (area 6)					
Left	-41	2	40	5.34	>10 000
Left	-23	0	5	5.26	>10 000
Right	23	0	52	6.92	>10 000
Inferior parietal cortex (40)					
Left	-35	-48	42	6.38	>10 000
Right	41	-46	46	5.12	>10 000
Temporal cortex (area 37)					
Right	55	-60	-24	4.99	4002
Posterior parietal cortex (area 7)					
Left	-23	-62	44	6.95	>10 000
Left	-32	-66	58	4.89	>10 000
Right	31	-58	54	7.48	>10 000
Precuneus (area 7)					
Left	-12	-68	50	5.2	>10 000
Left	-?	-90	44	4.72	>10 000
Right	?	-72	52	7.01	>10 000
Occipital cortex (area 18)					
Right	30	-92	-10	5.11	4100
Occipital cortex (area 19)					
Left	-6	-88	38	4.19	>10 000
Right	?	-80	28	3.75	>10 000

Table 3

Receiving positive feedback (event 3) minus control feedback (event 5)

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Inferior temporal cortex (area 37)					
Left	-4	-64	-6	5.06	>10 000
Occipital cortex (area 17)					
Left	-10	-82	4	5.29	>10 000
Right	10	-74	10	5.79	>10 000
Occipital cortex (area 18)					
Left	-12	-80	-12	5.64	>10 000
Left	-28	-88	10	5.44	>10 000
Right	14	-80	-10	6.88	>10 000
Right	16	-94	18	5.04	>10 000
Occipital cortex (area 19)					
Left	-30	-68	-12	4.52	>10 000
Left	-16	-92	28	4.98	>10 000
Right	30	-64	-10	4.79	>10 000
Red nucleus					
Right	4	-24	-6	5.72	1904
Substantia nigra					
Right	6	-14	-8	4.6	1904

Matching After Positive Feedback

When matching after positive feedback (event 3) was compared with control matching (event 5, Table 4), significantly increased activity was observed, bilaterally, in the middorsolateral PFC (areas 46 and 9/46, with the peak in the right hemisphere only being significant at a value of $P < 0.0001$ uncorrected), the supplementary motor area (area 6), the lateral premotor cortex (area 6), the posterior parietal cortex (areas 40 and 7), and the precuneus (area 7). Four unilateral peaks were detected, namely the right occipital cortex (areas 17 and 18), the left ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) (area 45 and area 47/12), the left posterior PFC (intersection of areas 6, 8, and 44), and the right frontopolar cortex (area 10).

Receiving Negative Feedback Relative versus Receiving Positive Feedback

In order to examine areas specifically involved in planning a set-shift in the context of the WWST, the activity related to receiving positive feedback (event 2) was subtracted from that related to receiving negative feedback (event 4). The BOLD signal was significantly greater bilaterally in the midventrolateral PFC (area 47/12), the caudate nucleus, and the thalamus. Other significant activation was also found bilaterally in the frontopolar cortex (area 10), the middorsolateral PFC (areas 46 and 9/46), the premotor cortex (area 6), the supplementary motor area (area 6), the inferior frontal sulcus (at the junction of areas 6, 8, and 44), the posterior parietal cortex (areas 7 and

Table 4

Matching after positive feedback (event 4) minus control matching (event 6)

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Frontopolar cortex (area 10)					
Right	24	54	16	4.27	1120
Right	28	44	20	3.65	1120
Middorsolateral PFC (46 and 9/46)					
Left	-44	30	16	4.65	3005
Left	-48	26	30	4.2	3005
Right	44	34	28	3.55*	312
Midventrolateral PFC (area 45)					
Left	-46	28	18	4.37	9760
Midventrolateral PFC (area 47)					
Left	-30	28	6	5.87	9760
Medial premotor cortex (SMA) (area 6)					
Left	-4	14	52	6.82	>10 000
Right	8	14	50	5.07	>10 000
Posterior PFC					
Left (junction of areas 6, 8, and 44)	-36	12	30	3.84	3001
Left (areas 6 and 8)	-50	6	44	4.77	3001
Lateral premotor cortex (area 6)					
Left	-28	2	56	5.31	1264
Right	26	0	50	5.39	>10 000
Inferior parietal cortex (area 40)					
Left	-32	-50	42	4.57	>10 000
Right	40	-58	42	3.78	>10 000
Posterior parietal cortex (area 7)					
Left	-28	-62	42	6.22	>10 000
Left	-38	-52	54	5.4	>10 000
Right	30	-60	56	4.87	>10 000
Precuneus (area 7)					
Left	-4	-78	44	4.78	>10 000
Right	2	-80	42	4.63	>10 000
Occipital cortex (area 18)					
Right	30	-90	-10	3.94	912
Occipital cortex (area 17)					
Right	12	-96	-8	3.21	912

40), the inferior temporal cortex (area 37), the occipital cortex (areas 17, 18, and 19), and in the left anterior cingulate cortex (area 32, Table 5).

Matching After Negative Feedback versus Matching After Positive

In order to understand the regional brain activity differentiating the 2 matching periods, we also contrasted the average BOLD signal during matching after negative feedback with that during matching after positive feedback (Table 6). The results revealed significant increased activity bilaterally in the posterior PFC (at the junction of areas 6 and 8) and the putamen (only at a significance level of $P < 0.0001$ uncorrected). Significant activation was also observed bilaterally in the frontopolar cortex (area 10), the lateral premotor cortex (area 6), the inferior and posterior parietal cortex (areas 40 and 7), the middorsolateral PFC (areas 46 and 9/46), the

midventrolateral PFC (area 47/12), the anterior cingulate cortex (area 32), in the right hemisphere of area 45 of the midventrolateral PFC, and the right middle temporal cortex (area 21).

Receiving Negative Feedback minus Receiving Positive Feedback versus Matching After Negative Feedback minus Matching After Positive

When performing the interaction corresponding to planning a set-shift versus executing a set-shift, significantly greater activity was observed in the right hemisphere in the ventrolateral PFC (area 47/12) and the caudate nucleus (only at a significance level of $P < 0.0001$ uncorrected) and in the left hemisphere in the dorsolateral PFC (areas 46 and 9/46, only at a significance level of $P < 0.0001$ uncorrected), the lateral premotor cortex (area 6), and in the occipital cortex (area 19) (Table 7). In the reverse interaction corresponding to planning of a set-shift versus executing one, significant activation was found in the left hemisphere in the frontopolar cortex (area 10), the anterior cingulate cortex (area 32), and the middle temporal cortex (area 21) and in the right hemisphere in the dorsolateral PFC (area 9), the ventrolateral PFC (area 45), the

Table 5

Receiving negative feedback (event 1) minus receiving positive feedback (event 3)

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Frontopolar cortex (area 10)					
Left	-32	52	12	4.22	1656
Right	34	58	12	4.46	4176
Middorsolateral PFC (46 and 9/46)					
Left	-48	24	30	5.14	>10 000
Right	48	26	34	4.48	>10 000
Midventrolateral PFC (47/12)					
Left	-30	26	-2	6.71	>10 000
Right	32	26	2	7.42	>10 000
Anterior cingulate cortex (area 32)					
Left	-8	32	26	5.6	>10 000
Medial premotor cortex (SMA) (area 6)					
Left	-4	14	52	7.29	>10 000
Right	8	16	48	6.23	>10 000
Posterior PFC (areas 6, 8, and 44)					
Left	-40	6	28	5.65	>10 000
Right	42	4	34	6.13	>10 000
Lateral premotor cortex (area 6)					
Left	-44	2	40	6.93	>10 000
Inferior parietal cortex (area 40)					
Left	-38	-46	46	3.88	>10 000
Right	36	-46	42	4.73	>10 000
Posterior parietal cortex (area 7)					
Left	-28	-48	44	4.48	>10 000
Right	30	-52	42	4.41	>10 000
Inferior temporal cortex (area 37)					
Left	-48	-60	-14	7.04	>10 000
Right	50	-60	-12	5.66	>10 000
Precuneus (area 7)					
Left	-6	-66	52	4.78	>10 000
Right	8	-64	52	4.38	>10 000
Occipital cortex (area 17)					
Left	-14	-96	-2	6.39	>10 000
Right	-2	-90	0	4.3	>10 000
Occipital cortex (area 18)					
Left	-34	-86	12	6.97	>10 000
Right	14	-98	10	5.7	>10 000
Occipital cortex (area 19)					
Left	-28	-78	28	6.75	>10 000
Right	32	-78	30	5.72	>10 000
Caudate nucleus					
Left	-10	14	4	5.78	>10 000
Right	14	14	2	6.61	>10 000
Thalamus					
Left	-8	-16	10	5.52	>10 000
Right	10	-12	8	5.47	>10 000
Red nucleus					
Left	-6	-24	-2	5.48	>10 000
Right	6	-24	-2	5.64	>10 000

Table 6

Matching after negative feedback (event 2) minus matching after positive (event 4)

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Frontopolar cortex (area 10)					
Left	-34	58	14	6.88	>10 000
Right	30	60	0	6.38	>10 000
Middorsolateral PFC					
Left (areas 46 and 9/46)	-36	44	24	4.35	>10 000
Right (areas 46 and 9/46)	40	48	24	5.09	>10 000
Left (area 9)	-42	28	36	6.01	>10 000
Right (area 9)	44	34	40	5.64	>10 000
Anterior cingulate cortex (area 32)					
Left (area 32)	-4	42	20	5.42	>10 000
Right (area 32)	2	34	18	4.64	>10 000
Supplementary motor area (area 6)					
Left	-2	28	42	8.17	>10 000
Right	2	30	44	8.66	>10 000
Posterior PFC					
Right (junction of areas 6, 8, and 44)	42	12	38	6.5	>10 000
Midventrolateral PFC (area 47/12)					
Left	-44	18	-6	4.9	5360
Right	46	18	-8	5.44	>10 000
Midventrolateral PFC (area 45)					
Right	54	20	16	4.12	>5000
Lateral premotor cortex (area 6)					
Left	-18	10	74	4.18	>10 000
Right	30	8	62	4.97	>10 000
Middle temporal cortex (area 21)					
Right	66	-34	0	4.7	2984
Posterior parietal cortex (area 40)					
Left	-42	-54	44	6.48	>10 000
Right	48	-46	48	8.18	>10 000
Posterior parietal cortex (area 7)					
Left	-32	-64	48	5.96	>10 000
Right	36	-60	54	6.92	>10 000
Precuneus (area 7)					
Left	-8	-78	58	4.96	>10 000
Right	4	-72	52	7.03	>10 000
Occipital cortex (area 18)					
Left	-20	-92	6	4.08	>10 000
Occipital cortex (area 17)					
Left	18	-96	-10	4.07	>10 000
Putamen					
Left	-30	6	6	3.44*	152
Right	34	2	2	4.26	>5000

medial PFC (area 8), the supplementary motor area (area 6), and bilaterally in the posterior parietal cortex (area 40) and the putamen (Table 8).

Table 7
(Receiving negative feedback – receiving positive feedback) – (matching after negative feedback – matching after positive feedback)

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Midventrolateral PFC (area 47/12)					
Right	31	24	10	4.15	216
Middorsolateral PFC (9/46)					
Left	-46	26	30	3.73	176
Posterior PFC (areas 6 and 8)					
Left	-33	16	24	3.63	184
Left	-43	4	44	4.54	1256
Temporal cortex (area 37)					
Right	41	-72	0	3.65	240
Occipital cortex (area 19)					
Left	-23	-80	30	4.68	1872
Right	31	-74	32	3.57	192
Occipital cortex (area 17)					
Left	-12	-96	0	4.13	272
Caudate nucleus					
Right	12	18	6	3.61*	56

Table 8
(Matching after negative feedback – matching after positive feedback) – (receiving negative feedback – receiving positive feedback)

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Frontopolar cortex (area 10)					
Left	-2	62	-8	5.46	9872
Dorsolateral PFC (area 9)					
Right	16	60	34	5.03	2792
Anterior cingulate cortex (area 32)					
Left	-2	50	-4	6.15	9872
Medial PFC (area 8)					
Right	16	52	44	4.53	2792
VLPFC (area 45)					
Right	50	36	0	4.22	1656
Supplementary motor area (area 6)					
Right	4	36	62	3.89	1712
Middle temporal cortex (area 21)					
Left	-46	-8	-28	4.42	832
Posterior parietal cortex (area 40)					
Left	-50	-58	46	4.93	5512
Right	54	-46	44	4.33	1464
Putamen					
Left	-30	2	6	4.31	1464
Right	32	-14	6	4.75	2536

Table 9
Frontal and basal ganglia activation during the lexical WWST

	Receiving negative feedback	Matching after negative feedback	Receiving positive feedback	Matching after positive feedback	Receiving negative versus receiving positive	Matching after negative versus matching after positive
DLPFC	B	B	—	B	B	B
VLPFC (47/12)	B	B	—	L	B	B
VLPFC (45)	—	B	—	L	—	R
PPFC	L	B	—	L	B	B
ACC	L	R	—	—	L	B
Caudate	B	—	—	—	B	—
Putamen	—	—	—	—	—	B

The first 4 boxes represent the presence of significant increased activity relative to the appropriate control condition. B, bilateral; R, right; L, left; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; PPFC, posterior prefrontal cortex; ACC, anterior cingulate cortex.

Discussion

Cortico-striatal Activity

The primary purpose of this study was to investigate the involvement of the striatum (caudate nucleus and the putamen) and the different subdivisions of the PFC in rule selection and execution when lexical stimuli are used. As predicted, 2 sets of cortico-striatal regions showed significant activation during the performance of the present lexical version of the task: one involving the ventrolateral PFC, the caudate nucleus, and the thalamus (Tables 5 and 9) during the planning of a set-shift and another involving the posterior PFC and the putamen during the execution of a set-shift (Tables 6 and 9). Indeed, receiving negative feedback compared with control feedback and also with receiving positive feedback, namely the comparisons that examine the planning of a set-shift, showed bilateral increase of activity in the caudate nucleus, the mediodorsal thalamus, and in area 47/12 of the ventrolateral PFC. This finding is consistent with previous studies that revealed greater involvement of these structures during the planning of novel actions (Lewis et al. 2004; Monchi et al. 2006) and during the planning of a set-shift using the traditional version of the WCST (Monchi et al. 2001). Furthermore, during the execution of a set-shift, which is shown in the contrast matching after negative feedback (event 2) versus matching after positive feedback (event 6), there was significant activation bilaterally in the posterior PFC (at the junction of areas 6 and 8), the putamen, and the thalamus. These areas are part of the “motor” fronto-striatal loop as defined by Alexander et al. (1986). This activity was also found when matching according to a new rule in the traditional card version of the WCST (Monchi et al. 2001) and shows that the posterior PFC and the putamen are involved in the execution of a set-shift, regardless of whether visual or language rules are used to guide the execution. The present study, therefore, provides further support that the putamen is specifically involved in matching according to a new rule and not according to an on-going one (Monchi et al. 2006). In agreement with the present results, other studies using language have also supported the involvement of the fronto-striatal regions in executive processes. First of all, lesion studies in bilinguals have indicated that damage to subcortical structures results in pathological language switching (Perani and Abutalebi 2005). Furthermore, focal lesions of the left caudate nucleus have shown a selective deficit of controlled syntactic processes (Friederici et al. 2003; Kotz et al. 2003).

Prefrontal Activity

Significant activity was found in the dorsolateral PFC during receiving negative feedback versus control feedback but not when comparing receiving positive feedback versus control feedback (areas 9 and 46, Fig. 4A and Table 7). In monkeys, lesions confined to the middorsolateral prefrontal cortical region that covers areas 46, 9, and 9/46 impair severely the monitoring of stimuli or events within working memory but not the maintenance of information per se (Petrides 1991, 1995, 2000). The involvement of the dorsolateral PFC in the monitoring (tracking) of information in humans has been supported by numerous functional neuroimaging studies across many sensory modalities, including language (Petrides 2005). In the case of the classical pictographic version of the WCST,

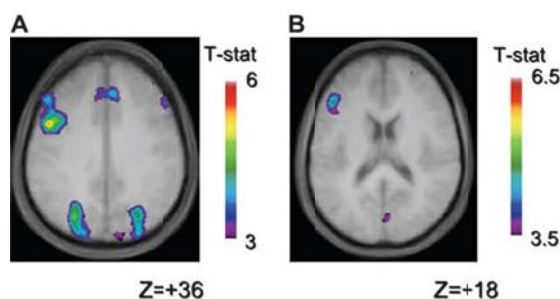


Figure 4. Location of the prefrontal peaks in the present study that differed from the pictogram version of the WCST. The anatomical MRI shown in (A) and (B) is the average of the T₁ acquisitions of the 14 participants transformed into stereotaxic space. (A) Horizontal section through the midlateral PFC peaks located at Z = +36. The peaks shown here are for receiving negative feedback versus control feedback. In the present lexical study (WWST), such a peak only occurred during receiving negative feedback but not during receiving positive feedback (Table 7), as in our previous studies with the pictographic version of the WCST. (B) Horizontal section through area 45 of the midventrolateral PFC peak located at Z = +18 mm. The peak shown here in the left hemisphere was obtained from the comparison matching following positive feedback versus control matching (Tables 4 and 7); a similar bilateral peak was also observed from the comparison matching following negative feedback versus control matching (Tables 6 and 7). No such peak was observed in our previous studies with the pictographic WCST.

significant activation of the dorsolateral PFC was observed during both feedback periods, both positive and negative. We had proposed that this involvement of the dorsolateral PFC was required to track the rule (color, shape, or number) that was previously selected in order to choose the rule for the next match (Monchi et al. 2001; Nagano-Saito et al. 2008). After training, positive feedback indicates that the same rule should be applied, while negative feedback promotes the use of a different rule for classification. We have recently provided further evidence for this functional role of the dorsolateral PFC by showing that performance on the WCST is impaired when stimulating with transcranial magnetic stimulation the dorsolateral PFC during the feedback periods but not during the matching ones (Ko et al. 2008). However, in the present study using the WWST, significant activation of the dorsolateral PFC is observed only during the negative feedback periods but not the positive ones. We postulate that visual rules (color, shapes, and number) are intrinsic to the stimulus while lexical ones (semantic, rhymes, and attack) require more abstraction, and therefore, the visual ones are more likely to interfere with each other. Thus, the monitoring process may be taxed to a greater extent when maintaining set in the task with visual rules than in the lexical one, which would explain the difference in dorsolateral PFC activity observed between the 2 tasks (WCST and WWST) during positive feedback in comparison with control feedback. Indeed, this interpretation is in agreement with the study of MacDonald et al. (2000) who showed that dorsolateral PFC is more engaged for color naming than for word reading, suggesting a role in monitoring. The authors also proposed that the dorsolateral PFC would be more implicated when a rule needs to be maintained in a situation in which a strong response tendency must be overridden.

Similarly to our results with the traditional WCST (Monchi et al. 2001; Nagano-Saito et al. 2008), patterns of activity in area 47/12 of the ventrolateral PFC were observed bilaterally during both receiving and matching negative feedback, namely the comparison examining the planning and execution of a set-

shift. It has been proposed that this prefrontal area is involved in the active comparison and retrieval of stimuli from memory according to a rule and that this area is not modulated by stimulus type (Petrides 2005). Evidence in favor of this proposal has been obtained both from functional neuroimaging studies (Petrides 2005) and, more recently, from single neuron recording in the macaque monkey (Cadoret and Petrides 2007). In the WCST or the current WWST, this process occurs after receiving a negative feedback. At this point, the participant needs to retrieve the possible available rules to perform a set-shift. This result is consistent with the other neuroimaging studies on the functional role of the PFC (Duncan and Owen 2000; Bunge 2004; Dove et al. 2008). Furthermore, in the monkey, lesions confined to the inferior prefrontal convexity lead to an impairment in shifting from a previously relevant rule to a new response mode (Iversen and Mishkin 1970). This region of the PFC described in the monkey is architecturally and topographically comparable with the VLPFC of the human brain as described by Petrides and Pandya (2002). Interestingly, analysis of cortico-cortical connection patterns in area 47/12 of the ventrolateral PFC in the monkey has shown that it is predominantly connected with the rostral inferotemporal cortex, namely the visual association cortex (Petrides and Pandya 2002). This anatomical evidence helps explain why area 47/12 is observed during the matching periods of both the WCST (Nagano-Saito et al. 2008) and the WWST.

One of the major difference with respect to the activation patterns of the PFC between our previous studies on the WCST and the current study on the WWST is linked to area 45 of the ventrolateral PFC. Indeed, in the current study, significant activation was observed in area 45 of the left ventrolateral PFC during both matching periods (Fig. 4B and Table 9). Interestingly, this activation was not observed in either of the 2 previous studies using the classic visual rule-based version of the task (Monchi et al. 2001; Nagano-Saito et al. 2008). Area 45 is predominantly connected with auditory association cortex of the superior temporal gyrus and multimodal cortex of the superior temporal sulcus. In both WCST and WWST, matching requires comparing visual and semantic attributes while only the WWST requires the comparison of phonological and auditory attributes. Consistent with this notion, functional neuroimaging of phonological processing has been more often associated with significant activation in area 45 of the ventrolateral PFC (Fiez 1997; Gitelman et al. 2005), while recent fMRI studies of verbal retrieval mechanisms have observed a specific involvement of area 47/12 in semantic retrieval (Bunge et al. 2003; Nagel et al. 2008), and a transcranial magnetic stimulation study has shown that disruption of region 47/12 specifically impairs semantic but not phonological processing (Devlin et al. 2003). Furthermore, many authors indicate that ventrolateral PFC is involved in tasks that required semantic selection (Thompson-Schill et al. 1997; Crosson et al. 2001; Tremblay and Gracco 2006; Nagel et al. 2008) or semantic access (Wagner et al. 2001; Devlin et al. 2003); however, the exact localization within the ventrolateral PFC is not always clear within these studies.

Recent studies by Badre et al. (2005, 2007) have proposed a 2-process model of mnemonic control supported by 2 subregions of the ventrolateral PFC, the anterior ventrolateral PFC (BA 47/12) and the midventrolateral PFC (BA 45). In one of these studies (Badre et al. 2005), the authors varied "selection

demands" by manipulating the associative strength and other features between the cue and the target. The results have shown that the involvement of anterior VLPFC (area 47/12) decreases with increasing associative strength between stimuli specifically. While the activity of mid-VLPFC (area 45) also increased with decreasing associative strength, it also increased with incongruence and judgment specificity (i.e., according to a specific feature as opposed to a global judgment). The authors proposed that area 45 plays a more global role in control retrieval especially as competition increases among the items. In our case, the matching period in the WWST is more analogous to the weak association strength than in the matching period in the WCST because visual features in the WCST had strong association and consequently the demand on controlled retrieval is lower for the WCST than for the WWST. Furthermore, visual rules (color, shapes, and number) are intrinsic to the stimulus while lexical ones (semantic, rhymes, and attack) require more abstraction, and therefore, matching according to a specific feature or rule induces more competition in the WWST than in the WCST and requires more controlled retrieval. These latter interpretations are in accordance with the fact that no significant activity was found in area 45 in any of the matching periods (matching following positive or negative feedback) of the WCST (Monchi et al. 2001; Nagano-Saito et al. 2008) while it was found in the present study using the WWST in both matching periods and more specifically within the (matching after negative feedback versus matching after positive feedback) minus (receiving negative feedback versus receiving positive feedback) interaction (Table 8).

Conclusion

The present study shows that the involvement of the fronto-striatal regions in executive processes seems to remain the same regardless of the nature of the stimulus material, visual nonverbal or verbal. Furthermore, patterns of PFC activation in the WWST indicate recruitment of additional regions that relate to the specific nature of the material to be processed (such as area 45 for the lexical stimuli) but do not support different roles of these regions across sensory modalities. Moreover, the present investigation is consistent with the case studies of Pickett et al. (1998) and Longworth et al. (2005) where patients with bilateral lesions in the caudate nucleus as well as in the putamen were impaired in understanding distinctions in meaning conveyed by syntax in English sentences, as well as in the ability to shift from different cognitive sets. Similarly, Lieberman et al. (2005) reported an increase of error rates in comprehending syntax and set-shifting resulting from an hypoxic injury to the globus pallidus induced by high altitude (Mount Everest climbers). Finally, the present study provides further support to the proposal that the cortico-striatal regions that regulate language comprehension also regulate many aspects of behavior such as motor control and abstract reasoning (Lieberman 2002). Indeed, Longworth et al. (2005) have proposed that patients with lesions to the basal ganglia may reflect impairment of a function that is not specific to language but that is involved in language comprehension and production.

Funding

Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (327518 to O.M.). O.M. receives a faculty award from the Fonds

de la recherche en santé du Québec; F.S. received a PhD studentship from the Université du Québec à Montréal.

Notes

The authors would like to thank all the participants, the staff of the functional Neuroimaging Unit at the Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, and Atsuko Nagano for practical help. *Conflict of Interest:* None declared.

References

- Abutalebi J, Brambati SM, Annoni JM, Moro A, Cappa SF, Perani D. 2007. The neural cost of the auditory perception of language switches: an event-related functional magnetic resonance imaging study in bilinguals. *J Neurosci.* 27:13762-13769.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 9:357-381.
- Ali N, Green DW, Kherif F, Devlin JT, Price CJ. 2010. The role of the left head of caudate in suppressing irrelevant words. *J Cogn Neurosci.* 22:2369-2386.
- Badre D, Poldrack RA, Pare-Blagoev EJ, Insler RZ, Wagner AD. 2005. Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron.* 47:907-918.
- Bar-Gad I, Bergman H. 2001. Stepping out of the box: information processing in the neural networks of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol.* 11:689-695.
- Bonin P, Peereboom R, Malardier N, Meot A, Chalard M. 2003. A new set of 299 pictures for psycholinguistic studies: French norms for name agreement, image agreement, conceptual familiarity, visual complexity, image variability, age of acquisition, and naming latencies. *Behav Res Methods Instrum Comput.* 35:158-167.
- Bunge SA. 2004. How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cognit Affect Behav Neurosci.* 4:564-579.
- Bunge SA, Kahn I, Wallis JD, Miller EK, Wagner AD. 2003. Neural circuits subserving the retrieval and maintenance of abstract rules. *J Neurophysiol.* 90:3419-3428.
- Cadoret G, Petrides M. 2007. Ventrolateral prefrontal neuronal activity related to active controlled memory retrieval in nonhuman primates. *Cereb Cortex.* 17(1 Suppl):i27-i40.
- Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr.* 18:192-205.
- Crosson B, Sadek JR, Maron L, Goicoy D, Mohr CM, Auerbach EJ, Freeman AJ, Leonard CM, Briggs RW. 2001. Relative shift in activity from medial to lateral frontal cortex during internally versus externally guided word generation. *J Cognit Neurosci.* 13:272-283.
- Devlin JT, Matthews PM, Rushworth MF. 2003. Semantic processing in the left inferior prefrontal cortex: a combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. *J Cognit Neurosci.* 15:71-84.
- Dove A, Manly T, Epstein R, Owen AM. 2008. The engagement of mid-ventrolateral prefrontal cortex and posterior brain regions in intentional cognitive activity. *Hum Brain Mapp.* 29:107-119.
- Dubois B, Pillon B. 1997. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol.* 244:2-8.
- Duncan J, Owen AM. 2000. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci.* 23:475-483.
- Fiez JA. 1997. Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp.* 5:79-83.
- Friederici AD, Kotz SA, Werheid K, Hein G, von Cramon DY. 2003. Syntactic comprehension in Parkinson's disease: investigating early automatic and late integrational processes using event-related brain potentials. *Neuropsychology.* 17:133-142.
- Gitelman DR, Nobre AC, Sonty S, Parrish TB, Mesulam MM. 2005. Language network specializations: an analysis with parallel task

- designs and functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 26:975-985.
- Grossman M. 1999. Sentence processing in Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 40:387-413.
- Haber S. 2003. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat*. 36:317-330.
- Iversen SD, Mishkin M. 1970. Perseverative interference in monkeys following selective lesions of the inferior prefrontal convexity. *Exp Brain Res*. 11:376-386.
- Kemp JM, Powell TP. 1971. The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci*. 262:441-457.
- Klein D, Zatorre RJ, Milner B, Meyer E, Evans AC. 1994. Left putaminal activation when speaking a second language: evidence from PET. *Neuroreport*. 5:2295-2297.
- Ko JH, Monchi O, Pfitz A, Petrides M, Strafella AP. 2008. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex affects performance of the Wisconsin card sorting task during provision of feedback. *Int J Biomed Imaging*. 2008:143238.
- Kotz SA, Frisch S, von Cramon DY, Friederici AD. 2003. Syntactic language processing: ERP lesion data on the role of the basal ganglia. *J Int Neuropsychol Soc*. 9:1053-1060.
- Levy R, Friedman HR, Davachi L, Goldman-Rakic PS. 1997. Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *J Neurosci*. 17:3870-3882.
- Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. 2004. Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci*. 19:755-760.
- Lieberman P. 2002. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol (Suppl 35)*:36-62.
- Lieberman P, Friedman J, Feldman LS. 1990. Syntax comprehension deficits in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*. 178:360-365.
- Lieberman P, Kako E, Friedman J, Tajchman G, Feldman LS, Jimenez EB. 1992. Speech production, syntax comprehension, and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Brain Lang*. 43:169-189.
- Lieberman P, Morey A, Hochstadt J, Larson M, Mather S. 2005. Mount Everest: a space analogue for speech monitoring of cognitive deficits and stress. *Aviat Space Environ Med*. 76:B198-B207.
- Longworth CE, Keenan SE, Barker RA, Marslen-Wilson WD, Tyler LK. 2005. The basal ganglia and rule-governed language use: evidence from vascular and degenerative conditions. *Brain*. 128:584-596.
- MacDonald AW 3rd, Cohen JD, Senger VA, Carter CS. 2000. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*. 288:1835-1838.
- Middleton FA, Strick PL. 2002. Basal-ganglia 'projections' to the prefrontal cortex of the primate. *Cereb Cortex*. 12:926-935.
- Monchi O, Petrides M, Doyon J, Postuma RB, Worsley K, Dagher A. 2004. Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *J Neurosci*. 24:702-710.
- Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. 2001. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 21:7733-7741.
- Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J. 2006. Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Ann Neurol*. 59:257-264.
- Nagano-Saito A, Leyton M, Monchi O, Goldberg YK, He Y, Dagher A. 2008. Dopamine depletion impairs frontostriatal functional connectivity during a set-shifting task. *J Neurosci*. 28:3697-3706.
- Nagel IE, Schumacher EH, Goebel R, D'Esposito M. 2008. Functional MRI investigation of verbal selection mechanisms in lateral prefrontal cortex. *Neuroimage*. 43:801-807.
- Natsopoulos D, Grouios G, Bostantzopoulou S, Mentenopoulos G, Katsarou Z, Logothetis J. 1993. Algorithmic and heuristic strategies in comprehension of complement clauses by patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 31:951-964.
- New B, Pallier C, Ferrand L, Matos R. 2001. Une base de données lexicales du français contemporain sur internet: LEXIQUE, L'Année Psychologique. 101:447-462. Available from: <http://www.lexique.org>.
- Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC. 1996. Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci*. 8:353-364.
- Perani D, Abutalebi J. 2005. The neural basis of first and second language processing. *Curr Opin Neurobiol*. 15:202-206.
- Petrides M. 1991. Monitoring of selections of visual stimuli and the primate frontal cortex. *Proc Biol Sci*. 246:293-298.
- Petrides M. 1995. Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann N Y Acad Sci*. 769:85-96.
- Petrides M. 2000. The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res*. 133:44-54.
- Petrides M. 2005. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci*. 360:781-795.
- Petrides M, Pandya DN. 2002. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci*. 16:291-310.
- Pickett ER, Kuniholm E, Protopapas A, Friedman J, Lieberman P. 1998. Selective speech motor, syntax and cognitive deficits associated with bilateral damage to the putamen and the head of the caudate nucleus: a case study. *Neuropsychologia*. 36:173-188.
- Talairach J, Tournoux P. 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme.
- Teichmann M, Gaura V, Demonet JF, Supiot F, Delliaux M, Verny C, Renou P, Remy P, Bachoud-Levi AC. 2008. Language processing within the striatum: evidence from a PET correlation study in Huntington's disease. *Brain*. 131:1046-1056.
- Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. 1997. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 94:14792-14797.
- Tremblay P, Gracco VL. 2006. Contribution of the frontal lobe to externally and internally specified verbal responses: fMRI evidence. *Neuroimage*. 33:947-957.
- Wagner AD, Pare-Blagoev EJ, Clark J, Poldrack RA. 2001. Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron*. 31:329-338.
- Worsley KJ. 2005. An improved theoretical P value for SPMS based on discrete local maxima. *Neuroimage*. 28:1056-1062.
- Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC. 2002. A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*. 15:1-15.

CHAPITRE 4 : A NEW LEXICAL CARD-SORTING TASK FOR STUDYING FRONTO-STRIATAL CONTRIBUTION TO PROCESSING LANGUAGE RULES

4.1 Introduction

Le troisième article présenté maintenant a été soumis à la revue *Brain and Language* en août 2010 et est en révision. Il repose sur la même expérimentation que celle de l'article précédent, mais analyse cette fois-ci le rôle des régions fronto-striatales par rapport aux différentes règles lexicales telles les règles sémantiques et phonologiques. En effet, les réseaux fronto-striataux mis à jour dans l'article précédent, s'ils permettaient une représentation parallèle des processus exécutifs sous-tendant la planification et l'exécution de règles lexicales, ne traitaient pas du rôle spécifique de ces réseaux dans les domaines de la sémantique et de la phonologie. Les méthodes utilisées pour l'analyse de nos données ont été celles du protocole en bloc amplement décrit dans le chapitre 1 de la section 1.6.7.

Le résultat principal de cette étude est la mise en évidence d'une voie ventrale sous-corticale, dédiée à l'aspect sémantique du langage et d'une autre voie, celle-ci dorsale, consacrée à l'aspect phonologique du langage. De façon plus spécifique, le CPF ventro-latéral, le CPF dorso-latéral, le gyrus fusiforme, le gyrus temporal ventral ainsi que le noyau caudé formeraient un ensemble de régions anatomiques impliquées dans le décodage du sens des mots, tandis que la région postérieure de Broca (aire 44), la jonction temporo-pariétale et les régions corticales motrices permettraient l'accès à la sonorité, c'est-à-dire au décodage du son produit par le mot.

La mise en perspective de deux résultats, l'un dans la réalisation de la version non lexicale du Wisconsin (WCST) et l'autre dans cette étude, s'avère probante puisque ces résultats sont convergents et laissent à penser que la voie sémantique ne serait peut-être pas spécifique au langage, mais le serait

plutôt aux fonctions exécutives de haut niveau nécessaires à son expression. En effet, l'activation du CPF ventro-latéral et du noyau caudé dans la planification du changement de règles de la version WCST s'observe également dans cette étude lors de la condition sémantique.

**A NEW LEXICAL CARD-SORTING TASK FOR STUDYING
FRONTO-STRIATAL CONTRIBUTION TO PROCESSING
LANGUAGE RULES**

F Simard^{1,2}, L Monetta³, A Nagano-Saito¹, O Monchi^{1,2}*

1. Functional Neuroimaging Unit, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. 2. Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montréal, QC, Canada. 3. Centre hospitalier Robert Giffard, Département de réadaptation, Université Laval, Québec, QC, Canada.

***Correspondence to: Dr. Oury Monchi,**

Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal.

4565, Queen Mary Rd,

Montréal (Québec) H3W 1W5, Canada.

Tel 1 (514) 340-3540 ext. 4013, Fax: 1 (514) 340-3548

Keywords : lexical rules, semantic, phonology, fMRI, striatum, prefrontal cortex, executive processes

Abstract

The role of fronto-striatal regions in processing different language rules such as semantic and (grapho) phonological ones is still under debate. We have recently developed a lexical analog of the Wisconsin card sorting task which measures set-shifting abilities where the visual rules (colour, number, shape) were replaced by three language ones: semantic, rhyme and syllable onset (attack). In the present study we aimed to compare fronto-striatal activations between the different lexical rules that are required for matching the test words to the response ones in this task. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), fourteen healthy, native French-speaking participants were scanned. The results showed that some regions within the brain language network are differentially involved in semantic and phonological processes. Semantic decisions activated significantly the ventrolateral prefrontal cortex, the dorsolateral prefrontal cortex, the fusiform gyrus, the ventral temporal lobe and the caudate nucleus, while phonological decisions produced significant activation in posterior Broca's area (area 44), the temporoparietal junction and motor cortical regions. These findings provide critical support for the existence of a ventral subcortical semantic pathway and a more dorsal phonological stream as proposed by Duffau (2008). Furthermore, we propose that the strong involvement of area 47/12 of the ventrolateral prefrontal cortex and caudate nucleus observed in semantic processing, is not specific to language, but to the fact that a category or a rule has to be retrieved amongst competing ones in memory, similarly to what is observed when planning a set-shift in the original (non-lexical) version of the Wisconsin card sorting task.

Introduction

The role of the basal ganglia and the striatum especially in cognitive and language processes is still under debate. In the cognition domain, the few

lesions studies on patient with focal lesions of the striatum indicated either a deficit in switching attention to newly relevant stimulus features suggesting a role in the selection of behaviorally relevant stimuli (Cools, Ivry, & D'Esposito, 2006) or a role in action selection and/or the inhibition of irrelevant information (Yehene, Meiran, & Soroker, 2008). In the language domain, some authors have reported that focal lesions to the BG induce speech apraxia and dysarthria (Radanovic & Scaff, 2003), impairment in comprehension (M.P. Alexander, 1992; Cappa, Cavallotti, Guidotti, Papagno, & Vignolo, 1983; A. R. Damasio, Damasio, Rizzo, Varney, & Gersh, 1982) and deficit of controlled syntactic processes (Friederici & Kotz, 2003a; Kotz, Frisch, von Cramon, & Friederici, 2003) whereas others consider that lesion confined exclusively to the BG in the absence of cortical lesion produce little disturbance of language (B. Crosson, 1985).

Much of what we know about the role of BG in language and executive processes comes from neuro-degenerative diseases such as Parkinson's disease (PD) or Huntington's disease (HD) which result in damages to the basal ganglia but who also extends to cortical regions as the disease progresses. The primary symptoms of these diseases concern movement but language and cognitive deficits are also observed. In some cases, these observations have led researchers to study PD and HD patients as neuropsychological models for determining how the basal ganglia contribute to language processing (Friederici, Kotz, Werheid, Hein, & von Cramon, 2003b; Grossman, *et al.*, 2003; Pell & Leonard, 2003; Tettamanti, *et al.*, 2005; Ullman, *et al.*, 1997).

In PD individuals symptoms related to communicative abilities have been reported at early stages of the disease: semantic difficulties (Arnott, Chenery, Murdoch, & Silburn, 2001; Bayles, Trosset, Tomoeda, Montgomery, & Wilson, 1993; Copland, *et al.*, 2003; Troster, Stalp, Paolo, Fields, & Koller, 1995) lexical ambiguity resolution (Copland, Chenery, &

Murdoch, 2000, 2001), prosodic deficits (Monetta, Cheang, & Pell, 2008; Monetta, Grindrod, & Pell, 2009; Pell, Cheang, & Leonard, 2006), non-literal comprehension deficits (Berg, Bjornram, Hartelius, Laakso, & Johnels, 2003; Monetta, *et al.*, 2009; Monetta & Pell, 2007) and lexical access deficits (Henry & Crawford, 2004). Sentence comprehension deficits linked to syntax have also been noted in several Parkinson's studies (Grossman, *et al.*, 1991; P. Lieberman, Friedman, & Feldman, 1990; P. Lieberman, *et al.*, 1992; Natsopoulos, *et al.*, 1993). Furthermore, it has been proposed that impaired sentence comprehension in PD may reflect an inability to shift cognitive sets (P Lieberman, 2002). In fact, studies of patients with PD suggest that this disease is frequently accompanied by impairments in executive functions such as planning and attentional set-shifting ability (Monchi, *et al.*, 2004; Monchi, Petrides, Mejia-Constain, & Strafella, 2007; Owen, *et al.*, 1992; Owen, Sahakian, Semple, Polkey, & Robbins, 1995).

Studies on patients with HD have suggested that the role of the striatum in language lies in processing rules of lexical nature (Teichmann, *et al.*, 2008) and in semantic verbal fluency (Ho, *et al.*, 2003). These patients were also impaired in executive function such as planning, problem solving and cognitive flexibility (Lawrence, Watkins, Sahakian, Hodges, & Robbins, 2000) and exhibited deficit in tasks that required shifting cognitive sets like the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Paulsen, *et al.*, 1995). On the other hand, in a study with PD and HD patients, Longworth and al. (2005) showed that the striatum plays a restricted, non-language specific, inhibitory role in the late stages of language processing. Together, the studies reported above support a role of the basal ganglia in both executive and language processes. However, it still remains to be determined whether the striatum may play a specific role in language or whether the language deficits observed following focal lesions of the basal ganglia are not in fact due to cognitive deficits that affect other modalities.

Thus far, the involvement of striatum and frontal structures in executive processes such as set shifting and planning has mainly been investigated in the context of visual stimuli, like images, objects or pictogram like the WCST. Monchi *et al.* (2001) reported the involvement of two different cortico-striatal loops during the performance of the WCST. Planning of a set-shift involved area 47/12 of the mid-ventrolateral prefrontal cortex (PFC), the caudate nucleus, and the thalamus, while the execution of a set-shift involved the posterior frontal cortex and the putamen. We have recently developed a lexical analog of the computerized WCST used by Monchi *et al.* (2001) called the Wisconsin word sorting task (WWST). The principles governing the task, such as rule application and set shifting, were the same as those in the original WCST, but the stimuli used in the present task were lexical. In this new task, subjects had to classify words according to one of three lexical rules: semantic, syllable onset (attack), syllable rhyme. On each trial, the subject was required to match a new word to one of four reference words, but was not told which one of the three rules to use. The rules had to be discovered by trial and error.

The new WWST thus measures this ability and, at the same time, was designed to analyze semantic and phonological processes performed by the same subject during a single experimental session. In our previous fMRI study using the WWST (Simard *et al.*, 2010 under review), we focused on the executive functions required to perform the task such as planning and executing a set-shift. Significant activation was found in a cortico-striatal loop that included areas 47/12 and 45 of the ventro-lateral prefrontal cortex (PFC), the caudate nucleus and the thalamus during the planning of a set-shift and another loop that included the posterior PFC and the putamen during the execution of a set-shift. These results suggested that the fronto-striatal loops contribute to the same executive processes regardless of whether they are applied to language rules or not.

Recent studies using fiber tracking using diffusion tensor imaging (Catani, Howard, Pajevic, & Jones, 2002; Catani, Jones, & ffytche, 2005; Makris, *et al.*, 2005) and intraoperative electrostimulation (Duffau, *et al.*, 2003a; Duffau, *et al.*, 2005) have suggested that similar fronto-striatal pathways may also be involved in the control of language and speech production. More specifically, the authors have proposed a ventral semantic stream that involved the ventrolateral PFC (areas 47/12, BA 45) and the dorsolateral PFC (area 9/46), posterior temporal regions and caudate nucleus and a dorsal phonological stream involving posterior frontal regions (areas 6, BA 44), supramarginal gyrus (area 40), ventral premotor cortex and posterior superior temporal regions (areas 22, 41, 42).

The aim of the present study was to explore the patterns of activations associated with the different language rules (semantic, syllable onset, syllable rhyme) and thus find out to what extent these cortico-subcortical networks are modulated by semantic and phonological processes using fMRI during the performance of the WWST. The hypothesis explored was that semantic decisions recruit significantly the ventral subcortical pathway, as has been suggested by recent cortico-subcortical electrostimulations studies (Duffau, Gatignol, Denvil, Lopes, & Capelle, 2003b; Duffau, Leroy, & Gatignol, 2008) while the phonological ones rely on a more dorsal phonological stream (Duffau, *et al.*, 2003b). In addition to the former model, we expected to see activation within the inferior-temporal visual association cortex for semantic decisions.

Materials and methods

Subjects

Fourteen healthy right-handed individuals, native French-speaking from Quebec (8 females, 6 males; mean age, 26 years; sd 2.29; range, 22-31 years)

participated in this study after giving informed consent. On average, participants had 15 years of schooling. None of them had any history of neurological or psychiatric disorder. The study was approved by the research ethics committee of the Regroupement Neuroimagerie Québec (CMER-RNQ). This committee follows the guidelines of the Tri-Council Policy Statement of Canada, the civil code of Quebec, the Declaration of Helsinki, and the code of Nuremberg.

Cognitive task

The newly developed WWST is a lexical analog of the computerized Wisconsin Card Sorting Task (WCST) used by Monchi *et al.* (2001). In this new task, subjects had to classify words according to one of three rules discovered by trial and error using feedback. Throughout the experiment, four reference words were presented in a row at the top of the screen. On each trial, the subject was required to match a new word, presented in the center of the computer screen and below the reference words, to one of the four reference words, but was not told which one of the three lexical rules (i.e. semantic, syllable onset and syllable rhyme) to use (Fig. 1).

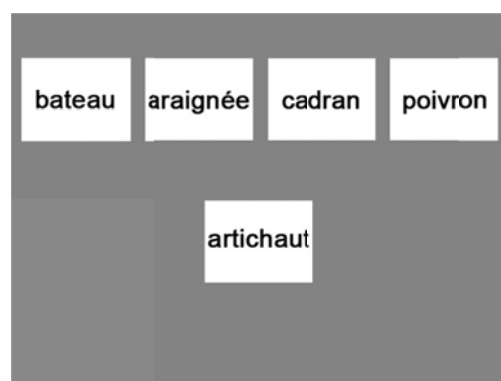


Fig. 1 An example of a typical trial of the WWST

In this example, the participant is presented with the word *artichaut* (artichoke) as a test stimulus. Matching according to semantics would require selection of the word *poivron* (*pepper*), according to rhyme syllable would require selection of the word *bateau* (*boat*), and according to onset syllable the word *araignée* (*spider*).

The selection was indicated by pressing the appropriate button of a magnetic resonance imaging compatible response box held with the right hand by the participant: the left button, associated with the index finger, moved a cursor under the reference card from left to right, and pressing the right button, corresponding to the middle finger, confirmed the selection. On each trial, participants had to find the proper classification rule and apply it based on feedback following each selection. A change in the screen brightness indicated to the subject whether the answer was correct (bright screen) or incorrect (dark screen). After six consecutive correct trials, the rule changed without warning and the subject had to discover the new rule of classification.

As the WWST is a lexical analog of the WCST, a strict correspondence was established between the verbal stimuli of the current version and the stimuli of the original WCST, as well as the rules and the number of exemplars (Fig.2). Specifically, the three classification rules of the original task (i.e. classification according to color, shape, and number of visual stimuli) were replaced by three lexical ones: one semantic and two phonological rules that consisted of the syllable onset and syllable rhyme. As in the original WCST, there were four matching possibilities for each one of the categories: four semantic categories: transportation, animals, objects, and vegetables; four phonological onset syllables: ‘ba’, ‘a’, ‘ca’, ‘poi’; four phonological rhyme syllables: ‘au’, ‘é’, ‘an’, ‘on’. Here are a few examples of such matching: Stimulus word ‘ARTICHAUT’ (artichoke) requiring semantic matching → answer POIVRON (pepper), i.e. from the vegetable category;

Stimulus word ‘ARTICHAUT’ requiring phonological matching based on the onset syllable → answer ARAIGNÉE (spider ‘a’); Match ‘ARTICHAUT’ phonologically based on the rhyme syllable → answer BATEAU (boat, ‘eau’).

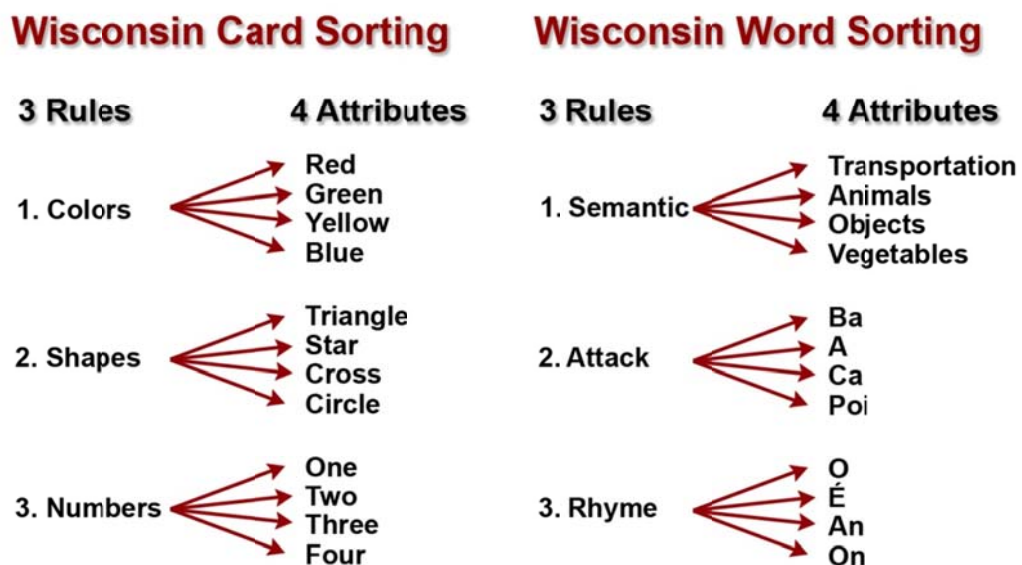


Fig. 2 Schematic diagram of the rule and attribute correspondence between the WWST and the WCST

The words were all chosen to be concrete according to the concreteness scale of Bonin *et al.* (Bonin, Peereman, Malardier, Meot, & Chalard, 2003) and to have the same phonological syllabic structure according to the French lexical database *lexique 3* (Pallier & Ferrand, 2005) <http://www.lexique.org/>. Word length ranged from four to nine letters; the number of syllables from two to three. Choosing broad categories was essential in order to achieve an exact correspondence with the constraints of the original WCST. This included controlling for the number of stimulus words that share more than one attribute with a given response card. For example, the words *barreau* and

bateau share the same onset and rhyme syllables. Words were selected out of over 135,000 words contained in the French lexical database *lexique 3* (Pallier & Ferrand, 2005). We selected the onset and rhyme syllable in which there were the most words. From this selection, we matched the words that shared the same onset and rhyme syllables and from this last selection, we finally chose the words that shared the same semantic category. Other criteria are also important in a lexical task such as the frequency of the words, the imagery value and the number of phonological and orthographic neighbors (Bonin, *et al.*, 2003). While we did control for some of these factors, a perfect compliance to all these latter constraints was not possible. However, since the participants were fully trained on the task prior to scanning, the possible confounding factors arising from such a design were minimized in our study.

All the participants performed the Wisconsin Word Sorting task (WWST), during a single experimental session. Each scanning session contained four functional runs; each run was made up of four blocks of the task. Each block consisted of three experimental (corresponding to each one of the three rules) and one control condition presented in a pseudo-random fashion. Before the scanning session began, subjects were fully trained on the task using a personal computer. They practiced until they performed the tasks with less than 2% of perseverative and set-loss errors. This optimal level of performance was reached within 5 blocks of the task by all participants. Prior to training, participants were also familiarized with the word list in order to verify that they knew the words and they could match each word according to the various categories. During the scanning period, the computer screen was projected onto a mirror in the MRI scanner, approximately 152.4 cm from the eyes of the participants.

The same periods that were identified for the WCST version of Monchi *et al.* (2001) were defined for the present lexical equivalent. The WWST

trials contained two types of periods: a matching period and a feedback period. The matching period started with the presentation of a new test word and continued until the selection of the participant. The length of this period varied from trial to trial depending on the subject's response time. This period was followed by a feedback period, which lasted 2.3 sec and started as soon as the subject had made his selection. This period ended with the presentation of the next word on the screen initiating a new trial.

Both positive and negative trials can occur, so that four types of events could be defined: receiving negative feedback indicated by a dark screen and informing the subject that the selection was incorrect and therefore a shift is required; matching after negative feedback, which is the execution of the first match after negative feedback using the newly chosen rule; receiving positive feedback indicated by a bright screen informing the subject that the current rule for classification must be maintained; matching after positive feedback, which is the execution of matching according to the current rule. A control condition was added in which the test word is one of the four reference words and the participant is required to match the test word to its reference twin. In this condition, two other event periods were defined: control feedback where the brightness of the screen does not change; and control matching, which is the execution of selecting the identical card amongst the reference cards.

In the analysis used for the present report, we removed the negative trials where there is a change of rule and activity within the matching periods of correct trials only were combined within each rule to study the neural activity linked to classification according to different lexical rules (e.g. semantic vs. graphophonologic). We also excluded the first two matching periods of correct trials to exclude all residual activity related to set-shifting. The following contrasts for statistical analysis were generated: (1) matching according to semantic minus control matching; (2) matching according to syllable rhyme minus control matching; (3) matching according to syllable

onset (attack) minus control matching; (4.a) matching according to semantic minus matching according to syllable rhyme; (4.b) matching according to syllable rhyme minus matching according to semantic; (5.a) matching according to semantic minus matching according to syllable onset; (5.b) matching according to syllable onset minus matching according to semantic; (6.a) matching according to syllable rhyme minus matching according to syllable onset; (6.b) matching according to syllable onset minus matching according so syllable rhyme.

Data acquisition

The participants were scanned using a 3T Siemens Trio Magnetom MRI scanner at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle du Centre de Gériatrie de l'Université de Montréal. The scanning session consisted of a 7 minute T1 3D gradient echo sequence with 1 mm³ resolution, followed by four series of echoplanar T2* weighted functional acquisitions with prospective motion correction. Each frame contained 36 slices of 3.5 mm each placed along the anterior commissure / posterior commissure with a matrix size 64 x 64 pixels, isotropic kernel 3.5 x 3.5 x 3.5 mm³, FA 90°, TE 30 ms. Those slices are repeated at every 2.5 sec, so that each functional series contained 210 acquisitions.

Data analysis

Data analysis was performed with the fmristat software developed by Worsley *et al.* (2002) (<http://www.math.mcgill.ca/keith/fmristat/>), in the same manner as in our earlier WCST studies (Monchi, *et al.*, 2004; Monchi, *et al.*, 2001). The first three frames of each run were discarded. Images from each run were first realigned to the fourth frame for motion correction and smoothed using a 6 mm full width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. The statistical analysis of the fMRI data was based on a

linear model with correlated errors. The design matrix of the linear model was first convolved with a difference of two gamma hemodynamic response functions timed to coincide with the acquisition of each slice. The correlation structure was modeled as an autoregressive process. At each voxel, the autocorrelation parameter was estimated from the least square residuals, 7 after a bias correction for correlation induced by the linear model. The autocorrelation parameter was first regularized by spatial smoothing and was then used to "whiten" the data and the design matrix. The linear model was re-estimated using least squares on the whitened data to produce estimates of effects and their standard errors. The resulting effects and standard effect files were then spatially normalized by nonlinear transformation into the standard proportional stereotaxic space of Talairach and Tournoux (1988) using the MNI305 brain as an approximation via the algorithm of Collins *et al.* (1994). Anatomical images were also normalized to the Talairach space using the same transformation. In a second step, runs, sessions and subjects were combined using a mixed effects linear model for the data taken from the previous analysis. A mixed effects analysis was performed by first estimating the ratio of the random effects variance to the fixed effects variance, then regularizing this ratio by spatial smoothing with a Gaussian filter. The amount of smoothing was chosen to achieve 110 effective degrees of freedom (Worsley, 2005; Worsley, *et al.*, 2002). Statistical maps were thresholded at $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons using the minimum between a Bonferroni correction and random field theory for all peaks. Predicted peaks that appeared in our hypotheses described at the end of the introduction are also reported at $p < 0.0001$ non-corrected and indicated by a * in the tables.

Results

Behavioral data

All 14 participants completed 64 conditions (four runs, 16 conditions

per run) with high accuracy. The mean accuracy level of performance for semantic condition was 3.7%, for rhyme was 3.08% and for attack was a 3.3 % correct answer. For this analysis, errors were removed. The response times were analyzed for the active and control conditions. The mean response times are shown in Table B. For the control condition, the average reaction time was 1285.61 ms. (sd: 165.86), comparatively to the semantic condition 1785.44 ms (sd: 234.74), syllable onset 1530.86 ms. (sd: 197.8) and syllable rhyme 1695.43 (sd: 181.22). There was a significant effect of conditions. Participants were faster during the control condition ($p < 0.00001$) relative to the attack ($p < 0.00001$) rhyme ($p < 0.0001$) and semantic conditions ($p < 0.002$). These results may be related to the particularity of each condition requiring different processes and therefore increasing the processing load. There was no significant effect of conditions between inter-rules comparison.

fMRI data

We investigated regional activity in frontal and striatal regions as subjects performed the WWST. This analysis enabled us to identify patterns of activation related to three lexical rules, semantic, rhyme and syllable onset (attack) when compared to the control condition. As expected, semantic matching activated the ventral subcortical pathway while the phonological ones produced a more dorsal phonological stream. To investigate the regional specialization related to each condition, direct contrast of semantic and phonological matching were tested. Relative to rhyme and attack matching, semantic matching recruited more frontal regions and caudate nucleus while the phonological conditions recruited more the parietal cortex.

Semantic decisions relative to control condition

When matching according to semantic was compared with control

matching (Table 1), significantly increased activity was observed, bilaterally, in the mid-ventrolateral PFC (area 47/12), the mid-dorsolateral PFC (area 9, 9/46), the anterior cingulate cortex (area 32), the posterior parietal cortex (area 7), the occipital cortex (areas 17, 18 and 19), and the cerebellum. There was also significant activation, in the left hemisphere, in the ventrolateral PFC (area 45), the frontopolar cortex (area 10), the lateral premotor cortex (area 6), the supplementary motor area (SMA, area 6, 8), the posterior cingulate cortex (area 23), and the inferior temporal cortex (area 37, fusiform gyrus). Subcortically, significantly increased activity was observed, bilaterally, in the dorsomedial and the pulvinar regions of the thalamus and in the caudate nucleus (Fig. 3A).

Rhyme decisions relative to control condition

Comparing the bold signal during matching according to syllable rhyme with control matching (Table 2) revealed significant bilateral activation in the ventrolateral PFC (area 47/12), the anterior cingulate cortex (area 32), the SMA (area 6, 8), the posterior parietal cortex (area 7), the inferior temporal cortex (area 37, fusiform gyrus), the occipital cortex (areas 17, 18 and 19) and the cerebellum. There were also significant increases in activity in the left hemisphere, in the frontopolar cortex (area 10), the left mid-dorsolateral PFC (area 9), the ventrolateral PFC (area 45), the posterior PFC (area 44), the lateral premotor cortex (area 6), and the posterior parietal cortex (area 40). Finally, significant activation was observed subcortically in the right globus pallidus and bilaterally in the thalamus.

Attack decisions relative to control condition

When comparing matching according to syllable onset (attack) with control matching (Table 3), significantly increased activity was observed bilaterally in the anterior cingulate cortex (area 32), the ventrolateral PFC

(area 47/12), the posterior parietal cortex (area 7), the occipital cortex (areas 17, 18 and 19) and the cerebellum. There was also a significant increase in activity in the left hemisphere, in the frontopolar cortex (area 10), the ventrolateral PFC (area 45), the dorsolateral PFC (area 9, 9/46), the SMA (area 6,8), the lateral premotor cortex (area 6), the posterior parietal cortex (area 40) and the inferior temporal cortex (area 37). Subcortically, significantly increased activity was observed, bilaterally, in the pulvinar region of the thalamus, in the globus pallidus, and in the left hemisphere in the dorsomedial thalamus.

Inter-rules comparisons

In the matching according to semantic minus matching according to syllable rhyme contrast (Table 4a), we observed significant activation in the left hemisphere in the ventrolateral PFC (area 45 and 47), the dorsolateral PFC (area 9/46), the hippocampus (area 36), the inferior temporal cortex (area 20), and the occipital cortex (area 17), as well as the right caudate nucleus. In the reverse contrast, i.e. syllable rhyme minus semantic matching (Table 4 b) significant activation was observed in the left posterior PFC (area 44, Fig. 3D), left inferior temporal cortex (area 37) and right occipital cortex (area 17). It should be noted that no activation was observed in the caudate nucleus even at a low threshold of 0.01 non-corrected.

When comparing semantic versus syllable onset matching (Table 5 a) there was significant activation in the left ventrolateral PFC (areas 45 and 47/12, Fig. 3B), the left temporal regions (areas 37 and 20, Fig. 3B), and in right occipital regions (areas 17 and 18). In the reverse comparison, matching according to syllable onset minus semantic (Table 5 b) (Fig. 3C), there was significant activation in the right frontopolar area (area 10), the the right posterior parietal cortex (area 40, Fig. 3C), and the left inferior temporal cortex (area 37).

As expected the comparisons between the two phonological rules yielded the least number of significant peaks of activation. When comparing rhyme syllable vs. attack matching (table 6 b) significant activation was observed bilaterally in regions 17, 18, and 19 of the occipital cortex and in the right anterior cingulate cortex (area 32). In the reverse contrast (Table 6 a), significant activation was observed in the right posterior parietal cortex (area 40) and the left occipital cortex (area 18).

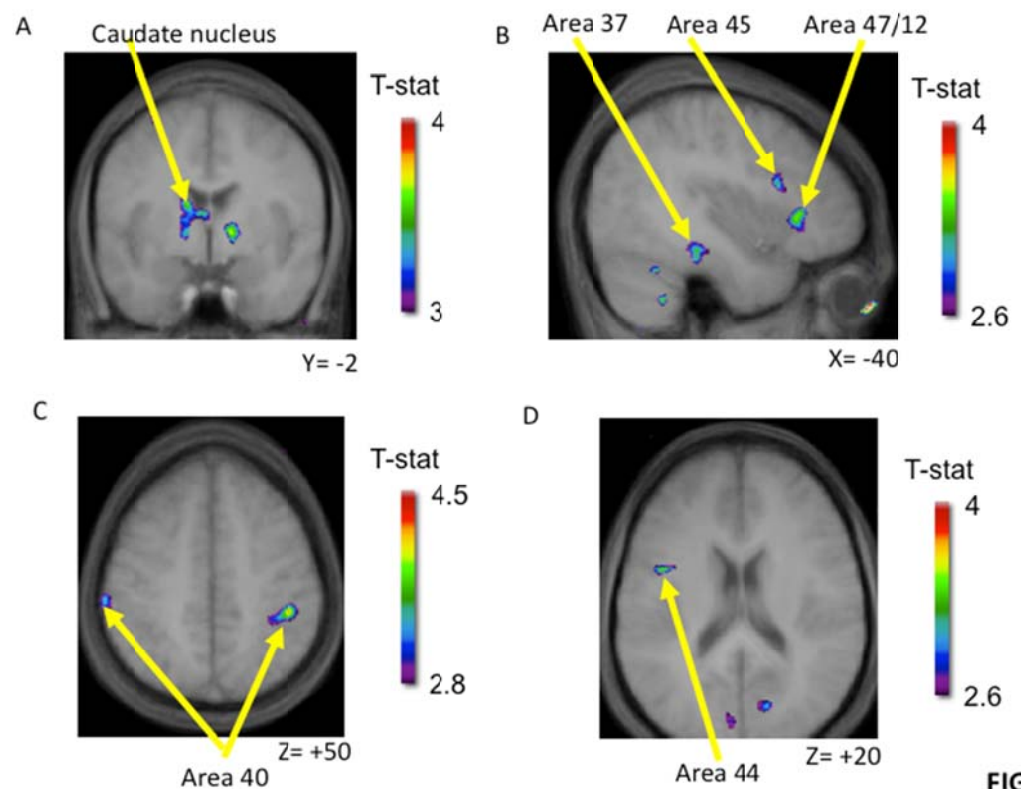


FIG. 3

Fig. 3 Location of the cortical and striatal peaks in the different contrasts.

The average functional activity is superimposed on the anatomical MRI which is the average of the T1 acquisitions of the 14 participants transformed into the Montreal Neurological Institute (MNI) standard proportional stereotaxic space. A. Coronal section through the left caudate nucleus, and the left and right thalamus peaks at $Y = -2$ for the semantic vs. control

contrast. **B.** Lateral section through the left fusiform gyrus (area 37), and the left ventrolateral prefrontal cortex (areas 45 and 47/12) peaks at $X = -40$ for the semantic vs. attack contrast. **C.** Horizontal section through the left and right posterior parietal cortex (area 40) peaks at $Z = +50$ for the attack vs. semantic contrast. **D.** Horizontal section through the left posterior prefrontal cortex (area 44) peak at $Z = +20$ for the rhyme vs. semantic contrast.

Discussion

Previous neuroimaging studies have examined similar aspects of language processing as the WWST (i.e. semantic, and phonological decisions) across different paradigms (Paulesu, *et al.*, 2000; C. J. Price, *et al.*, 1994). Here, we designed this task to examine brain activations associated with executive processes (Simard *et al.*, 2010, in press) and, at the same time, three different lexical processing, using a semantic rule and two phonological ones during a single experimental session. The results demonstrated common and specific activations within the semantic and phonological network and underlined different participation of the caudate nucleus and the thalamus in these processes.

Semantic network

In the semantic *versus the control condition* (Table 1), significant activations were observed in the ventral semantic pathway (Duffau, *et al.*, 2005) which includes areas 46, 9, 45, and 47/12 of the PFC, area 37 of the temporal cortex and the caudate nucleus together with the posterior parietal cortex, the anterior cingulate cortex and the supplementary area. However, when contrasting semantic matching to either one of the phonological rules, only regions within the semantic route were observed.

In particular significant activity of the caudate nucleus was observed when comparing semantic to the control condition and semantic to the rhyme

syllable condition. This finding is consistent with other studies that have noted activation in this area during semantic decisions (Mummary, Patterson, Hodges, & Price, 1998; C. J. Price, Moore, Humphreys, & Wise, 1997b) second language processing (J. Abutalebi, *et al.*, 2007; Crinion, *et al.*, 2006; Ruschemeyer, Fiebach, Kempe, & Friederici, 2005), and words generation (B. Crosson, *et al.*, 2003). Friederici (2006) has suggested that the left caudate nucleus is essential for processing language only when control processes are required but not when automatic mechanisms are sufficient. Furthermore, our previous neuroimaging studies as well as others have suggested that the caudate nucleus is particularly required when a novel selection has to be performed amongst competing rules or categories across different modalities (Francois-Brosseau, *et al.*, 2009; Monchi, *et al.*, 2001; Monchi, Petrides, Strafella, Worsley, & Doyon, 2006). Moreover, the involvement of the striatum increases as this choice becomes harder either because the rules or categories are hard to distinguish or because their number increases. In the context of the present study, we propose that the matching according to the semantic condition requires distinguishing the meaning of the word amongst four different semantic categories for every single test word presented. While this type of selection process may also occur in the rhyme and attack syllable conditions of our task, it is much easier for rhyme and attack matching in our task since phonological decisions can be made on the basis of the manipulation and access of perceptual properties (Booth, *et al.*, 2006). This explains why the caudate nucleus was not observed in either the attack vs. control or the rhyme vs. control conditions. This view is also supported by Lieberman (2000) who adopts a non-language specific view of the striatum (putamen and caudate nucleus), positing that it modulates language via general processes such as executive functions. It is also supported by Crosson (2007) who argued that the basal ganglia are not directly involved in primary language or semantic functions but have a role in

cognitive processes like the suppression of competing choices and the enhancement of selected actions. Moreover, neuropsychological studies of bilingual patients strongly correlate the role of the caudate nucleus in monitoring and controlling language in use rather than a specific semantic or phonological representation (Jubin; Abutalebi, Miozzo, & Cappa, 2000; Crinion, *et al.*, 2006; Moretti, *et al.*, 2001).

The bilateral activation of the mid-dorsolateral PFC observed in the semantic condition only, supports a role for this region in monitoring the contents of working memory. Indeed, in our study, manipulation of information in working memory requires keeping in mind the meaning of the current test as well as the four semantic categories in order to perform the matching. Once again, since phonological decisions can be processed on the basis of visual properties, such monitoring is less required for the other two rules. The involvement of the mid-dorsolateral PFC in the monitoring (tracking) of information in humans has been supported by numerous functional neuroimaging studies across many sensory modalities, including language (Petrides, 2005).

Several frontal activations associated with semantic condition were seen in the left inferior frontal gyrus (area 47/12), pars triangularis (area 45) and dorsolateral PFC (area 9/46). Several previous studies showed activations within those regions (S. Bookheimer, 2002). In particular, the involvement of the left area 47/12 in semantics was reported by Devlin *et al.* (2003) by showing that transcranial magnetic stimulation (TMS) over this area slows semantic but not phonological processing. It has been proposed that the ventrolateral PFC, which comprises areas 47/12 and 45, is involved in active retrieval of information from memory according to a rule (Petrides & Pandya, 2002) and several functional neuroimaging studies support this proposal (Petrides, 2005). A single neuron recording study in the macaque monkey is also in favor of this proposal (Cadoret & Petrides, 2007). In the present

study, the activation of the areas 47/12 and 45 occurs only when semantic decision is required since, at this point, the participant needs to retrieve the meaning of different words. Areas 45 and 47/12 have been linked to semantic task more than any other language tasks (Buckner, Raichle, & Petersen, 1995; Demonet, *et al.*, 1992; J. A. Fiez, 1997; Gold & Buckner, 2002; Steven E. Petersen, Fox, Posner, Mintun, & Raichle, 1989). But what we must remember here is that these areas are not essentially required for reading or repeating single words but they are required for generating word associations or when the meaning of words is accessed. In other words, these areas are involved when a cognitive process is required (C. J. Price, 2000). In summary, areas 47, 45 and 9/46 seem required in the execution aspects of semantic processing.

It should be noted that the fusiform gyrus is part of the so-called “basal temporal language area” which includes areas 19, 37 and 20. It has been shown that these areas are involved in semantic tasks (Binder, *et al.*, 1997; Demonet, Price, Wise, & Frackowiak, 1994; Vandenberghe, Price, Wise, Josephs, & Frackowiak, 1996). This basal temporal language area is thought to be related to lexicon access where semantic content is organized and spatially segregated (H. Damasio, Grabowski, Tranel, Hichwa, & Damasio, 1996; Ishai, Ungerleider, Martin, Schouten, & Haxby, 1999; Perani, *et al.*, 1999). Lesion and electrophysiological studies supported this hypothesis (M. P. Alexander, Hiltbrunner, & Fischer, 1989; Geschwind, 1965; Hart & Gordon, 1990; Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992). In particular, in an fMRI study, the role of the anterior inferior temporal gyrus (area 20) has been more active when participant read the names of objects, animals and fruits in order to make semantic decisions relative to phonological decisions (C. J. Price, *et al.*, 1997b). The activity of the fusiform gyrus (area 37) was not specific to the semantic condition in our study and was also found in both phonological conditions. It has been proposed that this region is involved in processing

orthographic information (Dehaene, *et al.*, 2004; Dehaene, Le Clec, Poline, Le Bihan, & Cohen, 2002). Despite a number of neurofunctional imaging studies involving this region in word-semantic processing (Tyler, *et al.*, 2003; R. Wise, *et al.*, 1991), there is increasing evidence that this region is now associated with a more general function than just orthographic. For instance, alternative account states that this region acts as a link between abstract visual form information and higher order properties such as associated meaning (semantic) or sound (phonology) (J. T. Devlin, Jamison, Gonnerman, & Matthews, 2006; C.; Price & Friston, 2005). This observation is also confirmed in an fMRI study by Bitan & Mesulam (2005) who found activation in the left fusiform gyrus during spelling (referring to orthographic information) and rhyming tasks (referring to phonological information).

Phonological network

Significant activations associated with phonological processes in the current study were seen in the left posterior PFC (area 44) and the supramarginal gyrus of the posterior parietal cortex (area 40). These two areas correspond to the network of activity involved in verbal working memory (Paulesu, Frith, & Frackowiak, 1993; Petrides, Alivisatos, Meyer, & Evans, 1993) and correspond to the well-known model of Baddeley (A. Baddeley, 1992, 2003) also called “phonological loop” which stores and rehearses verbal information. Functional neuroimaging studies also associated covert articulation and inner speech in this phonological loop (Blank, Scott, Murphy, Warburton, & Wise, 2002; Zatorre, Meyer, Gjedde, & Evans, 1996). In our two phonological conditions, the participant had to classify words according to syllable onset or rhyme and so as to refer to the sound of words. So, our visual phonological task required conversion between orthographic (how words look) and phonologic representations (how words sound) in order to find the answer. It is interesting to note that the activity of the posterior

inferior frontal cortex (area 44) was only observed in the syllable rhyme vs. control and the syllable rhyme vs. semantic contrasts but not in the attack vs. control condition. This pattern of activation is consistent with previous studies using tasks of phonological perception (J. A.; Fiez, *et al.*, 1995; Nixon, Lazarova, Hodinott-Hill, Gough, & Passingham, 2004; Paulesu, *et al.*, 1997). In an fMRI study, Booth *et al.* (2004) have shown significant activation in the left posterior PFC during a visual rhyming task. In the present study, the fact that only area 44 in the left hemisphere was activated is most probably related to the need for conversion from orthography to phonology which is strongly required in the visual rhyming condition but less so in the syllable attack condition. Activations in lateral supramarginal gyrus (area 40) was observed in the two phonological contrast minus control condition. Functional Imaging studies have noted the activation of this region in tasks accessing phonological store in working memory (Cabeza & Nyberg, 2000; Jonides, *et al.*, 1998). Particularly, area 40 seems mainly to be involved in phonological processing (Demonet, *et al.*, 1994; CJ Price, 1998; Seghier, *et al.*, 2004). The activation of this region is also consistent with the hypothesis that it may underlie the translation of orthographic symbols to phonemic representations (Lurito, Kareken, Lowe, Chen, & Mathews, 2000; Xu, *et al.*, 2001). In agreement with this suggestion, in the current study, the activation of BA 40 may represent the maintaining of phonological information (in this case several letters) while the participant is looking for the spelling of the other words.

Furthermore, phonological processing and more particularly visual rhyming (Bitan, *et al.*, 2005; Booth, *et al.*, 2004) requiring conversion from orthography to phonology, have also been associated with greater activation in the superior temporal gyrus (areas 22, 41, 42) (B. Crosson, *et al.*, 1999; Kareken, Lowe, Chen, Lurito, & Mathews, 2000; Lurito, *et al.*, 2000) and particularly in the superior temporal gyrus (Binder, *et al.*, 1994; Giraud &

Price, 2001; Howard, *et al.*, 1992). However, our results do not show such patterns of activation. This finding can be explained by the fact that this region may have also been required by the control condition. In fact, the control condition, in which the test word is one of the four reference words and where the participant is required to match the test word to its reference twin, may rely mostly on the phonological representational system. VanOrden & Goldinger (1994) have argued that when input to the orthographic system closely matches the information that is fed back from the phonologic system, skilled readers access phonologic information more automatically via the lateral temporal cortex. Several studies suggested that skilled readers automatically access the phonologic form of a word when reading (Booth, Perfetti, & MacWhinney, 1999; Plaut & Booth, 2000). Therefore given that both the rhyming condition and the control condition may both significantly require the lateral temporal cortex in our task, contrasting the two conditions would result of the disappearance of significant activation in this region (Table 2).

Conclusion

The current study has provided evidence that, visual words forms that are linked to auditory word forms on the one hand and meaning information conveyed by words on the other are mapped onto different networks of cortico-subcortical regions. While it is well known that different parts of cortical network may be specialized for semantic or phonological system, the function of the striatum is less clear. It is interesting to note that the same fronto-striatal regions that have been specifically identified using fMRI when planning a set-shift is required in the non lexical version of the task (Monchi, *et al.*, 2001) are also involved in the semantic network that was observed in the present study. Indeed, area 47/12 of the PFC and the caudate nucleus, together with the mediodorsal thalamus was observed in our previous study

using the standard WCST when receiving negative feedback and in the present study when matching according to the semantic rule. We propose that the processes required to plan a set-shift, that require retrieving a specific rule amongst competing ones, are also required when having to choose between different semantic categories and to a lesser extent between phonological categories. These findings might lead one to conclude that the basal ganglia and possibly the thalamic involvement in language processes are not specific to language but are critical for executive processes that are required for the performance of semantic and phonological tasks representation but also common to many other types of cognitive tasks not involving language. Finally, it should be noted, that from a clinical point of view the present task could be used as a language computerized variant of the known WCST to evaluate planning and selection capabilities of patients on the one hand as well as semantic and phonological processing on the other. This would contribute to the existing debate as to whether pathological adults populations presenting cortico-subcortical language deficits (such as patients with Parkinson's disease, Huntington disease, or with focal lesions of the basal ganglia occurring from stroke) are specific to language or occur from a more general deficit in executive processes.

Acknowledgements:

The authors would like to thank all the participants, the staff of the functional Neuroimaging Unit at the CRIUGM, and Atsuko Nagano for practical help. This work was funded by a grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada to OM (No 327518). OM receives a faculty award from the Fonds de la recherche en santé du Québec and FS received a Ph.D. studentship from the Université du Québec à Montréal.

Table 1. Matching according to Semantic minus control matching.

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	Y	z		
Frontopolar cortex (area 10)					
Left	-42	54	-4	7.22	> 10,000
Anterior cingulate cortex (area 32)					
Left	-8	36	28	3.72	> 10,000
right	10	36	28	5.33	> 10,000
Ventrolateral prefrontal cortex (area 47/12)					
Left	-30	30	4	7.46	> 10,000
Right	36	28	0	6.62	3120
Dorsolateral prefrontal cortex (area 9/46)					
Left (area 9)	-48	28	20	6.95	> 10,000
Right (area 9/46)	36	36	24	3.98*	304
Ventrolateral prefrontal cortex (area 45)					
Left	-52	28	28	7.22	> 10,000
Superior frontal cortex (area 8, 6 SMA)					
Left	-4	20	50	8.31	> 10,000
Lateral premotor cortex (area 6)					
Left	-48	8	44	5.66	> 10,000
Posterior cingulate cortex (area 23)					
Left	-2	-34	26	4.9	2520
Inferior temporal cortex (area 37)					
Left	-46	-62	-6	6.15	> 10,000
Lateral posterior parietal cortex (area 7)					
Left	-26	-62	42	7.5	> 10,000
Right	28	-68	52	4.41	> 10,000
Occipital cortex (area 19)					
Left	-30	-70	-10	6.79	> 10,000
Right	22	-68	-8	7.08	> 10,000
Occipital cortex (area 18)					
Left	-38	-80	-8	7.84	> 10,000
Right	30	-86	-4	7.51	> 10,000
Occipital cortex (area 17)					
Left	-8	-84	4	7.15	> 10,000
Right	8	-84	8	8.55	> 10,000
Mediodorsal thalamus					
Left dorsomedian	-6	-14	10	5.32	5272
Left Pulvinar	-26	-34	6	5.09	> 10,000
Right pulvinar	22	-28	0	5.47	824
Right dorsomedian	8	-14	10	3.87	5272
Caudate nucleus (head)					
Left	-12	-2	16	3.58	5272
Right	12	8	2	4.05	sc
Cerebellum					
Left	-38	-62	-28	4.07	> 10,000
Right	34	-74	-18	6.45	> 10,000

Table 2. Matching according to Rhyme minus control matching.

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Frontopolar cortex (area 10)					
Left	-26	54	14	4.27	1928
Mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 9)					
Left	-46	24	30	5.07	> 10,000
Ventrolateral prefrontal cortex (area 47/12)					
Left	-30	28	2	5.87	3016
Right	32	28	0	5.36	1816
Inferior frontal cortex (area 45)					
Left	-48	28	20	5.71	> 10,000
Posterior prefrontal cortex (area 44)					
Left	-34	12	30	5.14	> 10,000
Anterior cingulate cortex (area 32)					
Left	-8	30	36	4.48	> 10,000
Right	8	36	30	4.54	> 10,000
Superior frontal cortex (area 6, 8, SMA)					
Left	-4	14	56	7.03	> 10,000
Right	10	22	44	4.08	> 10,000
Lateral premotor cortex (area 6)					
Left	-50	6	44	5.74	> 10,000
Posterior inferior parietal cortex (area 40)					
Left	-28	-50	42	4.63	> 10,000
Posterior superior parietal cortex (area 7)					
Left	-24	-62	42	7.09	> 10,000
Right	28	-66	42	4.4	> 10,000
Inferior temporal cortex (area 37)					
Left	-42	-62	-12	5.82	> 10,000
Right	32	-54	-16	3.86	> 10,000
Occipital cortex (area 19)					
Left	-8	-84	8	6.14	> 10,000
Right	18	-88	24	7.23	> 10,000
Occipital cortex (area 18)					
Left	-18	-60	6	6.53	> 10,000
Right	10	-72	16	8.96	> 10,000
Occipital cortex (area 17)					
Left	-12	-70	12	6.79	> 10,000
Right	12	-86	4	8.31	> 10,000
Cerebellum					
Left	-4	-66	-22	4.68	> 10,000
Right	6	-76	-26	6.68	> 10,000
Thalamus					
Left Dorsomedian	-8	-12	10	5.29	2104
Left pulvinar	-22	-32	4	4.28	760
Right Ventrolateral	18	-14	14	4.7	4848
Right pulvinar	22	-28	0	5.95	4848
Globus pallidus					
Right	12	-2	0	5.47	4848

Table 3. Matching according to Attack minus control matching.

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Frontopolar cortex (area 10)					
Left	-38	62	8	9.91	5904
Anterior cingulate cortex (area 32)					
Left	-2	42	34	3.53	> 10,000
Right	8	34	32	3.5	> 10,000
Ventrolateral prefrontal cortex (47/12)					
Left	-30	28	2	6.29	2120
Right	32	28	0	5.1	1464
Ventrolateral prefrontal cortex (area 45)					
Left	-48	28	20	5.55	> 10,000
Dorsolateral prefrontal cortex (area 9)					
Left	-52	28	28	5.55	> 10,000
Superior frontal cortex (area 6,8, SMA)					
Left	-2	22	48	9.1	> 10,000
Lateral premotor cortex (area 6)					
Left	-48	6	42	6.11	> 10,000
Inferior temporal cortex (area 37, Fusiform)					
Left	-48	-62	-10	6.22	> 10,000
Posterior inferior parietal cortex (area 40)					
Left	-34	-46	44	5.26	> 10,000
Posterior superior parietal cortex (area 7)					
Left	-26	-60	42	7.53	> 10,000
Right	30	-64	50	5.26	> 10,000
Occipital cortex (area 19)					
Left	-22	-90	22	4.94	> 10,000
Right	22	-90	28	6.8	> 10,000
Occipital cortex (area 18)					
Left	-20	-86	-10	7.77	> 10,000
Right	8	-82	4	7.5	> 10,000
Occipital cortex (area 17)					
Left	-16	-90	-6	6.85	> 10,000
Right	18	-94	-8	5.68	> 10,000
Cerebellum					
Left	-28	-66	-30	5.8	> 10,000
Right	34	-74	-18	6.82	> 10,000
Thalamus					
Left pulvinar	-22	-32	4	4.53	704
Left dorsomedian	-6	-14	10	4.15	664
Right pulvinar	20	-30	14	4.02	640
Globus pallidus					
Left	-16	0	8	3.58	664
Right	14	0	4	4.73	984

Table 4. (a) Matching according to semantic minus matching according to rhyme

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Ventrolateral prefrontal cortex (area 47)					
Left	-56	30	-4	4.38	3656
Ventrolateral prefrontal cortex (area 45)					
Left	-58	32	4	3.95	3656
Dorsolateral prefrontal cortex (area 9/46)					
Left	-54	34	24	4.44	2016
Hippocampus (area 36)					
Left	-30	-38	-12	4.11	392
Inferior temporal cortex (area 20)					
Left	-38	-16	-24	3.28*	16
Occipital cortex (area 17)					
Left	-14	-94	0	4.28	1560
Caudate Nucleus					
Right	16	14	2	3.3*	24
(b) Matching according to rhyme minus matching according to semantic					
Posterior prefrontal cortex (BA 44)					
Left	-41	3	20	3.43*	32
Inferior temporal cortex (area 20)					
Right	48	0	-40	4.09*	208
Inferior temporal cortex (area 37, FG)					
Left	-46	-66	-2	3.57*	136
Occipital cortex (area 17) cuneus					
Right	18	-90	6	3.6*	192

Table 5. (a) Matching according to semantic minus matching according to attack

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Ventrolateral prefrontal cortex (area 45)					
Left	-30	24	14	3.93*	344
Mid-ventrolateral prefrontal cortex (area 47/12)					
Left	-38	28	4	3.83*	352
Inferior temporal cortex (area 37, FG)					
Left	-20	-48	-6	3.95*	128
Inferior temporal cortex (area 20)					
Left	-42	-30	-20	3.36*	40
Occipital cortex (area 17) cuneus					
Right	4	-72	8	3.92	1448
Occipital cortex (area 18)					
Right	18	-94	14	4.17	936

(b) Matching according to attack minus matching according to semantic

Frontopolar cortex (area 10)					
Right	6	68	0	3.92*	208
Inferior parietal cortex (area 40)					
Left	-60	-32	52	3.34*	80
Right	44	-36	52	4.35*	360
Inferior temporal cortex (area 37)					
Left	-52	-64	-2	3.37*	48

Table 6. (a) Matching according to attack minus matching according to rhyme

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Inferior parietal cortex (area 40)					
Right	34	-40	48	4.61	960
Occipital cortex (area 18)					
Left	-16	-88	-6	5.17	1304

(b) Matching according to rhyme minus matching according to attack

Anterior cingulate cortex (area 32)					
Right	12	38	20	3.84*	240
Occipital cortex (area 17) cuneus					
Left	-8	-72	18	4.63	>10000
Right	10	-68	10	5.54	>10000
Occipital cortex (area 18) lingual					
Left	-12	-62	6	3.96	>10000
Right	18	-86	-2	6.54	>10000
Occipital cortex (area 19) lingual					
Left	-18	-54	-6	4.56	>10000

References

- Abutalebi J, Brambati SM, Annoni JM, Moro A, Cappa SF, Perani D (2007) The neural cost of the auditory perception of language switches: an event-related functional magnetic resonance imaging study in bilinguals. *J Neurosci* 27: 13762-13769.
- Abutalebi J, Miozzo A, Cappa SF (2000) Do subcortical structures control „Älanguage selection,Ä in polyglots? evidence from pathological language mixing. *Neurocase: The Neural Basis of Cognition* 6: 51 - 56.
- Alexander MP (1992) Speech and language deficits after subcortical lesions of the left hemisphere: A clinical, CT, and PET study. In: *Neuropsychological disorders associated with subcortical lesions* (Vallar G, Cappa SF, Wallesch CW, eds.), pp 455-477. New York: Oxford University Press.
- Alexander MP, Hiltbrunner B, Fischer RS (1989) Distributed anatomy of transcortical sensory aphasia. *Arch Neurol* 46: 885-892.
- Arnott WL, Chenery HJ, Murdoch BE, Silburn PA (2001) Semantic priming in Parkinson's disease: evidence for delayed spreading activation. *J Clin Exp Neuropsychol* 23: 502-519.
- Baddeley A (1992) Working memory. *Science* 255: 556-559.
- Baddeley A (2003) Working memory and language: an overview. *J Commun Disord* 36: 189-208.
- Bayles KA, Trosset MW, Tomoeda CK, Montgomery EB, Jr., Wilson J (1993) Generative naming in Parkinson disease patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 15: 547-562.
- Berg E, Bjornram C, Hartelius L, Laakso K, Johnels B (2003) High-level language difficulties in Parkinson's disease. *Clin Linguist Phon* 17: 63-80.

- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T (1997) Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 17: 353-362.
- Binder JR, Rao SM, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Bandettini PA, Wong EC, Estkowski LD, Goldstein MD, Haughton VM, *et al.* (1994) Functional magnetic resonance imaging of human auditory cortex. *Ann Neurol* 35: 662-672.
- Bitan T, Booth JR, Choy J, Burman DD, Gitelman DR, Mesulam MM (2005) Shifts of effective connectivity within a language network during rhyming and spelling. *J Neurosci* 25: 5397-5403.
- Blank SC, Scott SK, Murphy K, Warburton E, Wise RJ (2002) Speech production: Wernicke, Broca and beyond. *Brain* 125: 1829-1838.
- Bonin P, Peereman R, Malardier N, Meot A, Chalard M (2003) A new set of 299 pictures for psycholinguistic studies: French norms for name agreement, image agreement, conceptual familiarity, visual complexity, image variability, age of acquisition, and naming latencies. *Behav Res Methods Instrum Comput* 35: 158-167.
- Bookheimer S (2002) Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci* 25: 151-188.
- Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM (2004) Development of brain mechanisms for processing orthographic and phonologic representations. *J Cogn Neurosci* 16: 1234-1249.
- Booth JR, Lu D, Burman DD, Chou TL, Jin Z, Peng DL, Zhang L, Ding GS, Deng Y, Liu L (2006) Specialization of phonological and semantic processing in Chinese word reading. *Brain Res* 1071: 197-207.
- Booth JR, Perfetti CA, MacWhinney B (1999) Quick, automatic, and general activation of orthographic and phonological representations in young readers. *Dev Psychol* 35: 3-19.

- Buckner RL, Raichle ME, Petersen SE (1995) Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J Neurophysiol* 74: 2163-2173.
- Cabeza R, Nyberg L (2000) Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12: 1-47.
- Cadoret G, Petrides M (2007) Ventrolateral prefrontal neuronal activity related to active controlled memory retrieval in nonhuman primates. *Cereb Cortex* 17 Suppl 1: i27-40.
- Cappa SF, Cavallotti G, Guidotti M, Papagno C, Vignolo LA (1983) Subcortical aphasia: two clinical-CT scan correlation studies. *Cortex* 19: 227-241.
- Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK (2002) Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 17: 77-94.
- Catani M, Jones DK, ffytche DH (2005) Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 57: 8-16.
- Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC (1994) Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 18: 192-205.
- Cools R, Ivry RB, D'Esposito M (2006) The human striatum is necessary for responding to changes in stimulus relevance. *J Cogn Neurosci* 18: 1973-1983.
- Copland DA, Chenery HJ, Murdoch BE (2000) Processing lexical ambiguities in word triplets: evidence of lexical-semantic deficits following dominant nonthalamic subcortical lesions. *Neuropsychology* 14: 379-390.
- Copland DA, Chenery HJ, Murdoch BE (2001) Discourse priming of homophones in individuals with dominant nonthalamic subcortical

- lesions, cortical lesions and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 23: 538-556.
- Copland DA, de Zubicaray GI, McMahon K, Wilson SJ, Eastburn M, Chenery HJ (2003) Brain activity during automatic semantic priming revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 20: 302-310.
- Crinion J, Turner R, Grogan A, Hanakawa T, Noppeney U, Devlin JT, Aso T, Urayama S, Fukuyama H, Stockton K, Usui K, Green DW, Price CJ (2006) Language control in the bilingual brain. *Science* 312: 1537-1540.
- Crosson B (1985) Subcortical functions in language: a working model. *Brain Lang* 25: 257-292.
- Crosson B, Benefield H, Cato MA, Sadek JR, Moore AB, Wierenga CE, Gopinath K, Soltysik D, Bauer RM, Auerbach EJ, Gokcay D, Leonard CM, Briggs RW (2003) Left and right basal ganglia and frontal activity during language generation: contributions to lexical, semantic, and phonological processes. *J Int Neuropsychol Soc* 9: 1061-1077.
- Crosson B, Benjamin M, Levy I (2007) Role of the basal ganglia in language and semantics: supporting cast. In: *Neural basis of semantic memory* (M.A.Kraut JH, ed.). New York: Cambridge University Press.
- Crosson B, Rao SM, Woodley SJ, Rosen AC, Bobholz JA, Mayer A, Cunningham JM, Hammeke TA, Fuller SA, Binder JR, Cox RW, Stein EA (1999) Mapping of semantic, phonological, and orthographic verbal working memory in normal adults with functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychology* 13: 171-187.
- Damasio AR, Damasio H, Rizzo M, Varney N, Gersh F (1982) Aphasia with nonhemorrhagic lesions in the basal ganglia and internal capsule. *Arch Neurol* 39: 15-24.

- Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR (1996) A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 380: 499-505.
- Dehaene S, Jobert A, Naccache L, Ciuciu P, Poline JB, Le Bihan D, Cohen L (2004) Letter binding and invariant recognition of masked words: behavioral and neuroimaging evidence. *Psychol Sci* 15: 307-313.
- Dehaene S, Le Clec HG, Poline JB, Le Bihan D, Cohen L (2002) The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus. *Neuroreport* 13: 321-325.
- Demonet JF, Chollet F, Ramsay S, Cardebat D, Nespoulous JL, Wise R, Rascol A, Frackowiak R (1992) The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain* 115 (Pt 6): 1753-1768.
- Demonet JF, Price C, Wise R, Frackowiak RS (1994) Differential activation of right and left posterior sylvian regions by semantic and phonological tasks: a positron-emission tomography study in normal human subjects. *Neurosci Lett* 182: 25-28.
- Devlin JT, Jamison HL, Gonnerman LM, Matthews PM (2006) The role of the posterior fusiform gyrus in reading. *J Cogn Neurosci* 18: 911-922.
- Devlin JT, Matthews PM, Rushworth MF (2003) Semantic processing in the left inferior prefrontal cortex: a combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. *J Cogn Neurosci* 15: 71-84.
- Duffau H, Capelle L, Denvil D, Gatignol P, Sichez N, Lopes M, Sichez JP, Van Effenterre R (2003a) The role of dominant premotor cortex in language: a study using intraoperative functional mapping in awake patients. *Neuroimage* 20: 1903-1914.
- Duffau H, Gatignol P, Denvil D, Lopes M, Capelle L (2003b) The articulatory loop: study of the subcortical connectivity by electrostimulation. *Neuroreport* 14: 2005-2008.

- Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L (2005) New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain* 128: 797-810.
- Duffau H, Leroy M, Gatignol P (2008) Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: an electrostimulation study in left-handers. *Neuropsychologia* 46: 3197-3209.
- Fiez JA (1997) Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp* 5: 79-83.
- Fiez JA, Raichle ME, Miezin FM, Petersen SE, Tallal p, Katz WF (1995) PET studies of auditory and phonological processing effects of stimulus characteristics and task demands. *Journal of cognitive neuroscience* 7: 357-375.
- Francois-Brosseau FE, Martinu K, Strafella AP, Petrides M, Simard F, Monchi O (2009) Basal ganglia and frontal involvement in self-generated and externally-triggered finger movements in the dominant and non-dominant hand. *Eur J Neurosci* 29: 1277-1286.
- Friederici AD (2006) What's in control of language? *Nat Neurosci* 9: 991-992.
- Friederici AD, Kotz SA (2003a) The brain basis of syntactic processes: functional imaging and lesion studies. *Neuroimage* 20 Suppl 1: S8-17.
- Friederici AD, Kotz SA, Werheid K, Hein G, von Cramon DY (2003b) Syntactic comprehension in Parkinson's disease: investigating early automatic and late integrational processes using event-related brain potentials. *Neuropsychology* 17: 133-142.
- Geshwind (1965) Disconnection syndromes in animals and man. *Brain* 88: 237-294.

- Giraud AL, Price CJ (2001) The constraints functional neuroimaging places on classical models of auditory word processing. *J Cogn Neurosci* 13: 754-765.
- Gold BT, Buckner RL (2002) Common prefrontal regions coactivate with dissociable posterior regions during controlled semantic and phonological tasks. *Neuron* 35: 803-812.
- Grossman M, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Vernon G, Hurtig HI (1991) Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 41: 1620-1626.
- Grossman M, Cooke A, DeVita C, Lee C, Alsop D, Detre J, Gee J, Chen W, Stern MB, Hurtig HI (2003) Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease: an fMRI study. *Neurology* 60: 775-781.
- Hart J, Jr., Gordon B (1990) Delineation of single-word semantic comprehension deficits in aphasia, with anatomical correlation. *Ann Neurol* 27: 226-231.
- Henry JD, Crawford JR (2004) Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 10: 608-622.
- Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, Barker RA, Hodges JR, Ane MN, Snowden J, Thompson J, Esmonde T, Gentry R, Moore JW, Bodner T (2003) Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 61: 1702-1706.
- Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E (1992) Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 115 (Pt 6): 1783-1806.
- Howard D, Patterson K, Wise R, Brown WD, Friston K, Weiller C, Frackowiak R (1992) The cortical localization of the lexicons. Positron emission tomography evidence. *Brain* 115 (Pt 6): 1769-1782.

- Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL, Haxby JV (1999) Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 9379-9384.
- Jonides J, Schumacher EH, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Reuter-Lorenz PA, Marshuetz C, Willis CR (1998) The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci* 18: 5026-5034.
- Kareken DA, Lowe M, Chen SH, Lurito J, Mathews V (2000) Word rhyming as a probe of hemispheric language dominance with functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 13: 264-270.
- Kotz SA, Frisch S, von Cramon DY, Friederici AD (2003) Syntactic language processing: ERP lesion data on the role of the basal ganglia. *J Int Neuropsychol Soc* 9: 1053-1060.
- Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW (2000) Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 123 (Pt 7): 1349-1364.
- Lieberman P (2000) *Human language and our reptilian brain: The subcortical bases of speech, syntax, and thought*. Cambridge: Harvard University Press.
- Lieberman P (2002) On the nature and evolution of the neural bases of human language. *American journal of physical and anthropology suppl* 35: 36-62.
- Lieberman P, Friedman J, Feldman LS (1990) Syntax comprehension deficits in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 178: 360-365.
- Lieberman P, Kako E, Friedman J, Tajchman G, Feldman LS, Jiminez EB (1992) Speech production, syntax comprehension, and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Brain Lang* 43: 169-189.

- Longworth CE, Keenan SE, Barker RA, Marslen-Wilson WD, Tyler LK (2005) The basal ganglia and rule-governed language use: evidence from vascular and degenerative conditions. *Brain* 128: 584-596.
- Lurito JT, Kareken DA, Lowe MJ, Chen SH, Mathews VP (2000) Comparison of rhyming and word generation with fMRI. *Hum Brain Mapp* 10: 99-106.
- Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS, Jr., Pandya DN (2005) Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex* 15: 854-869.
- Monchi O, Petrides M, Doyon J, Postuma RB, Worsley K, Dagher A (2004) Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *J Neurosci* 24: 702-710.
- Monchi O, Petrides M, Mejia-Constain B, Strafella AP (2007) Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain* 130: 233-244.
- Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A (2001) Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 21: 7733-7741.
- Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J (2006) Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Ann Neurol* 59: 257-264.
- Monetta L, Cheang HS, Pell MD (2008) Understanding speaker attitudes from prosody by adults with Parkinson's disease. *J Neuropsychol* 2: 415-430.
- Monetta L, Grindrod CM, Pell MD (2009) Irony comprehension and theory of mind deficits in patients with Parkinson's disease. *Cortex* 45: 972-981.

- Monetta L, Pell MD (2007) Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain Lang* 101: 80-89.
- Moretti R, Bava A, Torre P, Antonello RM, Zorzon M, Zivadinov R, Cazzato G (2001) Bilingual aphasia and subcortical-cortical lesions. *Percept Mot Skills* 92: 803-814.
- Mummery CJ, Patterson K, Hodges JR, Price CJ (1998) Functional neuroanatomy of the semantic system: divisible by what? *J Cogn Neurosci* 10: 766-777.
- Natsopoulos D, Grouios G, Bostantzopoulou S, Mentenopoulos G, Katsarou Z, Logothetis J (1993) Algorithmic and heuristic strategies in comprehension of complement clauses by patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 31: 951-964.
- Nixon P, Lazarova J, Hodinott-Hill I, Gough P, Passingham R (2004) The inferior frontal gyrus and phonological processing: an investigation using rTMS. *J Cogn Neurosci* 16: 289-300.
- Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW (1992) Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 115 (Pt 6): 1727-1751.
- Owen AM, Sahakian BJ, Semple J, Polkey CE, Robbins TW (1995) Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia* 33: 1-24.
- Pallier B, Ferrand L (2005) La documentation officielle de Lexique 3. In.
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS (1993) The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362: 342-345.
- Paulesu E, Goldacre B, Scifo P, Cappa SF, Gilardi MC, Castiglioni I, Perani D, Fazio F (1997) Functional heterogeneity of left inferior frontal cortex as revealed by fMRI. *Neuroreport* 8: 2011-2017.

- Paulesu E, McCrory E, Fazio F, Menoncello L, Brunswick N, Cappa SF, Cotelli M, Cossu G, Corte F, Lorusso M, Pesenti S, Gallagher A, Perani D, Price C, Frith CD, Frith U (2000) A cultural effect on brain function. *Nat Neurosci* 3: 91-96.
- Paulsen JS, Butters N, Sadek JR, Johnson SA, Salmon DP, Swerdlow NR, Swenson MR (1995) Distinct cognitive profiles of cortical and subcortical dementia in advanced illness. *Neurology* 45: 951-956.
- Pell MD, Cheang HS, Leonard CL (2006) The impact of Parkinson's disease on vocal-prosodic communication from the perspective of listeners. *Brain Lang* 97: 123-134.
- Pell MD, Leonard CL (2003) Processing emotional tone from speech in Parkinson's disease: a role for the basal ganglia. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3: 275-288.
- Perani D, Schnur T, Tettamanti M, Gorno-Tempini M, Cappa SF, Fazio F (1999) Word and picture matching: a PET study of semantic category effects. *Neuropsychologia* 37: 293-306.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME (1989) Positron Emission Tomographic Studies of the Processing of Single Words. *Journal of cognitive neuroscience* 1: 153-170.
- Petrides M (2005) Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360: 781-795.
- Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC (1993) Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 878-882.
- Petrides M, Pandya DN (2002) Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci* 16: 291-310.

- Plaut DC, Booth JR (2000) Individual and developmental differences in semantic priming: empirical and computational support for a single-mechanism account of lexical processing. *Psychol Rev* 107: 786-823.
- Price C (1998) the functional anatomy of word comprehension and production. *Trends cognitive sciences* 2: 281-288.
- Price C, Friston K (2005) Functional ontologies for cognition: the systematic definition of structure and function. *cognitive neuropsychology* 22: 262-275.
- Price CJ (2000) The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat* 197 Pt 3: 335-359.
- Price CJ, Moore CJ, Humphreys GW, Wise RJS (1997) Segregating Semantic from Phonological Processes during Reading. *Journal of cognitive neuroscience* 9: 727-733.
- Price CJ, Wise RJ, Watson JD, Patterson K, Howard D, Frackowiak RS (1994) Brain activity during reading. The effects of exposure duration and task. *Brain* 117 (Pt 6): 1255-1269.
- Radanovic M, Scaff M (2003) Speech and language disturbances due to subcortical lesions. *Brain Lang* 84: 337-352.
- Ruschemeyer SA, Fiebach CJ, Kempe V, Friederici AD (2005) Processing lexical semantic and syntactic information in first and second language: fMRI evidence from German and Russian. *Hum Brain Mapp* 25: 266-286.
- Seghier ML, Lazeyras F, Pegna AJ, Annoni JM, Zimine I, Mayer E, Michel CM, Khateb A (2004) Variability of fMRI activation during a phonological and semantic language task in healthy subjects. *Hum Brain Mapp* 23: 140-155.
- Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme

- Teichmann M, Gaura V, Demonet JF, Supiot F, Delliaux M, Verny C, Renou P, Remy P, Bachoud-Levi AC (2008) Language processing within the striatum: evidence from a PET correlation study in Huntington's disease. *Brain* 131: 1046-1056.
- Tettamanti M, Moro A, Messa C, Moresco RM, Rizzo G, Carpinelli A, Matarrese M, Fazio F, Perani D (2005) Basal ganglia and language: phonology modulates dopaminergic release. *Neuroreport* 16: 397-401.
- Troster AI, Stalp LD, Paolo AM, Fields JA, Koller WC (1995) Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol* 52: 1164-1169.
- Tyler LK, Stamatakis EA, Dick E, Bright P, Fletcher P, Moss H (2003) Objects and their actions: evidence for a neurally distributed semantic system. *Neuroimage* 18: 542-557.
- Ullman MT, Corkin S, Coppola M, Hickok G, Growdon JH, Koroshetz WJea (1997) A neural dissociation within language: Evidence that the mental dictionary is part of declarative memory, and that grammatical rules are processed by the procedural system. *Journal of cognitive neuroscience* 9: 266-276.
- Van Orden GC, Goldinger SD (1994) Interdependence of form and function in cognitive systems explains perception of printed words. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 20: 1269-1291.
- Vandenberghe R, Price C, Wise R, Josephs O, Frackowiak RS (1996) Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature* 383: 254-256.
- Wise R, Chollet F, Hadar U, Friston K, Hoffner E, Frackowiak R (1991) Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain* 114 (Pt 4): 1803-1817.
- Worsley KJ (2005) An improved theoretical P value for SPMs based on discrete local maxima. *Neuroimage* 28: 1056-1062.

- Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC (2002) A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage* 15: 1-15.
- Xu B, Grafman J, Gaillard WD, Ishii K, Vega-Bermudez F, Pietrini P, Reeves-Tyer P, DiCamillo P, Theodore W (2001) Conjoint and extended neural networks for the computation of speech codes: the neural basis of selective impairment in reading words and pseudowords. *Cereb Cortex* 11: 267-277.
- Yehene E, Meiran N, Soroker N (2008) Basal ganglia play a unique role in task switching within the frontal-subcortical circuits: evidence from patients with focal lesions. *J Cogn Neurosci* 20: 1079-1093.
- Zatorre RJ, Meyer E, Gjedde A, Evans AC (1996) PET studies of phonetic processing of speech: review, replication, and reanalysis. *Cereb Cortex* 6: 21-30.

CHAPITRE 5 : WISCONSIN WORD SORTING TASK: MAPPING THE COMMON AND SPECIFIC REGIONS INVOLVED IN PHONOLOGICAL AND SEMANTIC PROCESSES.

5.1 Introduction

Le quatrième article et dernier présenté dans cette thèse a été soumis à la revue *Human Brain Mapping* en décembre 2010. Il repose sur la même expérimentation que les deux études précédentes, mais examine cette fois-ci les régions corticales dont la participation (en terme d'activation significative) est spécifique à chacune des règles lexicales (attaque, rime et sémantique) et ce, à partir d'une analyse de conjonction. Cette analyse, beaucoup plus restrictive que celle utilisée lors des deux études mentionnées précédemment, permet par contre de dissocier le réseau sémantique de celui phonologique.

Et c'est exactement ce que nous avons trouvé : bien que les effets communs aient démontré que la sémantique et la phonologie font appel à un réseau commun d'activation, quelques régions semblent fonctionnellement plus spécifiques pour l'une ou l'autre condition. Le lobe temporal ventral ainsi que la région orbitale frontale (aire 47/45) sont davantage impliqués dans la condition sémantique, tandis que la région frontale postérieure (aire 44), la jonction temporo-pariétale (aire 40) et les régions motrices seraient plutôt dédiées à la phonologie.

Ces résultats suggèrent que la tâche de tri de mots du Wisconsin (WWST) pourrait devenir un outil clinique intéressant pour mesurer à la fois les déficits linguistiques (sémantiques et phonologiques) et les aspects non linguistiques (les fonctions exécutives) chez les personnes dont ces deux pôles sont perturbés comme, par exemple, celles souffrant de la maladie de Parkinson.

**WISCONSIN WORD SORTING TASK: MAPPING THE COMMON
AND SPECIFIC REGIONS INVOLVED IN PHONOLOGICAL AND
SEMANTIC PROCESSES.**

F Simard^{1,2}, S.M Brambati^{1,3}, C. Madjar¹, O Monchi^{1,2}*

1. Functional Neuroimaging Unit, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. 2. Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montréal, QC, Canada. 3. Department of psychology, Université de Montréal

***Correspondence to: Dr. Oury Monchi,**

Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal.

4565, Queen Mary Rd,

Montréal (Québec) H3W 1W5, Canada.

Tel 1 (514) 340-3540 ext. 4013, Fax: 1 (514) 340-3548

Keywords : lexical rules, semantic, phonology, fMRI, cortical activity

ABSTRACT

Previous functional neuroimaging studies with healthy subjects and aphasic patients have provided evidence that there is a double dissociation between semantic and phonological processes. However, these studies reveal some limitations, like the use of simple subtraction analysis and the necessity to compare the results to different subject groups, each performing a different type of language and cognitive task. The new Wisconsin Word Sorting task was designed to analyze the cognitive processes, as well as the semantic and phonological processes, performed by the same subject during a single experimental session. In the present study, we aimed to map the regions specifically involved in the phonological and semantic processes using fMRI while healthy participants performed this new lexical version of the Wisconsin Card Sorting Task. Using conjunction analysis, the results support the functional division for semantic and phonological processes. Semantic processes revealed significant increased activation in the fusiform gyrus (BA 37), the ventral temporal lobe and the pars orbitalis (BA 47/12), while phonological processes showed significant activation in the posterior fusiform gyrus (BA 37), the temporoparietal junction (BA 40), and in motor regions as well as posterior frontal regions (BA 44). These findings not only provide critical support for the existence of separate semantic and phonological routes, but also extend the current language models by providing specification about executive processes involved in the manipulation of written words. We argue that this task could be useful to assess both linguistic (semantic and phonological) and non-linguistic (executive functions) deficits in different patient populations.

INTRODUCTION

Patient studies have shown a double dissociation between semantic and phonological processes, suggesting that these language abilities are supported by different brain networks (A. R. Damasio & Damasio, 1992). In fact, previous functional imaging studies have reported that when a task requires a decision based on the meaning of words, activation is observed in the left posterior temporoparietal cortex, including the angular gyrus (BA 39), several regions in the middle and inferior temporal cortices (BA 21, BA 20), and some parts of the lateral frontal cortex (BA 44, BA 45 and BA 47/12), whereas tasks that require decisions based on the phonemic contents of words tend to enhance activation in superior and middle temporal cortices (BA 41, 42, 22) and the frontal operculum (BA 44) (C. J. Price, 2000). There is also some suggestion that different parts of the inferior frontal regions are specialized for semantic and phonological tasks (Buckner, *et al.*, 1995; Dapretto & Bookheimer, 1999; J. A. Fiez, 1997; Mummery, *et al.*, 1998; Zatorre, *et al.*, 1996). Although these studies have extended our understanding of how certain regions of the brain are associated with particular aspects of language, there are some limitations to these studies, such as the use of a simple subtraction analysis, or the necessity to compare the results to different subject groups, each performing a different type of language task. In the present study, we aimed to address this issue by mapping the regions specifically involved in the phonological and semantic processes using a new lexical version of the Wisconsin Card Sorting Task (WCST), performed by the same subject during a single experimental session.

The traditional WCST has been used to investigate deficits in executive function in humans such as cognitive flexibility; that is, the ability to alter a behavioral response mode in the face of changing contingencies (set-shifting) (Milner, 1963; Nelson, 1976; Stuss, *et al.*, 2000). The newly developed

Wisconsin Word Sorting Task (WWST) (Simard, *et al.*, 2010) is a lexical analog of the computerized Wisconsin Card Sorting Task (WCST) used by Monchi *et al.* (2001). In this task, the subject is required to match a target word to one of the four reference words according to three lexical rules: semantic, syllable onset and syllable rhyme. The participant is not told which of the three lexical rules to use. On each trial, he has to find the proper classification rule and apply it based on feedback following each selection. After a fixed number of correct matches, the rule is changed without warning and the participant must shift to a new mode of classification.

In our previous neuroimaging studies using the WWST (Simard, *et al.*, 2010), executive functions such as the planning and the execution of a set-shift have been successfully examined. Significant activation was found in a cortico-striatal loop that included areas 47/12 and 45 of the ventro-lateral prefrontal cortex (PFC), the caudate nucleus and the thalamus during the planning of a set-shift, and another loop that included the posterior PFC and the putamen during the execution of a set-shift. These results suggested that the cortico-striatal regions required to plan and execute the set-shift are similar regardless of whether they are applied to language rules or not.

In the present study fMRI was used in young healthy adults while performing the WWST (which is in effect a word reading and classification task) to investigate phonological and semantic language mechanisms associated with three lexical rules, in order to map the brain regions specifically involved in phonological and semantic decisions. In particular, we aimed to distinguish the common from the distinct patterns of activation linked to the three different lexical rules (semantic, attack syllable, rhyme syllable) by using conjunction analysis.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Fourteen healthy right-handed individuals, native French-speaking from Quebec (8 females, 6 males; mean age, 26 years; sd 2.29; range, 22-31 years) participated in this study after giving informed consent. None of them had any history of neurological or psychiatric disorder. The study was approved by the research ethics committee of the Regroupement Neuroimagerie Québec (CMER-RNQ). This committee follows the guidelines of the Tri-Council Policy Statement of Canada, the civil code of Quebec, the Declaration of Helsinki, and the code of Nuremberg.

Cognitive task

The newly developed Wisconsin Word Sorting Task (WWST) is a lexical analog of the computerized Wisconsin Card Sorting Task (WCST) used by Monchi *et al.* (2001), and was originally described in Simard *et al.* (2010). Throughout the experiment, four reference words were presented in a row at the top of the screen. On each trial, the subject was required to match a target word, presented in the center of the computer screen, to one of the four reference words, but was not told which one of the three lexical rules (i.e. semantic, syllable onset and syllable rhyme) to use (Fig. 1).

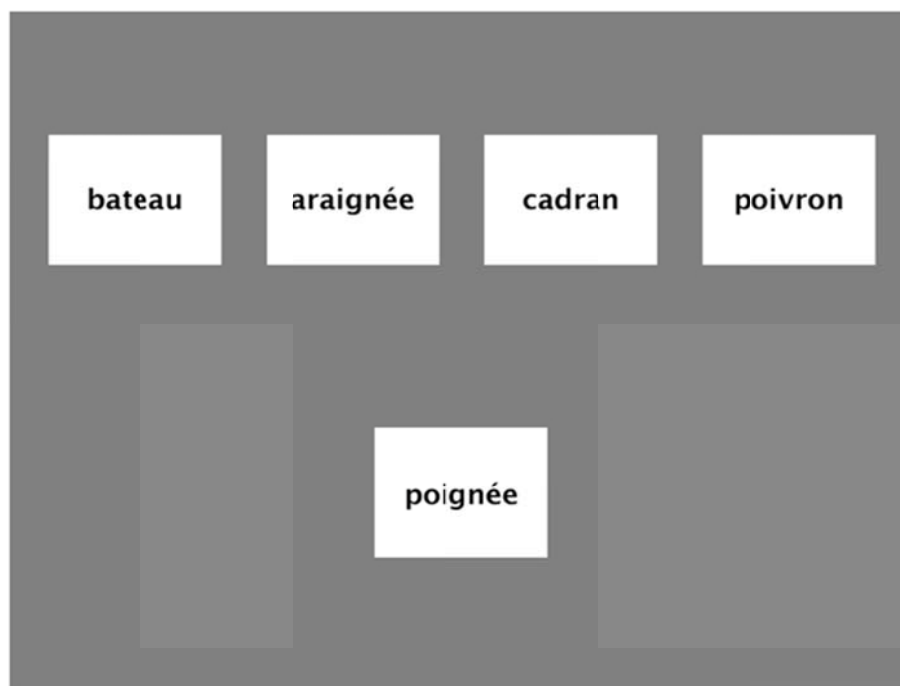


Figure 2

Fig. 1 An example of a typical trial of the WWST

In this example, the participant is presented with the word *poignée* (handle) as a test stimulus. Matching according to semantics would require selection of the word *cadran* (frame), according to rhyme syllable would require selection of the word *araignée* (spider), and according to onset syllable the word *poivron* (pepper).

The selection was indicated by pressing the appropriate button on a magnetic resonance imaging compatible response box held with the right hand by the participant: the left button, associated with the index finger, moved a cursor under the reference card from left to right, and pressing the right button, corresponding to the middle finger, confirmed the selection. On each trial, participants had to find the proper classification rule and apply it based on feedback following each selection. A change in the screen brightness indicated to the subject whether the answer was correct (bright

screen) or incorrect (dark screen). The feedback screen was presented for 2.3 seconds. After six consecutive correct trials, the rule changed without warning and the subject had to discover the new rule of classification. Subjects had to classify words according to three lexical rules: one semantic and two phonological, i.e. syllable onset and syllable rhyme (A diagram showing the correspondence of rules and attributes between the WCST and the WWST is presented in Fig. 2).

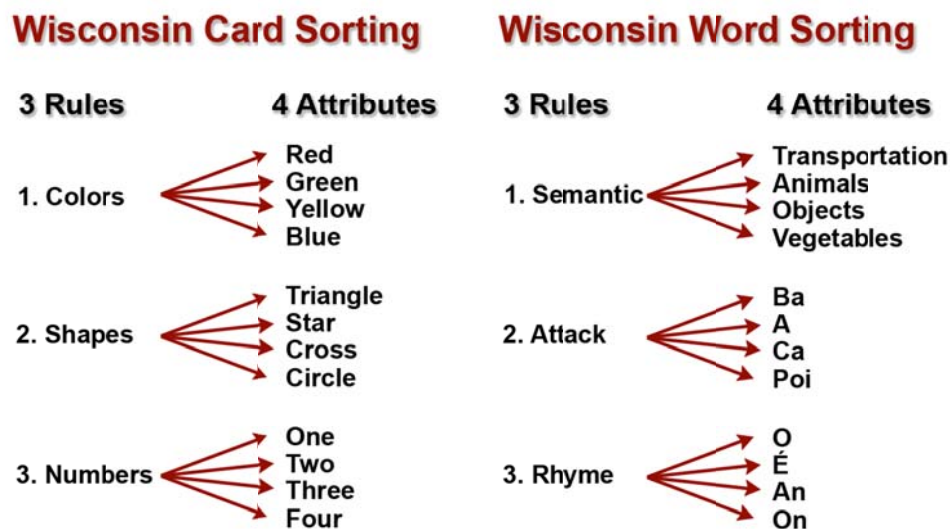


Figure 1

Fig. 2 Schematic diagram of the rule and attribute correspondence between the WCST and the WWST

There were four matching possibilities for each one of the categories: four semantic categories (transportation, animals, objects, and vegetables); four phonological onset syllables ('ba', 'a', 'ca', 'poi'); and four phonological rhyme syllables ('au', 'é', 'an', 'on'). Here are a few examples of such matching: Stimulus word 'POIGNÉE' (handle) requiring semantic matching answer CADRAN (clock), i.e. from the object category; Stimulus word 'POIGNÉE' requiring phonological matching based on the onset syllable: answer POIVRON (pepper, 'poi'); Match 'POIGNÉE' phonologically based

on the rhyme syllable: answer ARAIGNÉE (spider, 'é'). The word lists were drawn from the lexique 3 (Pallier & Ferrand, 2005) and were all chosen to be concrete according to the concreteness scale of Bonin *et al.* (2003), and also to have approximately the same number of syllables and letters, as well as the same phonological syllabic structure. There were 90% irregularly spelt words in the syllable rhyme condition, 37% in the syllable onset condition. As a control condition, the participant was required to match the test word to its reference twin.

The WWST trials contained two types of periods: a matching period and a feedback period. The matching period started with the presentation of a new word and continued until the selection of the participant. The length of this period varied from trial to trial depending on the subject's response time. This period was followed by a feedback period, which lasted 2.3 sec and started as soon as the subject had made his selection. This period ended with the presentation of the next word on the screen, initiating a new trial.

Four possible events were defined: event 1, receiving negative feedback, indicated by a dark screen, and informing the subject that the selection was incorrect and that therefore a shift is required; event 2, matching after negative feedback, which is the execution of the first match after negative feedback using the newly chosen rule; event 3, receiving positive feedback, indicated by a bright screen, informing the subject that the current rule for classification must be maintained; and event 4, matching after positive feedback, which is the execution of matching according to the current rule. A control condition was added in which the test word is one of the four reference words and the participant is required to match the test word to its reference twin. In this condition, two other event periods were defined: event 5, control feedback where the brightness of the screen does not change; and event 6, control matching, which is the execution of selecting the identical card amongst the reference cards.

For the present analysis, we removed all negative trials, and activity within the matching periods of correct trials only was combined within each rule to study the neural activity linked to classification according to different lexical rules (e.g. semantic vs. graphophonologic). We also excluded the first two matching periods of correct trials to make sure the current rule was acquired by the participant.

The subject participated in one fMRI session. Each scanning session contained four functional runs; each run was made up of four blocks of the task. Each block consisted of three experimental (corresponding to each one of the three rules) and one control condition presented in a pseudo-random fashion. Before the scanning session began, subjects were fully trained on the task using a personal computer, and the nature of the three rules was revealed to them from the beginning of the training session. They practiced until they performed the tasks with less than 2% of perseverative and set-loss errors. All participants reached this optimal level of performance within 5 blocks of the task. Prior to training, participants were also familiarized with the word list in order to verify that they knew the words and they could match each word according to the various categories. During the scanning period, the computer screen was projected onto a mirror in the MRI scanner, approximately 152.4 cm from the eyes of the participants.

Data acquisition

The participants were scanned using a 3T Siemens Trio Magnetom MRI scanner at the Unité de

Neuroimagerie Fonctionnelle de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. The scanning session consisted of a seven-minute T1 3D gradient echo sequence with 1 mm³ resolution, followed by four series of echoplanar T2* weighted functional acquisitions with prospective motion correction. Each functional series contained 210 acquisitions repeated every 2.5 sec.

Each frame contained 36 slices of 3.5 mm each placed along the anterior commissure/posterior commissure with a matrix size 64 x 64 pixels, isotropic kernel 3.5 x 3.5 x 3.5 mm³, FA 90°, TE 30 ms.

Data analysis

Data analysis was performed with the fMRIstat software developed by Worsley *et al.* (2002) (<http://www.math.mcgill.ca/keith/fmristat/>), in the same manner as in our earlier studies (Monchi, *et al.*, 2004; Monchi, *et al.*, 2001). The first three frames of each run were discarded. Images from each run were first realigned to the fourth frame for motion correction and smoothed using a 6 mm full-width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. The statistical analysis of the fMRI data was based on a linear model with correlated errors. The design matrix of the linear model was first convolved with a difference of two gamma hemodynamic response functions timed to coincide with the acquisition of each slice. The correlation structure was modeled as an autoregressive process. At each voxel, the autocorrelation parameter was estimated from the least square residuals, after a bias correction for correlation induced by the linear model. The autocorrelation parameter was first regularized by spatial smoothing and was then used to "whiten" the data and the design matrix. The linear model was re-estimated using least squares on the whitened data to produce estimates of effects and their standard errors. The resulting effects and standard effect files were then spatially normalized by nonlinear transformation into the standard proportional stereotaxic space of Talairach and Tournoux (1988) using the MNI305 brain as an approximation via the algorithm of Collins *et al.* (1994). Anatomical images were also normalized to the Talairach space using the same transformation. In a second step, runs, sessions and subjects were combined using a mixed effects linear model for the data taken from the previous analysis. The mixed effects analysis was performed by first

estimating the ratio of the random effects variance to the fixed effects variance, then regularizing this ratio by spatial smoothing with a Gaussian filter. The amount of smoothing was chosen to achieve 110 effective degrees of freedom (Worsley, 2005; Worsley, *et al.*, 2002).

In the analysis used for the present report, we removed the negative trials where there is a change of rule, and activity within the matching periods of correct trials only were combined within each rule to study the neural activity linked to classification according to different lexical rules (e.g. semantic vs. graphophonologic). A conjunction analysis was computed to determine which brain regions were commonly activated by the three different language tasks (Fig. 3).

The three following contrasts were used to execute the conjunction analysis: (i) Semantic matching minus Control matching, (ii) matching according Syllable rhyme minus Control matching, and (iii) matching according to Syllable onset minus Control matching. Group analysis statistical maps of those contrasts were thresholded at $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons using the minimum between Bonferroni and random field theory corrections based on cluster size analysis before computing conjunction analysis. To detect which brain regions were specifically activated during one of the language task vs. control (e.g. the semantic task), an inclusive mask of the significant activations of the union of the two other language tasks (e.g. syllable onset and syllable rhyme tasks) was created. This exclusion mask was then used to reveal the activations that were specific to the semantic task in this example. The same computations were done for the two other contrasts.

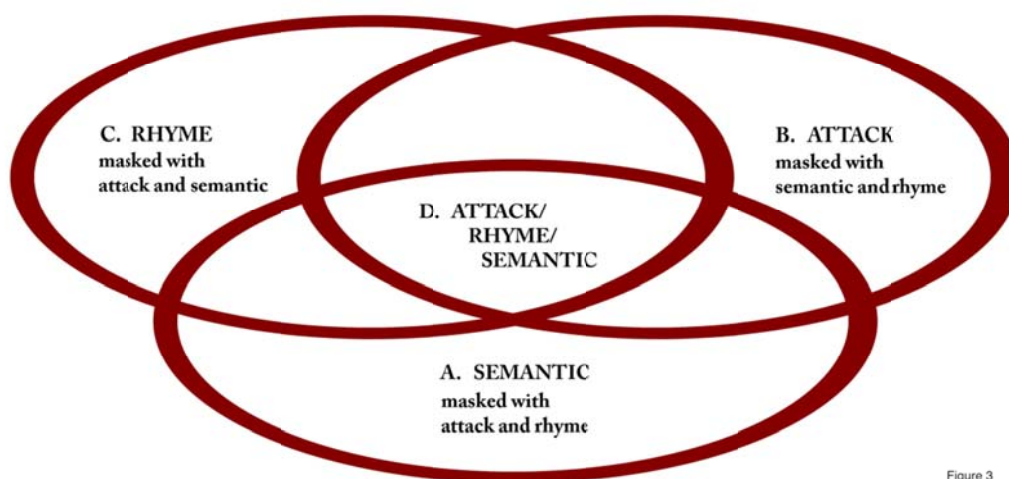


Figure 3

Fig. 3 Schematic diagram of the analyses performed

Each ellipse represents a rule of classification vs. control matching. A. The complement of the semantic ellipse with the union of the attack and rhyme ellipses. B. The complement of the attack ellipse (top right) intersected with the union of the semantic and rhyme ellipses. C. The complement of the rhyme ellipse (top left) intersected with the union of the attack and semantic ellipses. D. The intersection of the semantic, rhyme, and attack ellipses (center).

Results

Behavioral data

All participants completed 64 conditions (four runs, 16 conditions per run) with high accuracy. Accuracy and reaction times in performing the task were recorded by the stimulation presentation software. For the analysis of reaction times (RT), only RT of correct response was included in the analysis. In order to test the effect of the matching rule (semantic, syllable onset and syllable rhyme) on accuracies and reaction times, paired t-tests were used.

For the control condition, the average reaction time was 1285.61 ms. (sd: 165.86), comparatively to the semantic condition 1785.44 ms (sd: 234.74), syllable onset 1530.86 ms. (sd: 197.8) and syllable rhyme 1695.43 (sd: 181.22). There was a significant effect of conditions. Participants were faster during the control condition ($p < 0.00001$) relative to the attack ($p < 0.00001$) rhyme ($p < 0.0001$) and semantic conditions ($p < 0.002$). These results may be related to the particularity of each condition requiring different processes and therefore increasing the processing load. There was no significant effect of conditions in the inter-rules comparison.

fMRI data

The conjunction analyses were performed in order to map the regions commonly and specifically involved in three lexical rules. The hypothesis explored was that semantic decisions will produce activation in areas Ba 45, BA 47/12 and BA 37, while the phonological ones will activate areas BA 44 and BA 40.

As predicted, the SEMANTIC contrast exclusively masked with the attack and rhyme condition (Table 1, Fig. 4) demonstrated significant activations in the bilateral inferior frontal gyrus (area 47/12), the left inferior frontal gyrus (area 45) and medial gyrus (area 9/46). Significant activation was also observed in the left superior parietal cortex (area 7), the bilateral inferior temporal gyrus (area 37), the SMA and the occipital regions (areas 17, 18, 19), and the right cerebellum.

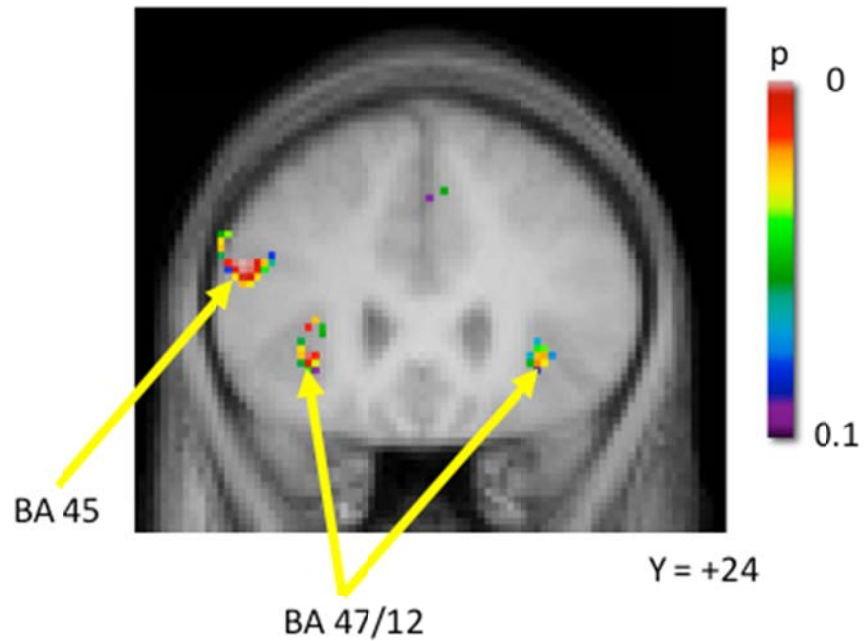


Figure 4

Fig. 4 Location of the prefrontal peaks specific to the semantic rule.

The functional activity is superimposed on the anatomical MRI, which is the average of the T1 acquisitions of the 14 participants transformed into the Montreal Neurological Institute standard proportional stereotaxic space. A coronal section through $Y = 24$ is shown, and significant activation is observed in area 47/12 bilaterally and 45 on the left hemisphere. P refers to the p-value

The SYLLABLE ONSET (ATTACK) contrast exclusively masked with rhyme and semantic condition (Table 2, Fig. 5) revealed significant activations, in the left hemisphere, the inferior parietal lobule (area 40), the inferior frontal gyrus (area 44) and the supplementary motor area (SMA), and bilaterally in the cerebellum.

The SYLLABLE RHYME contrast (Table 3) exclusively masked with syllable onset (attack) and semantic conditions revealed significant activation in the right occipital region (area 18) only.

Finally, the conjunction analysis of all three conditions versus control condition (Table 4) showed left activation in the inferior frontal gyrus (area 47/12), the middle frontal gyrus (areas 9), the lateral premotor cortex (area 6), the supplementary motor area (area 6, 8), the inferior temporal gyrus (area 37), the inferior parietal gyrus (area 7/19) and the bilateral occipital regions (areas 17, 18, 19).

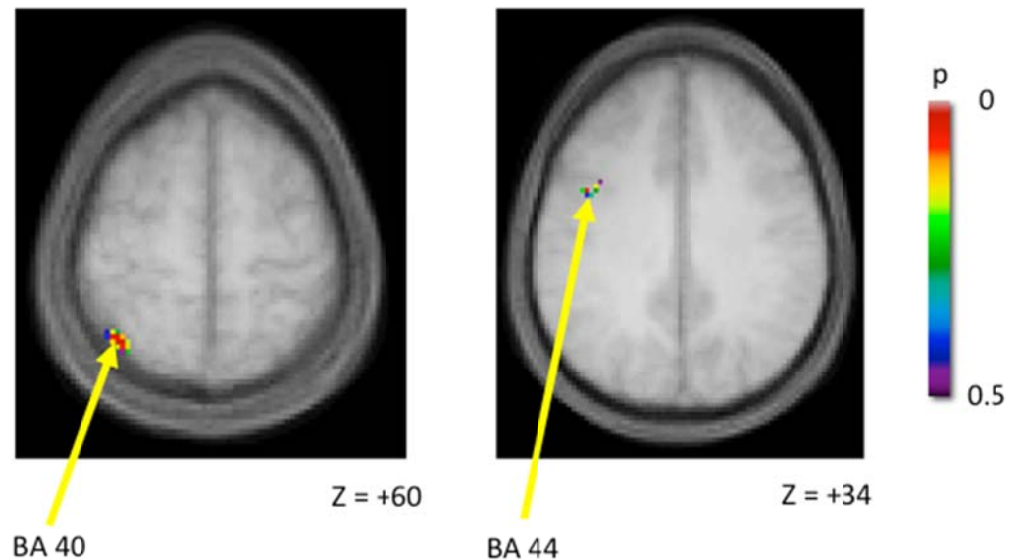


Figure 5

Fig. 5 Location of cortical peaks specific to the attack rule.

The functional activity is superimposed on the anatomical MRI, which is the average of the T1 acquisitions of the 14 participants transformed into

the Montreal Neurological Institute standard proportional stereotaxic space. A coronal section through $Z = 60$ is shown, and significant activation is observed in area 40 on the left hemisphere. Right: A horizontal section through $Z = 34$ is shown, and significant activation is observed in area 44 on the left hemisphere. P refers to the p-value

DISCUSSION

The aim of this study was to map the regions specifically involved in the phonological and semantic processes while participants applied alternatively semantic and phonological rules in the processing of written words. The results provided evidence for a functional division for semantical and phonological processing, suggesting that the task that we used could provide a valuable tool to dissociate deficits in these domains in patient populations.

The results support the assumption of a functional division for semantic and phonological processes. Semantic processes revealed specific significant activations in the ventral stream involving the fusiform gyrus (BA 37), the ventral temporal lobe and the pars orbitalis (BA 47/12 and 45), while phonological processes solicited significant activations in the dorsal pathway, including the posterior fusiform gyrus (BA 37), the temporoparietal junction (BA 40), motor regions as well as posterior frontal regions (BA 44). Neuroimaging studies have examined similar aspects of language processing across different paradigms (Beauregard, *et al.*, 1997; S. Y. Bookheimer, Zeffiro, Blaxton, Gaillard, & Theodore, 1995; Paulesu, *et al.*, 2000; C. J. Price, *et al.*, 1994). Here, we designed a language version of the WCST that measures executive processes (that have been specifically analyzed in Simard *et al.*, 2010) and three different lexical processing, 1) semantic, 2) rhyme and 3) syllable onset, during a single experimental session, within the same individuals.

COMMON EFFECTS

Common activations across all three rules (Table 4) were observed in different regions of the prefrontal cortex (BA 47/12, BA 9, BA 6), the SMA, the fusiform gyrus (BA 37), and the occipital lobe (BA 17, 18, 19). The involvement of most of these regions, and in particular the prefrontal cortex, has been consistently reported for a variety of language tasks involving semantics (Binder, *et al.*, 1997; Chee, O'Craven, Bergida, Rosen, & Savoy, 1999; Demonet, *et al.*, 1992; Paulesu, *et al.*, 1997; S. E. Petersen, Fox, Posner, Mintun, & Raichle, 1988; Vandenberghe, *et al.*, 1996) and phonology (Paulesu, *et al.*, 1993; S. E. Petersen, *et al.*, 1988; Steven E. Petersen, *et al.*, 1989; Sergent, Zuck, Levesque, & MacDonald, 1992; Zatorre, Evans, Meyer, & Gjedde, 1992). However, this distributed activation is also consistent with the fact that it is not necessarily specific to lexical rules, but to the executive processes underlying them.

For instance, the left activation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC, BA 9) is consistent with previous evidence showing its role in monitoring the contents of working memory. In the present study, the current rule of classification needs to be tracked in order to apply it for the subsequent trials. The involvement of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in the monitoring (tracking) of information in humans has been supported by numerous functional neuroimaging studies across many sensory modalities, including language (Petrides, 2005). Within this common network, we also observed significant activation in the left ventrolateral PFC (VLPFC) (BA 47/12). It has been proposed that the VLPFC is implicated in tasks involving memory control. Neuroimaging studies have highlighted this region with the active retrieval of memory according to a rule (Petrides, 2002; Thompson-Schill, D'Esposito, Aguirre, & Farah, 1997). Many authors indicated that

VLPFC is involved in tasks that required semantic selection (B. Crosson, *et al.*, 2001; Nagel, Schumacher, Goebel, & D'Esposito, 2008; Thompson-Schill, *et al.*, 1997; Tremblay & Gracco, 2006) or semantic access (J. T. Devlin, *et al.*, 2003; Wagner, Pare-Blagoev, Clark, & Poldrack, 2001). Unfortunately, the exact localization within the VLPFC differs across these studies, yielding an unclear interpretation. In addition, some studies have reported a role for VLPFC beyond language production (Badre & Wagner, 2002; Buckner, *et al.*, 1995; Gabrieli, Poldrack, & Desmond, 1998; Poldrack & Rodriguez, 2004). In summary, the results presented above indicate that the brain regions commonly activated by the execution of semantic and phonological rules appear also to be related to general cognitive processes sustaining these functions.

Finally, the significant activation that was observed in the extrastriate visual cortex, and more specifically, in the left posterior inferior temporal cortex (BA 37), contributes to the famous “Visual Word Form Area” debate. The role of this region is still controversial. While some argue that this region stores lexical representations (Bruno, Zumberge, Manis, Lu, & Goldman, 2008; J. T. Devlin, *et al.*, 2006; Kronbichler, *et al.*, 2004) other emphasize that the store visual information is prelexical (Cohen, *et al.*, 2000; Cohen, *et al.*, 2002; Dehaene, Cohen, Sigman, & Vinckier, 2005). Although these two hypotheses differ, both assume that the posterior inferior temporal cortex stores abstract orthographic processing. Another alternative account states that this region acts like a link between abstract visual form information and higher order properties, such as associated meaning (semantic) or sound (phonology) (J. T. Devlin, *et al.*, 2006; C.; Price & Friston, 2005). But the main difference between this account and the two prior hypotheses lies in the fact that it is not specific to word reading. Consistent with this, some studies found activation in this area when participants named objects or pictures (C. J. Price & Devlin, 2003), when they judged the size of the image on the

screen (Phillips, Noppeney, Humphreys, & Price, 2002) or even when they listened to words (Booth, *et al.*, 2002b) (Booth, *et al.*, 2002a). A non-verbal version of this task and the functional magnetic resonance imaging data identify increase activation in the fusiform gyrus during the performance of the WCST (Nagano-Saito, *et al.*, 2008), suggesting that these visual features (color, form and number) engage approximately the same regions as reading words. Together, these findings argue for a more general function of the posterior inferior temporal cortex. As suggested by Devlin (2009), it may still be an “entry point”, offering access to semantic and phonological associations of visual words and a bridge to convey visual word information to other regions for further analysis.

SPECIFIC EFFECTS

This study was also designed to investigate specific effect on regional specialization within the language system. Although the phonological and semantic rules shared a common pattern of activation, some regions were selectively activated by each of these rules.

Frontal activations

One of the major differences with respect to frontal activation between semantic and phonological rules is linked to areas 45 and 44. Indeed, we observed significant activation of area 45 only in the SEMANTIC condition, while area 44 was activated only in the SYLLABLE ONSET condition. In recent studies by Badre (2005) (2007), where the authors compared the selection demands and the involvement of different regions in the ventrolateral PFC, it has been proposed that area 45 is involved in control retrieval especially as competition increases amongst the stimuli. Interestingly, if we look at the mnemonic processes underlying our semantic condition comparatively to the phonological one, we see that the control retrieval in that condition requires comparing the semantic attribute of each

stimulus, and is therefore more abstract. Consequently, this process is more demanding and induces more competition. In the case of the phonological rule, the participant had to classify words according to syllable onset and so had to refer to the sound of words. In fact, a visual phonological task requires conversion between orthographic (how words look) and phonologic representations (how words sound). Nixon & Passingham (2004) used repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) applied over the frontal operculum (BA 44) and frontal triangularis (BA 45) while the participant performed a phonological task. Performance on the task was unaffected by the rTMS delivered over the pars triangularis, while it was affected over the frontal operculum, suggesting that area BA 45 is not necessary in phonological processing. Consistent with this notion, Devlin *et al.* (2003), also using rTMS, showed that stimulation over the frontal triangularis (BA 45 and 47/12) specifically impairs semantic but not phonological processes. These results argued for a functionally dissociable role of both regions. In the present study, significant activation of area BA 44 is observed only in the phonological condition and not in the semantic one, supporting different specializations of these regions.

Parietal activation

Significant parietal activation of area 40 was found in phonological rule and specifically during the attack condition. The supramarginal gyrus (BA 40) has been implicated in phonological processing (Demonet, *et al.*, 1994; Steven E. Petersen, *et al.*, 1989; Zatorre, *et al.*, 1996). Particularly, studies that examined rhyming judgments using visual stimuli, that required the conversion of orthography to phonology, have reported consistent activation of this region, suggesting a role in the translation of orthographic symbols to phonemic representations (B. Crosson, *et al.*, 1999; Lurito, *et al.*, 2000; Xu, *et al.*, 2001). In a PET study, (C. J. Price, *et al.*, 1998) have also shown the

involvement of the supramarginal gyrus in a syllable judgment task that required segmentation of phonology and short-term memory while the syllables are counted. Consistent with that study, imaging studies have implicated this area in tasks that required segmental language information and syllable discrimination (Hickok, 2001) and overt articulation (R. J. Wise, *et al.*, 2001). In agreement with this suggestion, in the current study, the activation of BA 40 seems to refer to a more serial treatment that required segmental information and short-term memory. In fact, the attack condition required the participant to classify words according to syllable onset, but in reality, the strategy used by the participant is to look at the first syllable only and to maintain it (in this case, the sound of some letters) while he is looking for the spelling of the other words. This strategy refers to syllable discrimination more than a conversion of orthography to phonology.

Regarding the masked SYLLABLE RHYME condition, which was designed to rely on phonological processes, the only specific significant activation was seen in the right occipital area (BA 18). We hypothesize that this may be due to the choice of the stimuli. In fact, according to the proposal that reading is subserved by two independent mechanisms (Coltheart, 1993), words with rare print-to-sound correspondences (like ‘poireau’), i.e. irregular words, need to be recognized as a whole word first before discovering their pronunciation. It has been proposed that the mechanisms responsible for pronouncing rare print-to-sound correspondences initially involve access to a lexical representation (Simos, *et al.*, 2002). In our rhyme condition, half of the stimuli have irregular form, suggesting that this condition mediates more semantic processes. In line with this interpretation, a functional connectivity study using the dynamic causal modeling has explored how neuronal interactions within the reading system are influenced by word type (Mechelli, *et al.*, 2005). The results revealed that words with irregular spelling increased the coupling between fusiform gyrus- pars orbitalis (BA 47/12) and an

anterior and ventral part of Broca's area (BA 45), corresponding to the semantic processing.

The specific effects analysis showed regions that have been already proposed by Devlin (2009) in his neurocognitive model of reading, in which he described two reading routes: a semantic one passing by a ventral pathway linking the posterior part of the fusiform gyrus (BA 37), the anterior temporal poles and pars orbitalis (BA 47/12), and a non-semantic one passing by a dorsal path, probably linking a system of regions including occipital areas, the inferior parietal lobe (BA 39 and BA 40), auditory association areas, ventral premotor regions and the posterior region of the inferior frontal cortex (BA 44). It is worth noting two important points. Firstly, we observed a double dissociation between semantic and phonological processes, which suggests that the non-semantic route is devoted to the phonological aspect of language. Secondly, our task is not just a reading one but also a cognitive one. The results of our WWST suggest that the network described in the Devlin model is not limited to reading, but applies in general to phonological and semantic language functions.

From a clinical point of view, these results suggest that this task could represent a valuable tool to implicitly assess semantic and phonological abilities in patient populations, and behavioral validation of the task in clinical populations is under way.

CONCLUSION

Together, these results argue for the notion that brain regions do not work in isolation. Skills such as reading and lexical decision involved specific activation, each of them working together. Such ideas are well illustrated by functional connectivity studies that demonstrated links between anatomical regions at the systems level (Friston, 2002). In the language context, our results support a double dissociation between the semantic and phonological

route. Moreover, they provide further support for the model of J.T. Devlin and K.E. Watkins (Joseph t. Devlin, 2009), which posits a separate semantic and non-semantic reading route.

Table 1 Regional activations for Semantic exclusively masked by attack and rhyme

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Inferior frontal gyrus (area 47/12)					
Left	-32	28	6	0.001	1320
Right	30	28	0	0.002	712
Inferior frontal gyrus (area 45)					
Left	-50	24	24	0.001	3936
Superior frontal gyrus (area 8, 6 SMA)					
Left	-8	16	46	0.006	200
Right	2	26	42	0.02	616
Inferior temporal gyrus (area 37)					
Left	-32	-66	-10	0.02	4608
Right	30	-60	-6	0.004	3976
Lateral posterior parietal cortex (area 7)					
Left	-24	-76	44	0.05	88
Occipital cortex (area 19 cuneus)					
Left	-16	-88	36	0.005	> 10,000
Right	6	-86	28	0.004	> 10,000
Occipital cortex (area 19 lingual)					
Right	24	-64	-6	0.000	3976
Occipital cortex (area 18 cuneus)					
Left	-12	-96	18	0.001	> 10,000
Right	14	-94	22	0.000	> 10,000
Right	2	-74	24	0.02	> 10,000
Occipital cortex (area 17 cuneus)					
Left	-16	-96	2	0.01	> 10,000
Right	8	-92	8	0.01	> 10,000
Cerebellum					
Right	36	-80	-46	0.004	624

Table 2. Regional activations for attack exclusively masked by semantic and rhyme

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Superior frontal gyrus (area 8, SMA)					
Left	-6	34	44	0.008	160
Inferior frontal gyrus (area 44)					
Left	-42	4	34	0.05	296
Inferior parietal lobule (area 40)					
Left	-40	-56	56	0.01	2136
Cerebellum					
Left	-4	-70	-32	0.009	888
Right	26	-70	-28	0.005	512

Table 3 Regional activations for rhyme exclusively masked by semantic and attack

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			t-values	Cluster size
	x	y	z		
Occipital cortex (area 18) Right	20	-86	4	0.006	136

Table 4. Conjunction analysis of semantic, attack and rhyme conditions

Anatomical area	Stereotaxic coordinates			Pval(voxel Corrected)	Cluster size
	x	y	z		
Inferior frontal gyrus (area 47 /12) Left	-30	28	4	0.03	280
Medial frontal gyrus (area 9) Left	-42	6	40	0.07	776
Lateral premotor cortex (area 6) Left	-42	6	40	0.07	776
Middle frontal gyrus (area 6, 8, SMA) Left	-4	14	56	0.000	2320
Inferior parietal gyrus (area 7/19) Left	-26	-64	38	0.001	2528
Inferior temporal gyrus (area 37 FG) Left	-44	-64	-6	0.03	2968
Occipital cortex (area 19) Left	-18	-60	6	0.004	> 10,000
Right	30	-88	-2	0.000	> 10,000
Occipital cortex (area 18) Left	-18	-58	4	0.01	> 10,000
Right	12	-84	-4	0.000	> 10,000
Occipital cortex (area 17) Left	-8	-84	8	0.01	> 10,000
Right	10	-82	6	0.000	> 10,000

References

- Badre D, Poldrack RA, Pare-Blagoev EJ, Insler RZ, Wagner AD. (2005): Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron* 47(6):907-18.
- Badre D, Wagner AD. (2002): Semantic retrieval, mnemonic control, and prefrontal cortex. *Behav Cogn Neurosci Rev* 1(3):206-18.
- Badre D, Wagner AD. (2007): Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia* 45(13):2883-901.
- Beauregard M, Chertkow H, Bub D, Murtha S, Dixon R, Evans A. (1997): The neural substrate for concrete, abstract, and emotional word lexica: a positron emission tomography study. *Journal of cognitive neuroscience* 9:441-461.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. (1997): Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 17(1):353-62.
- Bonin P, Peereman R, Malardier N, Meot A, Chalard M. (2003): A new set of 299 pictures for psycholinguistic studies: French norms for name agreement, image agreement, conceptual familiarity, visual complexity, image variability, age of acquisition, and naming latencies. *Behav Res Methods Instrum Comput* 35(1):158-67.
- Bookheimer SY, Zeffiro TA, Blaxton T, Gaillard W, Theodore W. (1995): Regional cerebral blood flow during object naming and word reading. *Hum Brain Mapp* 3:93-106.
- Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM. (2002a): Functional anatomy of intra- and cross-modal lexical tasks. *Neuroimage* 16(1):7-22.

- Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM. (2002b): Modality independence of word comprehension. *Hum Brain Mapp* 16(4):251-61.
- Bruno JL, Zumberge A, Manis FR, Lu ZL, Goldman JG. (2008): Sensitivity to orthographic familiarity in the occipito-temporal region. *Neuroimage* 39(4):1988-2001.
- Buckner RL, Raichle ME, Petersen SE. (1995): Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J Neurophysiol* 74(5):2163-73.
- Chee MW, O'Craven KM, Bergida R, Rosen BR, Savoy RL. (1999): Auditory and visual word processing studied with fMRI. *Hum Brain Mapp* 7(1):15-28.
- Cohen L, Dehaene S, Naccache L, Lehericy S, Dehaene-Lambertz G, Henaff MA, Michel F. (2000): The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain* 123 (Pt 2):291-307.
- Cohen L, Lehericy S, Chochon F, Lemer C, Rivaud S, Dehaene S. (2002): Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the Visual Word Form Area. *Brain* 125(Pt 5):1054-69.
- Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. (1994): Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 18(2):192-205.
- Coltheart V. (1993): Effects of phonological similarity and concurrent irrelevant articulation on short-term-memory recall of repeated and novel word lists. *Mem Cognit* 21(4):539-45.
- Crosson B, Rao SM, Woodley SJ, Rosen AC, Bobholz JA, Mayer A, Cunningham JM, Hammeke TA, Fuller SA, Binder JR, Cox RW, Stein EA. (1999): Mapping of semantic, phonological, and orthographic

- verbal working memory in normal adults with functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychology* 13(2):171-87.
- Crosson B, Sadek JR, Maron L, Gokcay D, Mohr CM, Auerbach EJ, Freeman AJ, Leonard CM, Briggs RW. (2001): Relative shift in activity from medial to lateral frontal cortex during internally versus externally guided word generation. *J Cogn Neurosci* 13(2):272-83.
- Damasio AR, Damasio H. (1992): Brain and language. *Sci Am* 267(3):88-95.
- Dapretto M, Bookheimer SY. (1999): Form and content: dissociating syntax and semantics in sentence comprehension. *Neuron* 24(2):427-32.
- Dehaene S, Cohen L, Sigman M, Vinckier F. (2005): The neural code for written words: a proposal. *Trends Cogn Sci* 9(7):335-41.
- Demonet JF, Chollet F, Ramsay S, Cardebat D, Nespoulous JL, Wise R, Rascol A, Frackowiak R. (1992): The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain* 115 (Pt 6):1753-68.
- Demonet JF, Price C, Wise R, Frackowiak RS. (1994): Differential activation of right and left posterior sylvian regions by semantic and phonological tasks: a positron-emission tomography study in normal human subjects. *Neurosci Lett* 182(1):25-8.
- Devlin Jt. (2009): Current perspectives on Imaging language. In: Eduard Kraft BG, Ernst Pöppel, editor. *Neural Correlates of thinking*. Berlin: Springer. p 123-140.
- Devlin JT, Jamison HL, Gonnerman LM, Matthews PM. (2006): The role of the posterior fusiform gyrus in reading. *J Cogn Neurosci* 18(6):911-22.
- Devlin JT, Matthews PM, Rushworth MF. (2003): Semantic processing in the left inferior prefrontal cortex: a combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. *J Cogn Neurosci* 15(1):71-84.
- Fiez JA. (1997): Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Hum Brain Mapp* 5(2):79-83.

- Friston K. (2002): Functional integration and inference in the brain. *Prog Neurobiol* 68(2):113-43.
- Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE. (1998): The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(3):906-13.
- Hickok G. (2001): Functional anatomy of speech perception and speech production: psycholinguistic implications. *J Psycholinguist Res* 30(3):225-35.
- Kronbichler M, Hutzler F, Wimmer H, Mair A, Staffen W, Ladurner G. (2004): The visual word form area and the frequency with which words are encountered: evidence from a parametric fMRI study. *Neuroimage* 21(3):946-53.
- Lurito JT, Kareken DA, Lowe MJ, Chen SH, Mathews VP. (2000): Comparison of rhyming and word generation with FMRI. *Hum Brain Mapp* 10(3):99-106.
- Mechelli A, Crinion JT, Long S, Friston KJ, Lambon Ralph MA, Patterson K, McClelland JL, Price CJ. (2005): Dissociating reading processes on the basis of neuronal interactions. *J Cogn Neurosci* 17(11):1753-65.
- Milner B. (1963): Effects of brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 9:90-100.
- Monchi O, Petrides M, Doyon J, Postuma RB, Worsley K, Dagher A. (2004): Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *J Neurosci* 24(3):702-10.
- Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. (2001): Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 21(19):7733-41.

- Mummary CJ, Patterson K, Hodges JR, Price CJ. (1998): Functional neuroanatomy of the semantic system: divisible by what? *J Cogn Neurosci* 10(6):766-77.
- Nagano-Saito A, Leyton M, Monchi O, Goldberg YK, He Y, Dagher A. (2008): Dopamine depletion impairs frontostriatal functional connectivity during a set-shifting task. *J Neurosci* 28(14):3697-706.
- Nagel IE, Schumacher EH, Goebel R, D'Esposito M. (2008): Functional MRI investigation of verbal selection mechanisms in lateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 43(4):801-7.
- Nelson HE. (1976): A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12(4):313-24.
- Nixon P, Lazarova J, Hodinott-Hill I, Gough P, Passingham R. (2004): The inferior frontal gyrus and phonological processing: an investigation using rTMS. *J Cogn Neurosci* 16(2):289-300.
- Pallier B, Ferrand L. (2005): La documentation officielle de Lexique 3.
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS. (1993): The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362(6418):342-5.
- Paulesu E, Goldacre B, Scifo P, Cappa SF, Gilardi MC, Castiglioni I, Perani D, Fazio F. (1997): Functional heterogeneity of left inferior frontal cortex as revealed by fMRI. *Neuroreport* 8(8):2011-7.
- Paulesu E, McCrory E, Fazio F, Menoncello L, Brunswick N, Cappa SF, Cotelli M, Cossu G, Corte F, Lorusso M, Pesenti S, Gallagher A, Perani D, Price C, Frith CD, Frith U. (2000): A cultural effect on brain function. *Nat Neurosci* 3(1):91-6.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. (1988): Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 331(6157):585-9.

- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. (1989): Positron Emission Tomographic Studies of the Processing of Single Words. *Journal of cognitive neuroscience* 1(2):153-170.
- Petrides M. (2002): The mid-ventrolateral prefrontal cortex and active mnemonic retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 78(3):528-38.
- Petrides M. (2005): Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360(1456):781-95.
- Phillips JA, Noppeney U, Humphreys GW, Price CJ. (2002): Can segregation within the semantic system account for category-specific deficits? *Brain* 125(Pt 9):2067-80.
- Poldrack RA, Rodriguez P. (2004): How do memory systems interact? Evidence from human classification learning. *Neurobiol Learn Mem* 82(3):324-32.
- Price C, Friston K. (2005): Functional ontologies for cognition: the systematic definition of structure and function. *cognitive neuropsychology* 22:262-275.
- Price CJ. (2000): The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat* 197 Pt 3:335-59.
- Price CJ, Devlin JT. (2003): The myth of the visual word form area. *Neuroimage* 19(3):473-81.
- Price CJ, Howard D, Patterson K, Warburton EA, Friston KJ, Frackowiak SJ. (1998): A functional neuroimaging description of two deep dyslexic patients. *J Cogn Neurosci* 10(3):303-15.
- Price CJ, Wise RJ, Watson JD, Patterson K, Howard D, Frackowiak RS. (1994): Brain activity during reading. The effects of exposure duration and task. *Brain* 117 (Pt 6):1255-69.
- Sergent J, Zuck E, Levesque M, MacDonald B. (1992): Positron emission tomography study of letter and object processing: empirical findings and methodological considerations. *Cereb Cortex* 2(1):68-80.

- Simard F, Joanette Y, Petrides M, Jubault T, Madjar C, Monchi O. (2010): Fronto-striatal Contribution to Lexical Set-Shifting. *Cereb Cortex*.
- Simos PG, Breier JI, Fletcher JM, Fooman BR, Castillo EM, Papanicolaou AC. (2002): Brain mechanisms for reading words and pseudowords: an integrated approach. *Cereb Cortex* 12(3):297-305.
- Stuss DT, Levine B, Alexander MP, Hong J, Palumbo C, Hamer L, Murphy KJ, Izukawa D. (2000): Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia* 38(4):388-402.
- Talairach J, Tournoux P. (1988): Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme.
- Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. (1997): Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(26):14792-7.
- Tremblay P, Gracco VL. (2006): Contribution of the frontal lobe to externally and internally specified verbal responses: fMRI evidence. *Neuroimage* 33(3):947-57.
- Vandenberghe R, Price C, Wise R, Josephs O, Frackowiak RS. (1996): Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature* 383(6597):254-6.
- Wagner AD, Pare-Blagoev EJ, Clark J, Poldrack RA. (2001): Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron* 31(2):329-38.
- Wise RJ, Scott SK, Blank SC, Mummery CJ, Murphy K, Warburton EA. (2001): Separate neural subsystems within 'Wernicke's area'. *Brain* 124(Pt 1):83-95.
- Worsley KJ. (2005): An improved theoretical P value for SPMs based on discrete local maxima. *Neuroimage* 28(4):1056-62.

- Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC. (2002): A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage* 15(1):1-15.
- Xu B, Grafman J, Gaillard WD, Ishii K, Vega-Bermudez F, Pietrini P, Reeves-Tyer P, DiCamillo P, Theodore W. (2001): Conjoint and extended neural networks for the computation of speech codes: the neural basis of selective impairment in reading words and pseudowords. *Cereb Cortex* 11(3):267-77.
- Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E, Gjedde A. (1992): Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science* 256(5058):846-9.
- Zatorre RJ, Meyer E, Gjedde A, Evans AC. (1996): PET studies of phonetic processing of speech: review, replication, and reanalysis. *Cereb Cortex* 6(1):21-30.

CHAPITRE 6 : CONCLUSION

6.1 Processus exécutifs: planification et exécution de règles

Notre recherche a permis de mettre en évidence deux réseaux d'aires cérébrales, fonctionnellement parallèles, impliquées dans la planification et l'exécution de règles langagières : le cortex préfrontal latéral et le striatum. Elle a de plus démontré que ces régions se différencient quant aux niveaux de traitement en mémoire de travail, et ce, indépendamment de la nature des stimuli. Il en est ainsi pour l'association et le *monitoring* par la boucle dorsolatérale et le noyau caudé dorsal; la comparaison et la sélection par la boucle ventrolatérale et le noyau caudé ventral; et enfin l'exécution de l'action par la boucle postérieure et le putamen.

Nous avons également mis en évidence que le striatum présente une activité soutenue lors de situations non routinières, c'est-à-dire nouvelles (article 3), ou lorsque la situation est complexe (article 4). Manifestement, si nous y regardons de plus près, ces deux types de situations en réfèrent peut-être à une même réalité cognitive. En effet, lorsqu'une réponse n'est pas immédiate ou évidente, cela implique nécessairement que, à l'intérieur de celle-ci, un petit élément, qu'il soit nouveau ou pas, est venu s'insérer. Ce seul petit changement suffit à créer la nouveauté.

Par ailleurs, les résultats de nos recherches ont établi que les réseaux d'aires frontales et striatales fonctionnent de manière parallèle. Il semble évident qu'il doit exister, au sein même de tous les modules corticaux, des circuits qui en traduisent la synchronisation, et probablement d'autres, la hiérarchisation. Une expérience en IRM fonctionnelle, utilisant un paradigme de MT et comportant différents niveaux de difficulté, a démontré que le CPF latéral, en plus d'engager la région dorsale (aire 9/46 de Brodmann), recrute une aire plus antérieure, l'aire 10 de Brodmann, dans la condition la plus complexe (Pochon et al., 2001). Cela suggère que les aires préfrontales latérales peuvent être organisées selon un continuum antéro-postérieur en relation avec la demande exécutive.

Ce phénomène d'organisation est également présent dans la nature. Par exemple, chez les humains, les parents sont hiérarchiquement venus avant leurs enfants, mais ils peuvent partager avec eux les mêmes valeurs dans un même espace- temps, c'est-à-dire de

manière parallèle. Voici un autre exemple, celui de la relation présent, passé et futur. Il est certain que, hiérarchiquement, le passé précède le présent. Une action présente se réalise par contre simultanément avec l'apport du passé. D'ailleurs, chez les Grecs, le redoublement de certaines consonnes dans un verbe donné indique un passé à sens présent. Nous observons la même caractéristique langagière chez les Romains, avec le verbe « memini » (je me souviens), où le redoublement du « m » indique un présent à sens passé. Dès lors, le support cérébral de la cognition ne serait donc ni exclusivement modulaire, ni complètement sériel ou totalement parallèle, mais plutôt distribué et pourvu de spécificités topographiques.

6.2 Langage : première analyse

Notre protocole expérimental mixte nous a permis d'effectuer deux analyses supplémentaires de nos données et d'évaluer les patrons d'activations liés aux conditions sémantique et phonologiques. La première de ces analyses a mis en évidence deux voies distinctes, l'une ventrale sous-corticale, pour la condition sémantique impliquant entre autres les aires préfrontales 47/45, 9/46, de Brodmann ainsi que le noyau caudé et le thalamus, et l'autre plus dorsale, pour la condition phonologique comprenant entre autres l'aire de Broca (aire 44 de Brodmann).

Si nous comparons ces résultats avec ceux de l'étude précédente, nous remarquons que la condition sémantique semble se comporter comme la condition non routinière, lorsque le sujet doit planifier un changement de règle. Par conséquent, les mêmes régions préfrontales et sous-corticales affichent une activité significative dans les deux cas. Ainsi, nous pourrions interpréter ces résultats en disant que ces deux conditions jouent en quelque sorte le même rôle. Et si maintenant nous comparons cette condition sémantique à la condition exécutive, cependant dans la version non verbale du Wisconsin (Monchi et al., 2001), nous observons des résultats semblables. Cela suggère que le réseau sémantique que nous avons décrit ne serait pas exclusif au langage, mais aussi aux processus exécutifs nécessaires à sa réalisation. À la lumière de nos recherches, c'est le point de vue que nous adoptons. Bien entendu, une question demeure quant à cette dernière comparaison. Les

résultats auraient-ils été identiques si nous avions pu comparer notre tâche du WWST et celle du WCST en impliquant les mêmes sujets? De cette comparaison, une autre question intéressante émerge : d'autres aires, impliquant des régions temporales comme l'aire 20 et 37 de Brodmann ont été observées uniquement lors de la réalisation de la tâche du WWST. C'est pourquoi nous avons procédé à une deuxième analyse, cette fois-ci, beaucoup plus restrictive que la précédente, afin de déterminer le rôle de ces régions par rapport à la condition sémantique et aux conditions phonologiques.

Néanmoins, le mérite de cette première analyse langage est d'avoir permis d'établir que, au-delà du cortex, un ensemble de régions sous-corticales est impliqué dans le langage. Le modèle anatomique et physiologique est par contre loin d'être achevé. Heureusement, plusieurs types de techniques prometteuses s'ajoutent aujourd'hui à l'imagerie fonctionnelle, comme la stimulation cérébrale profonde per-opératoire et les techniques d'IRM en tenseur de diffusion. Ils permettront entre autres de comparer les profils clinique et neuroanatomique de patients souffrant de maladies neurodégénératives caractérisées par un déclin graduel des capacités cognitives et langagières. Dans ce contexte, notre tâche du WWST pourrait servir d'outil diagnostique pour l'évaluation clinique des troubles du langage et de la cognition, puisque cette dernière tâche mesure, à l'intérieur d'une même session, ces deux fonctions. Enfin, ces outils d'analyse apporteront des éléments importants à la compréhension des réseaux cortico-sous-corticaux, sur lesquels repose le langage, et permettront de mieux identifier certaines pathologies.

6.3 Langage : deuxième analyse

Notre deuxième analyse du langage vient appuyer l'existence de deux voies distinctes, soit la phonologique, permettant l'accès à la sonorité d'un mot, et la sémantique, l'accès à son sens. En effet, nos résultats ont démontré que le réseau de régions cérébrales liées à la sémantique s'étend des aires temporales à la partie ventrale du CPF (aire 45 de Brodmann) tandis que celui relié à la phonologie parcourt la région supramarginale jusqu'à la partie postérieure du CPF (aire 44 de Brodmann).

À la lumière de ces résultats, nous pourrions penser que les aires préfrontales, ventrales et postérieures (aires 45 et 44 de Brodmann) jouent un rôle spécifique dans le

domaine du langage. Nous croyons cependant qu'il pourrait exister une explication alternative.

Bien que l'aire 45 de Brodmann s'active dans la condition sémantique, sa fonction n'est pas de recueillir directement le sens des mots, mais plutôt de faciliter l'accès à des connaissances sémantiques qui, elles, seraient représentées ailleurs dans des régions plus distantes comme la région temporelle. Rappelons-nous que, dans le deuxième article, le recrutement supplémentaire de cette aire 45 pendant la seule période de classification semblait lié à ce fait : sélectionner des mots comparativement à des formes et des couleurs (comme dans le Wisconsin traditionnel) est beaucoup plus exigeant, car les stimuli induisent une sorte de compétition entre eux. Le rôle de l'aire 45 de Brodmann permettrait de sélectionner dans des contextes où la compétition entre les stimuli est trop forte.

Dans la foulée, nous pouvons nous demander si l'aire de Broca (aire 44 de Brodmann) est dédiée exclusivement au langage. Une étude récente de Koechlin *et al.* (2006) a démontré que cette aire joue un rôle dans l'organisation hiérarchique de séquences d'actions. L'idée émise ici propose que les mécanismes cérébraux du séquençage de l'action interviennent aussi dans le langage sur le plan de la syntaxe. En effet, celle-ci réfère à un système de règles ou de lois, bien ordonnées dans le temps, qui permet l'arrangement des mots et des rapports logiques entre eux. Dans un autre domaine, les études de Zatorre (2007) ont bien démontré que l'aire de Broca s'active lors de tâches musicales. Bruner (cité par (Gazzaniga, Ivry, & Mangun., 2001) a suggéré que les aptitudes de l'homme pour le langage découlent elles-mêmes de ses aptitudes à créer de nouvelles séquences motrices. Que ce soit l'action, la musique ou le langage, tous ces domaines ont en commun de posséder une syntaxe : celle du geste, du mot et du signe musical. Il reste maintenant à déterminer comment les structures syntaxiques, propres à chacun, interagissent et partagent des mécanismes similaires.

Pris dans leur ensemble, nos résultats conduisent à penser que les réseaux préfrontaux semblent liés aux processus exécutifs nécessaires à la réalisation de chaque condition, tandis que les aires associatives temporelles et pariétales se dissocient davantage et contiennent respectivement des réseaux propres à la sémantique et la phonologie.

6.4 Questions en suspens

Nous avons évoqué que le striatum présente une activité soutenue lors de situations non routinières, c'est-à-dire nouvelles ou lorsque la situation est complexe. Quel serait son implication si nous pouvions créer une tâche similaire à la nôtre, dans laquelle nous varierions cet effet de nouveauté en le complexifiant ou en le diminuant?

Par ailleurs, dans le contexte de notre recherche, nos résultats ne s'appliquent qu'à une seule population, les adultes. En revanche, une question demeure en ce qui concerne le fonctionnement de ce réseau lors du développement. Nous pourrions donc développer une tâche similaire à la nôtre et l'appliquer à une clientèle plus jeune comme chez les enfants. Nous savons qu'à mesure que l'apprentissage progresse, certaines régions corticales viennent à maturité (Samango-Sprouse, 2007). Mais quand est-il du réseau sous-cortical?

Dans le même ordre d'idée, une collaboration s'effectue présentement avec des collègues afin de comprendre l'influence du déclin cognitif lié au vieillissement normal. Il est connu que la dopamine nigrostriatale baisse avec l'âge. Par conséquent, lors de la réalisation de notre tâche, on pourrait s'attendre, lorsqu'il y a implication de boucles fronto-striatales, à une baisse d'activité cérébrale puisque cette dernière est dépendante de l'activité striatale.

Enfin, nous avons fait mention, dans nos articles, de l'implication d'autres régions dans la planification et l'exécution de règles dont nous n'avons pas détaillé les résultats. C'est le cas du thalamus et du cervelet. Il serait intéressant de revoir les analyses et regarder dans quelle mesure et quand ces structures sont impliquées.

6.5 Une fin heureuse

Nous pensons avoir amplement fourni, au cours de nos recherches, la preuve que les régions préfrontales ne sont pas spécifiques au langage. Elles sont plutôt utilisées dans un ensemble de tâches et elles ont un rôle plus général sur le plan des fonctions exécutives qui accompagnent toutes les activités de notre vie quotidienne, comme jouer de la musique et écrire une thèse.

Il nous apparaît également que le striatum est impliqué dans des fonctions de haut niveau en collaboration avec le CPF. Ces mêmes recherches ont toutefois démontré que cette collaboration est assujettie à différents contextes, soit lorsque la tâche est plus complexe et qu'elle n'est plus routinière. À ce moment-là, le striatum se voit activé par le CPF, qui le force alors à interagir avec lui. En ce sens, la planification et l'exécution de règles sont renforcées par ce contrôle dynamique cortical — sous-cortical — cortical. C'est donc la participation du striatum, à travers l'évolution de l'homme, qui aura donné au cortex préfrontal ses lettres de noblesse!

Bibliographie

- Akkal, D., Bioulac, B., Audin, J., & Burbaud, P. (2002). Comparison of neuronal activity in the rostral supplementary and cingulate motor areas during a task with cognitive and motor demands. *Eur J Neurosci*, *15*(5), 887-904.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, *9*, 357-381.
- Ansaldi, A., Monchi, O., Roy, Y., & Doyon, J. (2005). The neural correlates of imageability in elderly subjects: an event-related fMRI study. *Brain and Language*, *95*, 68-69.
- Baddeley, A. (1996). The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13468-13472.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). New York.
- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S., et al. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, *34*(6), 515-526.
- Berthoz, H. (2003). *La décision*. Paris: Odile Jacob.
- Binder, J. R., & Price, C. J. (2001). Functional Neuroimaging of Language. In R. C. A. Kingstone (Ed.), *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition* (pp. 187-251). Cambridge: MIT Press.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, *108*(3), 624-652.
- Brickner, R. M. (1936). *The intellectual functions of the frontal lobes: A study based upon observation of a man after partial bilateral frontal lobectomy*. New York: The Macmillan Company.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Leipzig: Barth.
- Brown, P., & Marsden, C. D. (1998). What do the basal ganglia do? *Lancet*, *351*(9118), 1801-1804.
- Bruslé, J., & Quignard, J.-P. (2006). *Pas si bêtes les poissons*. Belin.

- Catani, M., Jones, D. K., Donato, R., & Ffytche, D. H. (2003). Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, *126*(Pt 9), 2093-2107.
- Changeux, J.-P. (1983). *L'homme neuronal*. Paris: Fayard.
- Chappell, J., & Kacelnik, A. (2002). Tool selectivity in a non-primate, the New Caledonian crow (*Corvus moneduloides*). *Anim Cogn*, *5*(2), 71-78.
- Courtney, S. M., Petit, L., Haxby, J. V., & Ungerleider, L. G. (1998). The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *353*(1377), 1819-1828.
- Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, *279*(5355), 1347-1351.
- D'Esposito, M., Ballard, D., Aguirre, G. K., & Zarahn, E. (1998). Human prefrontal cortex is not specific for working memory: a functional MRI study. *Neuroimage*, *8*(3), 274-282.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res*, *133*(1), 3-11.
- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, *122* (Pt 10), 1973-1987.
- Damasio, A. R. (1995). *L'erreur de Descartes. La raison des émotions*. Paris: Odile Jacob.
- Damasio, H., & Damasio, A. R. (1989). *Lesion analysis in Neuropsychology*. New York: Oxford University Press.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, *264*(5162), 1102-1105.
- Dehaene, S. (2007). *Les neurones de la lecture*. paris: Odile jacob.

- Delgado, M. R., Locke, H. M., Stenger, V. A., & Fiez, J. A. (2003). Dorsal striatum responses to reward and punishment: effects of valence and magnitude manipulations. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(1), 27-38.
- DeLong, M. R., Alexander, G. E., Mitchell, S. J., & Richardson, R. T. (1986). The contribution of basal ganglia to limb control. *Prog Brain Res*, 64, 161-174.
- Desimone, R., Albright, T. D., Gross, C. G., & Bruce, C. (1984). Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J Neurosci*, 4(8), 2051-2062.
- Devlin, J. t. (2008). Current perspectives on Imaging language. In B. G. Eduard Kraft, Ernst Pöppel (Ed.), *Neural Correlates of thinking* (pp. 123-140). Berlin: Springer.
- Devlin, J. T., & Price, C. (2007). *Anatomical connectivity of the posterior fusiform gyrus*. . Paper presented at the Cognitive Neuroscience Society.
- Divac, I. (1968). Effects of prefrontal and caudate lesions on delayed response in cats. *Acta Biol Exp (Warsz)*, 28(3), 149-167.
- Divac, I., Markowitsch, H. J., & Pritzel, M. (1978). Behavioral and anatomical consequences of small intrastriatal injections of kainic acid in the rat. *Brain Res*, 151(3), 523-532.
- Drewe, E. A. (1974). The effects of type and area of brain lesion on Wisconsin card sorting test performance. *Cortex*, 10, 159-170.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*, 244(1), 2-8.
- Evarts, E. V. (1981). Role of motor cortex in voluntary movements in primates. In V. B. Brooks (Ed.), *Handbook of Physiology, The nervous System II, Part 2* (pp. 1083-1120). Bethesda.
- Fadiga, L., Craighero, L., & D'Ausilio, A. (2009). Broca's area in language, action, and music. *Ann N Y Acad Sci*, 1169, 448-458.
- Faglioni, P., & Basso, A. (1985). Historical perspectives on neuroanatomical correlates of limb apraxia. In E. A. Roy (Ed.), *Neuropsychological Studies of Apraxia and Related Disorders* (pp. 3-44). Amsterdam.

- Fuster, J. M., Bodner, M., & Kroger, J. K. (2000). Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature*, 405(6784), 347-351.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. P. (2001). *Neurosciences cognitives: la biologie de l'esprit*. Paris: The Boeck Université.
- Goldman-Rakic, P. S. (1988). Changing concepts of cortical connectivity: parallel distributed cortical networks. In Rakic P. & W. Singer (Eds.), *Neurobiology of neocortex* (pp. 177-202). New York: John Wiley and Sons.
- Goldman-Rakic, P. S., Bates, J. F., & Chafee, M. V. (1992). The prefrontal cortex and internally generated motor acts. *Curr Opin Neurobiol*, 2(6), 830-835.
- Goldman-Rakic, P. S., & Friedman, H. R. (1991). The circuitry of working memory revealed by anatomy and metabolic imaging. In H. S. Levine, H. M. Eisenberg, & A. L. Benton (Eds.), *Frontal lobe function and dysfunction* (pp. 72-91). New York: Oxford University Press.
- Goldstein, K. (1944). The mental changes due to frontal lobe damage. *Journal of Psychology*, 17, 187-208.
- Halstead, W. C. (1947). *Brain and intelligence: a quantitative study of the frontal lobes*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Hayes, A. E., Davidson, M. C., Keele, S. W., & Rafal, R. D. (1998). Toward a functional analysis of the basal ganglia. *J Cogn Neurosci*, 10(2), 178-198.
- Hebb, D. O. (1939). Intelligence in man after large removals of cerebral tissue: report of 4 left frontal lobe cases. *Journal of general psychology*, 25, 257-265.
- Hedge, M. N. (1994). *A CourseBook on Aphasia and Others Neurogenic Language Disorders*. San Diego: Singular Publishing Group.
- Horowitz, A. L. (1995). *MRI Physics for Radiologists: A Visual Approach*. New York: Springer-Verlag.
- Iversen, S. D., Kelley, A. E., & Stinus, L. (1979). Dose dependent behavioural stimulation after local infusion of substance P into the ventral tegmental area in the rat [proceedings]. *Br J Pharmacol*, 66(1), 113P-114P.
- James, W. (1890). Census of Hallucinations. *Science*, 15(380), 304.

- James, W. (1950). *The Principles of Psychology* (Vol. 2): Dover.
- Jastrowitz, M. (1888). Beiträge zur localisation im grosshirn und über deren praktische Verwerthung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 14, 81-83, 108-112, 125-128, 151-153, 172-175, 188-192, 209-211.
- Jeannerod, M., Arbib, M. A., Rizzolatti, G., & Sakata, H. (1995). Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci*, 18(7), 314-320.
- Kastler, B., & Vetter, D. (2006). *Comprendre L'IRM: manuel d'auto-apprentissage*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson.
- Klein, D., Zatorre, R. J., Chen, J. K., Milner, B., Crane, J., Belin, P., *et al.* (2006). Bilingual brain organization: a functional magnetic resonance adaptation study. *Neuroimage*, 31(1), 366-375.
- Klein, D., Zatorre, R. J., Milner, B., Meyer, E., & Evans, A. C. (1994). Left putaminal activation when speaking a second language: evidence from PET. *Neuroreport*, 5(17), 2295-2297.
- Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L., & Hommer, D. (2001). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*, 12(17), 3683-3687.
- Koechlin, E., & Jubault, T. (2006). Broca's area and the hierarchical organization of human behavior. *Neuron*, 50(6), 963-974.
- Koechlin, E., Ody, C., & Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*, 302(5648), 1181-1185.
- Kunzle, H. (1975). Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res*, 88(2), 195-209.
- Levy, R., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, 133(1), 23-32.
- Lieberman, P. (2001). Human language and our reptilian brain. The subcortical bases of speech, syntax, and thought. *Perspect Biol Med*, 44(1), 32-51.

- Lieberman, P. (2002). On the nature and evolution of the neural bases of human language. *Am J Phys Anthropol, Suppl 35*, 36-62.
- Logie, R. H., Della Sala, S., Laiacina, M., Chalmers, P., & Wynn, V. (1996). Group aggregates and individual reliability: the case of verbal short-term memory. *Mem Cognit*, 24(3), 305-321.
- Luria, A. (1985). *Les fonctions corticales supérieures de l'homme*. Paris: Presses Universitaire de France.
- Mesulam, M. M. (2008). Les centres nerveux: lieux topographiques et lieux fonctionnels. In B. Lechevalier, F. Eustache & F. Viader (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique* (pp. 125-140). Bruxelles: De Boeck.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn*, 42(2), 183-200.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci*, 21(2), 700-712.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2002). Basal-ganglia 'projections' to the prefrontal cortex of the primate. *Cereb Cortex*, 12(9), 926-935.
- Milner, B. (1963). Effects of brain lesions on card sorting. *Arch Neurol*, 9, 90-100.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, 50(4), 381-425.
- Mitz, A. R., Godschalk, M., & Wise, S. P. (1991). Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: activity during the acquisition of conditional motor associations. *J Neurosci*, 11(6), 1855-1872.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 21(19), 7733-7741.
- Moro, A., Tettamanti, M., Perani, D., Donati, C., Cappa, S. F., & Fazio, F. (2001). Syntax and the brain: disentangling grammar by selective anomalies. *Neuroimage*, 13(1), 110-118.

- Nagahama, Y., Okada, T., Katsumi, Y., Hayashi, T., Yamauchi, H., Oyanagi, C., *et al.* (2001). Dissociable mechanisms of attentional control within the human prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, *11*(1), 85-92.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol*, *67*(1), 53-83.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*, *4*(1), 95-102.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *87*(24), 9868-9872.
- Owen, A. M. (1997). The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci*, *9*(7), 1329-1339.
- Owen, A. M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Exp Brain Res*, *133*(1), 33-43.
- Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, A. C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain*, *121* (Pt 5), 949-965.
- Owen, A. M., Doyon, J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1996). Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci*, *8*(2), 353-364.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, *25*(1), 46-59.
- Parent, A. (1986). *Comparative Neurobiology of the Basal ganglia*. New York: Wiley.
- Passingham, R. E. (1989). Premotor cortex and the retrieval of movement. *Brain Behav Evol*, *33*(2-3), 189-192.
- Peterson, L. R., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *J Exp Psychol*, *58*, 193-198.

- Petrides, M. (1982). Motor conditional associative-learning after selective prefrontal lesions in the monkey. *Behav Brain Res*, 5(4), 407-413.
- Petrides, M. (1985). Deficits in non-spatial conditional associative learning after periarculate lesions in the monkey. *Behav Brain Res*, 16(2-3), 95-101.
- Petrides, M. (1987). Conditional learning and the primate frontal cortex. In E. Perecman (Ed.), *The frontal lobes revisited* (pp. 91-108). New York: The IRBN Press.
- Petrides, M. (1991). Monitoring of selections of visual stimuli and the primate frontal cortex. *Proc Biol Sci*, 246(1317), 293-298.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and working memory: evidence from investigations of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (pp. 58-82). Amsterdam: Elsevier Science.
- Petrides, M. (1995). Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann N Y Acad Sci*, 769, 85-96.
- Petrides, M. (2000a). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res*, 133(1), 44-54.
- Petrides, M. (2000b). Dissociable roles of mid-dorsolateral prefrontal and anterior inferotemporal cortex in visual working memory. *J Neurosci*, 20(19), 7496-7503.
- Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1456), 781-795.
- Picard, N., & Strick, P. L. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex*, 6(3), 342-353.
- Pillon, B., Dubois, B., & Agid, Y. (1996). Cognitive deficits in non-Alzheimer's degenerative diseases. *J Neural Transm Suppl*, 47, 61-71.
- Pillon, B., Dubois, B., Ploska, A., & Agid, Y. (1991). Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 41(5), 634-643.
- Pochon, J. B., Levy, R., Poline, J. B., Crozier, S., Lehericy, S., Pillon, B., et al. (2001). The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cereb Cortex*, 11(3), 260-266.

- Price, C. J., Green, D. W., & von Studnitz, R. (1999). A functional imaging study of translation and language switching. *Brain*, *122* (Pt 12), 2221-2235.
- Robert, P. (Ed.) (2004) Dictionnaire de la langue française. Paris: DICTIONNAIRES LE ROBERT.
- Rosvelt, H. E. (1972). the frontal lobes system: Cortical-subcortical interrelationship. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *32*, 439-460.
- Rylander, G. (1939). *Personality cahnges after operations on the frontal lobes*. london: Oxford University press.
- Sakai, K., & Passingham, R. E. (2003). Prefrontal interactions reflect future task operations. *Nat Neurosci*, *6*(1), 75-81.
- Samango-Sprouse, C. (2007). Frontal Lobe Development in Chilhood. In B. L. Miller; & J. L. Cummings (Eds.), *The Human Frontal Lobes* (pp. 576-593). New York: The Guilford Press.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *298*(1089), 199-209.
- Shallice, T., Burgess, P. W., Schon, F., & Baxter, D. M. (1989). The origins of utilization behaviour. *Brain*, *112* (Pt 6), 1587-1598.
- Tettamanti, M., Moro, A., Messa, C., Moresco, R. M., Rizzo, G., Carpinelli, A., *et al.* (2005). Basal ganglia and language: phonology modulates dopaminergic release. *Neuroreport*, *16*(4), 397-401.
- Thaler, D. E., & Passingham, R. E. (1989). The Supplementary motor cortex and internally directed movement. In A. R. Crossman (Ed.), *Neural Mechanisms in Disorders of Movement* (pp. 175-181). London.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *356*(1413), 1505-1515.
- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In D. J. Engle;, M. A. Goodale & R. J. Mansfield. (Eds.), *Analysis of Visual Behavior*. Cambridge: MIT Press.
- Watkins, L. H., Rogers, R. D., Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Rosser, A. E., & Robbins, T. W. (2000). Impaired planning but intact decision making in early Huntington's

disease: implications for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia*, 38(8), 1112-1125.

Welt, L. (1888). Über charakterveränderungen des menschen infolge von Läsionen des strirnhirns. *Deutsche Archiv für klinische Medizin*, 42, 339-390.

White, N. M. (1997). Mnemonic functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*, 7(2), 164-169.

Wilson, F. A., Scalaide, S. P., & Goldman-Rakic, P. S. (1993). Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*, 260(5116), 1955-1958.

Zatorre, R. J., Chen, J. L., & Penhune, V. B. (2007). When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production. *Nat Rev Neurosci*, 8(7), 547-558.

ANNEXE 1

1. Développement de la tâche et détails des stimuli

Pour cette version du Wisconsin-mots, les trois règles, couleur, forme et nombre du WCST, ont été transformées de la façon suivante : une règle sémantique et deux règles phonologiques soit l'attaque (première syllabe du mot) et la rime (dernière syllabe du mot). Au sein de chaque règle, il y a quatre possibilités pour chaque catégorie : quatre catégories sémantiques (transport, règne animal, ameublement et règne végétal), quatre catégories attaques (BA, A, CA, POI) et enfin quatre catégories rimes (O, É, AN, ON). La figure 2 de l'article 3 (voir p.79) donne un aperçu de l'équivalence des deux versions en ce qui a trait aux règles et aux attributs.

Dans cette version, les cartes ont été remplacées par des mots. Le choix des mots s'est fait à partir de la banque de mots du lexique 3 (New, Pallier, & Ferrand, 2005), lequel contient une entrée de 16,6 millions de mots. Pour chaque mot, nous avons tenu compte de la concrétude, du nombre de lettres, du nombre de syllabes et de la structure phonologique syllabée. Bien que la fréquence, le nombre de voisins orthographiques et phonologiques ainsi que la valeur d'imagerie soient des critères importants de la mesure de la variance des temps de réaction des sujets (Bonin, Peereman, Malardier, Meot, & Chalard, 2003), nous n'avons pas pris en compte de façon rigoureuse ces facteurs. Aucun extrême n'a cependant été retenu. La raison qui a motivé ce choix provient de la complexité d'appariement. En effet, comme pour le WCST, le mot test que le sujet doit appairer à quatre mots de référence partage plusieurs attributs, tels que signifiés plus haut. Par conséquent, un nombre considérable de mots ont été nécessaires à la construction de la tâche, et tenir compte de ces derniers critères limitait ce choix. De plus, on peut considérer que le contrôle de ces critères (imagibilité, fréquences), quoi qu'important dans une tâche de langage, s'avère ici de moindre importance, puisque les sujets ont été bien entraînés avant l'expérimentation.

La sélection des mots s'est faite de la façon suivante : parmi 16 millions de mots du lexique 3, nous avons d'abord retenu les mots concrets (par opposition aux mots abstraits). Les quatre catégories sémantiques retenues sont celles les plus couramment utilisées dans

des tâches de langage. Pour les mêmes raisons évoquées plus haut, la prototypicalité (les mots les plus représentatifs d'une même catégorie) n'a pas été retenue comme critère de sélection. L'attaque (première syllabe d'un mot) et la rime (dernière syllabe d'un mot) ont fait l'objet d'une analyse rigoureuse quant à leur fréquence. La base de données du lexique 3 offre des outils de recherche de fréquences par propriété du mot. La propriété « structure phonologique syllabée » nous a permis de sélectionner les syllabes les plus fréquentes. À partir de tous ces mots retenus, nous les avons organisés de manière à ce que chacun partage un ou deux attributs avec les mots de référence. En toute fin, puisque le nombre de mots retenus (46) était inférieur au nombre de cartes du Wisconsin, une correspondance carte à mot a été réalisée de manière à ne garder que les cartes partageant exactement le même nombre d'attributs (voir liste des mots ci-dessous).

La procédure de passation de la version informatisée de la tâche du Wisconsin-mots est identique à celle du WCST classique. À la place de cartes représentant les formes, couleurs, nombres, le sujet doit classer des mots par rapport à trois règles, les sémantique, attaque et rime comme dans l'exemple qui suit (fig. 19) : le **mot canot** (carte test) peut s'apparier sémantiquement au mot bateau (transport), à la rime au mot bateau (O) et à l'attaque au mot cadran (CA) (voir article 1, figure 2). La procédure de passation du Wisconsin-mots est identique au WCST classique.

Liste des mots :

Casier	Balcon	Cabanon
Haricot	Bardeau	Carreau
Avion	Barreau	Atelier
Artichaut	Bâton	Caveau
Aviation	Canapé	Poêlon
Caïman	Poignée	Caleçon
Aviron	Ânon	Poivrier
Azalée	Poireau	Calendrier
Canot	Bâtiment	Caméléon

Caféier

Camion

Agneau

Poisson

Abricot

Cachalot

Caneton

Bananier

Abricotier

Amandier

Poirier

Cargo

Hareng

Cacao