





Université de Montréal

Neuroimagerie fonctionnelle du langage et de la mémoire chez des  
personnes ayant des atteintes neurologiques

par

Isabelle Pelletier

Département de psychologie

Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de doctorat  
en Psychologie – Recherche et Intervention  
option Neuropsychologie clinique

février 2012

© Isabelle Pelletier, 2012



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Neuroimagerie fonctionnelle du langage et de la mémoire chez des  
personnes ayant des atteintes neurologiques

Présentée par :

Isabelle Pelletier

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Sarah Lippé, président-rapporteur

Franco Lepore, directeur de recherche

Maryse Lassonde, co-directrice

Dave Saint-Amour, co-directeur

Sven Joubert, membre du jury

Hélène Poissant, examinatrice externe

Pierre Lafaye de Micheaux, représentant du doyen



## RÉSUMÉ

Les **objectifs** de ce programme de recherche étaient, d'une part, d'apporter une compréhension critique des techniques non-invasives utilisées dans la localisation et/ou la latéralisation des aires langagières et mnésiques en tenant compte de leurs avantages, de leurs limites propres ainsi que de leur pertinence dans un contexte clinique. D'autre part, d'approfondir notre compréhension de l'organisation cérébrale langagière auprès d'une population de sujets ayant une agénésie du corps calleux en utilisant un protocole de neuroimagerie. Afin de répondre à notre **premier objectif**, une revue critique de la littérature des méthodes de neuroimagerie utilisées pour la latéralisation et la localisation des aires cérébrales sous-tendant le traitement langagier et mnésique dans le contexte du bilan préchirurgical des patients épileptiques a été effectuée. Ce travail a permis d'identifier que certaines de ces nouvelles techniques et plus spécialement leur combinaison, montrent un potentiel réel dans ce contexte clinique. Cette recherche a également permis de mettre en lumière que ces méthodes ont encore un grand besoin d'être raffinées et standardisées avant d'être utilisées comme remplacement au test à l'amobarbital intracarotidien dans un contexte clinique sécuritaire. Afin de répondre à notre **deuxième objectif**, nous avons exploré les patrons de latéralisation du langage auprès de six sujets acalleux en utilisant un protocole d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Les résultats indiquent que les individus ayant une agénésie du corps calleux montrent un patron d'activation cérébrale tout aussi latéralisé que nos deux groupes contrôles (QI apparié et QI élevé) lors du traitement du langage

réceptif. Les sujets ayant une agénésie du corps calleux montrent également un patron de latéralisation comparable à leur groupe contrôle apparié pour le QI pour la tâche de langage expressif. Lorsque l'on compare les sujets ayant une agénésie du corps calleux au groupe contrôle de QI élevé, ces derniers montrent une latéralisation moins marquée uniquement pour la région frontale lors de la tâche de langage expressif. En conclusion, les résultats de cette étude ne supportent pas l'affirmation que le corps calleux jouerait un *rôle inhibiteur essentiel* afin de permettre un développement normal de la latéralisation hémisphérique pour le langage.

**Mots-clés :** spécialisation hémisphérique; langage; mémoire; neuroimagerie; agénésie du corps calleux; épilepsie.



## **ABSTRACT**

The **goals** of this research program were, on the one end, to bring a critical understanding of the non invasive techniques used for the localisation and lateralisation of language and memory functions taking into account their respective advantages, limits and relevance in a patient care context. On the other end, we wanted to deepen our understanding of cerebral language organization in the context of the study of acallosal subjects. To meet our first objective, we performed a comprehensive review of the literature of neuroimaging methods used in language and memory lateralisation and localisation in the context of presurgical assessment of epileptic patients. In this work, we pointed out that some of these new methodologies and moreover their combinations show an interesting potential for the use in a clinical context. We also pointed out that these methods still need to be refined and standardised before replacing the intracarotid amobarbital test in a safe clinical setting. To meet our second objective, we explored patterns of language lateralization in six individuals with callosal agenesis using a functional magnetic resonance imaging (fMRI) protocol. No differences were found between language lateralization of subjects with agenesis of the corpus callosum and the control groups (High-IQ and IQ-matched) in the receptive speech task. However, for expressive speech, the groups differed with respect to frontal activations, with the acallosal participants showing a more bilateral pattern of activation than the high-IQ participants only. No differences were found in temporal regions. Overall, these results indicate that the corpus callosum is not essential for the establishment of lateralized language functions.

**Keywords:** hemispheric spacialization, language, memory, neuroimaging, corpus callosum agenesis, epilepsy.

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
1. SPÉCIALISATION HÉMISPHERIQUE .....	1
2. NEUROANATOMIE DU LANGAGE.....	2
3. NEUROIMAGERIE FONCTIONNELLE ET LATÉRALISATION DU LANGAGE .....	4
4. SPÉCIALISATION HÉMISPHERIQUE POUR LE LANGAGE CHEZ L'ENFANT .....	6
5. HYPOTHÈSES EXPLICATIVES DE LA SPÉCIALISATION HÉMISPHERIQUE POUR LE LANGAGE.....	7
6. LATÉRALISATION DU LANGAGE ET DOMINANCE MANUELLE ....	10
7. FONCTIONS MNÉSQUES .....	12
8. ÉPILEPSIE .....	14
8.1. ÉVALUATION PRÉCHIRURGICALE DES PATIENTS ÉPILEPTIQUES.....	16
9. AGÉNÉSIE DU CORPS CALLEUX .....	20
9.1 FONCTIONNEMENT COGNITIF CHEZ LES ACALLEUX .....	22
HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE .....	27
ARTICLES DE LA THÈSE.....	30
ARTICLE 1 Non invasive alternatives to the wada test in th epresurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients .....	30
ARTICLE 2 Language lateralization in individuals with callosal agenesis: an fMRI study .....	70
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	106
Rappel des objectifs de la thèse .....	106
Évaluation neurofonctionnelle des patients épileptiques.....	106
Risques .....	106
Localisation anatomique .....	107
Patients pédiatriques .....	107
Combinaison des méthodes .....	108
Ajout ou remplacement ?.....	111
Étude neurofonctionnelle des sujets acalleux .....	113

Principaux résultats .....	113
Langage expressif .....	115
Compensation fonctionnelle.....	116
Niveau de fonctionnement intellectuel .....	118
Langage réceptif .....	120
Niveau de performance .....	121
CONCLUSION .....	122
Références .....	123

## **LISTE DES TABLEAUX**

ARTICLE 1, TABLE 1 COMPARISON OF VARIOUS TECHNIQUES USED IN THE PRESURGICAL EXPLORATION OF LANGUAGE AND MEMORY FUNCTIONS IN EPILEPSY PATIENTS. ....	69
ARTICLE 2, TABLE 1 SUBJECT INFORMATION. ....	97
ARTICLE 2, TABLE 2 ELOQUENT BRAIN AREAS AND MAXIMUM Z-VALUES FOR THE VERBAL FLUENCY TASK. ....	98
ARTICLE 2, TABLE 3 ELOQUENT BRAIN AREAS AND MAXIMUM Z-VALUES FOR VERBAL FLUENCY TASK. ....	97
ARTICLE 2, TABLE 4 ELOQUENT BRAIN AREAS AND MAXIMUM Z-VALUES FOR SYNTACTIC DECISION TASK. ....	100
ARTICLE 2, TABLE 5 ELOQUENT BRAIN AREAS AND MAXIMUM Z-VALUES FOR SYNTACTIC DECISION TASK. ....	99

## **LISTE DES FIGURES**

ARTICLE 2, FIGURE 1 VERBAL FLUENCY TASK.....	102
ARTICLE 2, FIGURE 2 LATERALIZATION INDICES FOR THE VERBAL FLUENCY TASK.....	103
ARTICLE 2, FIGURE 3 SYNTACTIC DECISION TASK.....	104
ARTICLE 2, FIGURE 4 LATERALIZATION INDICES FOR THE SYNTACTIC DECISION TASK.....	105

## **LISTE DES ABBRÉVIATIONS**

ACC : Agénésie du corps calleux

BA : Broadmann area

EEG : Electroencéphalographie

fMRI : functional magnetic resonance imaging

IL : Indice de latéralité

IQ : Intelligence quotient

IRM : Imagerie par resonance magnétique

IRMf : Imagerie par resonance magnétique fonctionnelle

LI : Laterality Index

MRI : Magnetic resonance imaging

NIRS : Near-infrared spectroscopy

PET : Positron emission tomography

QI : Quotient intellectuel

ROI : Region of interest

SPIR : Spectroscopy près du spectre de l'infrarouge

TAI : Test à l'amobarbital intracarotidien

TMS : Transcranial magnetic stimulation

WAIS-III : Weschler Intelligence Scale – third edition

## **REMERCIEMENTS**

À Franco Lepore, mon directeur de recherche, merci infiniment pour la confiance et la liberté. Tu es un modèle inspirant d'intégrité et de détermination. Si je me suis rendue à ce point aujourd'hui c'est certainement à cause de tes grandes qualités de guide. Plus d'une fois tu m'as redonné la confiance de continuer cette thèse mais également la force de m'accomplir dans tous mes projets. Tu es pour moi beaucoup plus qu'un directeur de thèse, un mentor que j'admèrerai toujours.

À Maryse Lassonde, dont la force et la vivacité d'esprit anime tous ceux qui ont la chance de vous cotoyer. Merci d'avoir été si présente dans les moments déterminants de mon parcours doctoral. Je vous en suis infiniment reconnaissante.

À Dave Saint-Amour, qui a fait preuve d'une très grande disponibilité à mon égard ainsi que pour son écoute attentive lors des moments importants. La rapidité de tes réponses a toujours été très réconfortante.

À Maude Beauchemin, ton amitié et ton support inconditionnel ont changé la couleur de ce périple. Merci d'avoir été si présente et si drôle ! Ta force et ta détermination m'épateront toujours.

Je tiens également à remercier chaleureusement Natacha Paquette et Pierre Gravel qui m'ont généreusement offert leur collaboration précieuse au cours du deuxième projet de cette thèse.



Un merci tout spécial à ma famille. À mes parents, Roger et Hélène, ma sœur Anne ainsi qu'à mon beau-frère Martin, qui m'ont encouragés à continuer à de nombreuses reprises ! Merci d'avoir fait tant de petites choses pour m'aider lors des moments les plus difficiles et d'être si fier de moi.

Je dois ma plus grande reconnaissance à Julien, mon mari. Merci pour ta compréhension, ta confiance et ton support inconditionnel. Merci d'avoir pris tant d'attention à souligner les petites réussites qui m'ont permis d'arriver à cette étape. Merci d'avoir toujours compris. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour ta force.

À Benjamin, mon petit trésor avec qui j'adore redécouvrir le monde. Tu es certainement ma plus grande source d'énergie et de joie de vivre ! Je termine cette thèse certainement en partie pour t'enseigner à aller au bout de tes projets.

Merci également à Maria Sanchez et Stéphane Denis, dont l'aide et la chaleur sont inestimables.

## **INTRODUCTION**

### **1. SPÉCIALISATION HÉMISPHERIQUE**

La localisation cérébrale des fonctions cognitives a toujours été d'un grand intérêt pour les chercheurs puisqu'elle nous permet d'approfondir notre compréhension du développement de l'organisation cérébrale. Historiquement, l'apparente symétrie des deux hémisphères cérébraux a orienté les théories de l'époque en ralentissant l'apparition du concept de spécialisation hémisphérique (Stephan, Fink, & Marshall, 2007). Ce n'est qu'en 1863 que Paul Broca convaincra la communauté scientifique que des lésions unilatérales du gyrus frontal inférieur gauche (et non son homologue contralatéral) avait des conséquences délétères sur la « mémoire de la procédure qui est utilisée pour articuler le langage » (Marshall & Fink, 2003). Cette découverte de Broca a ouvert le chemin à la découverte d'autres fonctions cognitives latéralisées. Notamment, ont suivi les travaux de Jackson (1876) sur des difficultés spatiales suite à une atteinte postérieure droite, Wernicke (1874) qui a publié ses travaux concernant des difficultés en compréhension du langage suite à une lésion temporale gauche et Liepmann (1905) qui a rapporté des difficultés pratiques suite à une atteinte pariétale gauche. Actuellement, les modes d'étude de la spécialisation hémisphérique se basent sur quatre approches principales : (1) les études neuropsychologiques de patients cérébrolésés; (2) les performances psychophysiques aux tests utilisant l'écoute dichotique ou la stimulation visuelle tachistoscopique; (3) les études d'asymétrie structurale des cerveaux post-moterm; (4) les études

fonctionnelles et structurales d'imagerie cérébrale (i.e. IRM, IRMf, EEG, MEG, TEP, etc.).

## **2. NEUROANATOMIE DU LANGAGE**

Le cerveau humain est un organe qui s'est spécialisé au cours de l'évolution notamment pour la communication intra-spécifique. Le langage en tant que fonction est une caractéristique unique à l'homme et il ne semble pas y avoir de parallèle possible avec d'autres espèces du règne animal (Chomsky, 1980). Il est maintenant bien établi que chacun des hémisphères cérébraux démontre des spécialisations qui leurs sont propres (pour une revue voir (Springer & Deutsch, 2000)). Les fonctions reliées au langage ont été dans les premières à se voir attribuer une localisation cérébrale spécifique et elles ont fait l'objet de nombreux débats au cours du dernier siècle. Les résultats des recherches nous indiquent que le langage est une capacité complexe qui serait ancrée d'une certaine manière dans notre patrimoine génétique et qui serait susceptible de se modifier de manière importante en fonction des assauts et stimulations auquel notre cerveau est soumis.

L'hémisphère gauche se spécialise chez la majorité des gens pour le traitement du langage, et ce, tant pour la production que la compréhension (Penfield & Roberts, 1959; Rossi & Rosadini, 1967). Des chercheurs estiment qu'entre 94 et 96 % des droitiers et environ 74 % des gauchers présentent une dominance langagière pour l'hémisphère cérébral gauche

(Pujol, Deus, Losilla, & Capdevila, 1999; Springer et al., 1999a). En débutant de la base la plus simple, le modèle classique propose une composante frontale du langage expressif en regard de la planification et de l'expression du discours, nommé suite aux travaux de Broca (Broca, 1861). De même, une composante postérieure du langage réceptif pour l'analyse et l'identification des stimuli sensoriels et/ou sémantiques, nommés suite aux travaux de Wernicke (Wernicke, 1874). La majorité des chercheurs s'entendent sur ce schème général de base faisant référence à l'aire de Broca pour le langage expressif et à l'aire de Wernicke pour le langage réceptif comme étant des régions centrales à un large réseau impliqué dans le traitement du langage. Ces deux zones sont considérées comme étant les épacentres des réseaux neuronaux du traitement du langage où l'information doit obligatoirement transiter lors d'un processus normal de l'information langagière soit expressive, soit réceptive (Mesulam, 1990). Quoique ces descriptions anatomiques et fonctionnelles soient généralement respectées, il semble qu'il y ait un immense degré de variabilité inter-individuelle dans l'organisation du cerveau pour le langage (Geschwind, 1983).

Les connaissances sur les bases neurobiologiques du langage ont grandement évoluées au cours des dernières décennies ce qui a permis d'enrichir considérablement le modèle classique (Ben Shalom & Poeppel, 2008). Les travaux récents mettent en évidence plusieurs autres structures corticales et sous-corticales, intra et inter-hémisphérique dans

l'établissement du réseau plus complet des régions impliquées ou nécessaires au langage (Ben Shalom & Poeppel, 2008; Binder, 1997b; Damasio & Damasio, 1992; Demonet, Thierry, & Cardebat, 2005; Friederici, 2002a; Hickok & Poeppel, 2004; Indefrey & Levelt, 2004; Poeppel & Hickok, 2004). La majorité des revues des connaissances actuelles s'entendent que le réseau de base nécessaire au traitement du langage inclut l'aire de Broca dans le gyrus frontal inférieur, l'aire de Wernicke dans gyrus temporal supérieur, des parties du gyrus temporal moyen, une partie pariétale inférieure ainsi que le gyrus angulaire (Friederici, 2002b; Vigneau et al., 2006).

### **3. NEUROIMAGERIE FONCTIONNELLE ET LATÉRALISATION DU LANGAGE**

Une très grande diversité de paradigmes expérimentaux ont été développés afin d'évaluer la latéralisation du langage. Au fil de la réplication des études, certains se sont montrés particulièrement sensibles à cet effet. Dans sa récente revue de la littérature, Binder (2011) a proposé quatre critères pour déterminer l'efficacité d'un paradigme de latéralisation du langage. Selon ces critères, la tâche doit : (1) latéraliser dans l'hémisphère gauche chez les adultes droitiers normaux, (2) créer des activations robustes, (3) être en concordance avec les mesures de latéralisation des autres techniques, notamment le Wada, et (4) produire des activations selon une cible particulière en fonction de l'objectif chirurgical. En fonction de ces lignes directrices, Niskanen et coll. (2011)

ont fait une étude qui tentait de trouver la meilleure combinaison de tâches pouvant être utilisées en contexte clinique. À cet effet trois tâches dites optimales ont été sélectionnées en termes de force d'activation, de spécificité d'activation des aires du langage dites essentielles ainsi qu'en fonction du temps de scanning. La première tâche nommée WGEN, consiste en une fluence verbale subvocale où les participants devaient générer différents mots débutant par une lettre spécifique. Dans la condition contrôle, une croix de fixation apparaissait à l'écran et les sujets doivent alors taper du doigt avec l'index de chaque main. La seconde tâche sélectionnée, nommée RNAM, consiste en la description écrite de noms communs (i.e. un long fruit jaune), où le sujet doit lire la description et nommer de manière subvocale la réponse. La condition contrôle consiste simplement à regarder des séries de dièses (###). Finalement, la condition SCOMP consiste en de courtes phrases que le sujet écoute via des écouteurs et qui sont soit sémantiquement correctes ou incorrectes et le sujet doit appuyer sur un bouton en fonction de sa réponse. La condition contrôle consiste en de courtes séries de tons où le sujet doit appuyer sur un bouton s'il y a deux tons aigus à l'intérieur d'une série de tons et sur un autre bouton s'il n'y en a pas. Les résultats de cette étude suggèrent que l'indice de latéralité est largement dépendant de la tâche utilisée et également dépendant de la combinaison ou non de plus d'une tâche. Notons qu'il a été démontré à plusieurs reprises que la combinaison de différentes tâches produit des résultats plus fiables en termes de latéralisation du langage que l'utilisation d'une seule tâche (de Guibert et

al., 2010; Gaillard et al., 2004; Rutten, Ramsey, van Rijen, & van Veelen, 2002; Wilke et al., 2010). De même, l'utilisation de tâches stimulant tant la modalité auditive que visuelle semble produire moins de variabilité dans le calcul des index de latéralité (Suarez, Whalen, O'Shea, & Golby, 2008).

Avec l'IRMf, les tâches de fluence verbales se sont montrées comme étant plus spécifiques que les tâches de décision sémantique (Dym, Burns, Freeman, & Lipton, 2011). La plus faible spécificité des tâches de décision sémantique pourrait être attribuable à la probabilité d'activation des aires corticales impliquées dans la mémoire, qui ne sont qu'indirectement liées au langage et pourrait ne pas être essentielle au traitement langagier (Binder et al., 1997). Les données actuelles concernant la compréhension du langage montrent quant à elles que les activations frontales sont plus souvent latéralisées que les activations temporales (Price, 2010).

#### **4. SPÉCIALISATION HÉMISPHERIQUE POUR LE LANGAGE CHEZ L'ENFANT**

L'origine de la latéralisation hémisphérique pour le langage repose sur un débat de longue date où une longue série d'hypothèses cliniques, génétiques, évolutionnistes, hormonales et anatomiques ont été avancées. À ce sujet, certaines réponses peuvent certainement ressortir de l'étude du développement de l'enfant normal. Des évidences électrophysiologiques de l'avantage de l'hémisphère gauche pour le langage chez le jeune enfant sont présentes dans la littérature depuis déjà plusieurs années (Eimas,

Siqueland, Jusczyk, & Vigorito, 1971). De même, les résultats des études sur la latéralisation hémisphérique chez les enfants à l'aide de l'écoute dichotique (Entus, 1977; Kimura, 1963) supportent également l'idée que l'hémisphère gauche serait prédominant dans le traitement du langage, et ce, dès un très bas âge. Des activations latéralisées à gauche ont aussi été retrouvées à l'aide de l'imagerie optique dès la naissance de l'enfant (Peña et al., 2003). Dans la même veine, une étude IRMf auprès de jeunes enfants de 3 mois a démontré une forte activation gauche le long du gyrus temporal supérieur à l'écoute de stimuli langagiers (Dehaene-Lambertz, Dehaene, & Hertz-Pannier, 2002).

## **5. HYPOTHÈSES EXPLICATIVES DE LA SPÉCIALISATION**

### **HÉMISPHERIQUE POUR LE LANGAGE**

Il a été suggéré dans la littérature que le corps calleux pourrait être nécessaire pour le développement de la spécialisation hémisphérique (Doty, Negrao, & Yamaga, 1973; Kessler, Huber, Pawlik, Heiss, & Markowitsch, 1991; Komaba et al., 1998; Moscovitch, 1977). Selon cette hypothèse, l'hémisphère prédisposé à traiter l'information langagière inhiberait le développement langagier dans son homologue controlatéral via le corps calleux. Suivant ce raisonnement, il a été suggéré qu'il y aurait une représentation bilatérale du langage chez les individus acalleux. Quoiqu'il en soit, il existe des évidences allant à l'encontre de cette hypothèse (Bryden & Zurif, 1970; Jäncke, Wunderlich, Schlaug, & Steinmetz, 1997; Lassonde, Bryden, & Demers, 1990; Lassonde, Lortie, Pitto, & Geoffroy,



1981; Sauerwein & Lassonde, 1994). Notamment, Jäncke et coll., (1997) ont montré un cas d'agénésie complète du corps calleux présentant une grande asymétrie anatomique et fonctionnelle qui n'était pas retrouvée dans une banque de 200 cerveaux de jeunes sujets normaux. Dans une étude d'écoute dichotique, Lassonde et coll. (1990) ont montré une plus grande latéralisation hémisphérique chez les sujets agénésiques que chez leurs contrôles appariés pour le QI. Dans cette étude, les sujets agénésiques présentaient moins d'asymétrie que les sujets avec QI élevé et plus d'asymétrie que les sujets appariés pour le QI (i.e. sujets ayant un faible QI). Par ailleurs, des études utilisant le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI), ont démontrés des résultats tant de latéralisation gauche que de bilatéralisation pour le langage (Gazzaniga, 1970; Gott & Saul, 1978; Harner, 1977; Komaba et al., 1998).

Il existe encore à ce jour un certain débat entre les auteurs quant à l'interprétation des résultats existants. En fait, certains auteurs considèrent que les quelques évidences de latéralité du langage qui ont été observées chez les agénésiques viennent infirmer l'hypothèse de la bilatéralisation (Chiarello, 1980; Lassonde, Bryden, & Demers, 1990). D'autres auteurs considèrent plutôt que les quelques évidences de bilatéralisation observées sont suffisantes pour que l'hypothèse demeure viable (Moscovitch, 1977). Quoi qu'il en soit, plusieurs critiques peuvent être apportées aux études susmentionnées. D'abord, certaines des techniques (écoute dichotique et présentation tachistoscopique) utilisées pour évaluer la latéralisation du

langage ont été critiquées quant à leur validité et fidélité (Cook, Brugger, Regard, & Landis, 1990; Jäncke, Wunderlich, Schlaug, & Steinmetz, 1997). À titre d'exemple, les études de latéralisation du langage à l'aide du TAI montrent une incidence de latéralisation hémisphérique gauche chez les sujets droitiers entre 97-99 % (Milner, Branch, & Rasmussen, 1964; Rossi & Rosadini, 1967) alors que les évidences de supériorité de l'oreille droite lors de tâches d'écoute dichotique chez des sujets normaux droitiers varie entre 75-85 % (Bryden, 1982). Ces différences reflètent probablement le manque de validité de la technique de l'écoute dichotique. Effectivement, les mesure de validité ayant été rapportées dans la littérature varient entre 0,61 et 0,74 (Blumstein, Goodglass, & Tartter, 1975; Shankweiler & Studdert-Kennedy, 1975). Une autre critique pouvant être soulevée repose sur le fait que certaines des études ont été faites sur un seul patient agénésique (e.g. Bryden & Zurif, 1970; Geffen, 1980; Jäncke, Wunderlich, Schlaug, & Steinmetz, 1997) ou chez des patients souffrant de troubles neurologiques pouvant entraîner une réorganisation cérébrale (e.g. Gott & Saul, 1978; Komaba et al., 1998).

En résumé, les résultats des études précédentes et la littérature existante sur le sujet ne permettent pas de donner une réponse claire à la question de la latéralisation ou de la bilatéralisation du langage chez les personnes présentant une agénésie du corps calleux. De plus, ces études ont utilisé des techniques (écoute dichotique, présentation tachistoscopique, TAI) qui

tendent aujourd'hui à être remplacées par des techniques d'imagerie cérébrale permettant une visualisation plus globale du traitement cognitif.

Puisqu'il existe à ce jour plusieurs protocoles robustes utilisant l'IRMf permettant d'évaluer la latéralisation du langage de manière valide et fidèle (Aldenkamp et al., 2003; Desmond et al., 1998; Gaillard et al., 2004; Rabin et al., 2004; Weber et al., 2006) il devient intéressant de mettre sur pied une étude portant sur la latéralisation du langage chez des sujets agénésiques à l'aide de l'IRMf afin de pouvoir approfondir notre compréhension de l'origine de la latéralisation innée ou acquise du langage.

## **6. LATÉRALISATION DU LANGAGE ET DOMINANCE MANUELLE**

La dominance manuelle est une composante complexe de l'expression de la latéralité qui ne jouit pas encore d'une forte théorie explicative. Néanmoins, il importe de souligner que la considération de la dominance manuelle semble être un facteur important à tenir en compte dans l'étude de la latéralisation du langage. Dans une étude évaluant la latéralisation du langage chez des sujets neurologiquement sains (Rasmussen & Milner, 1977b), 96 % de leurs sujets droitiers présentaient une dominance hémisphérique gauche pour la représentation du langage. Par ailleurs, dans la même étude, les sujets ayant une dominance manuelle gauche ou bilatérale présentaient une dominance hémisphérique pour le langage à gauche dans seulement 70 % des cas, 15 % avaient une représentation du

langage qui était bilatérale et les autres 15 % avaient une dominance hémisphérique pour le langage à droite. Il y a un consensus à l'effet qu'une plus grande variabilité de la dominance hémisphérique pour le langage existe chez les gauchers. En effet, les données de la littérature appuient le fait qu'il y aurait une plus grande proportion de gauchers familiaux (i.e. gauchers qui appartiennent à une famille où il y a d'autres gauchers) qui aurait une spécialisation hémisphérique non-typique pour le langage (Hécaen, De Agostini, & Monzo-Montes, 1981; Hécaen & Sauguet, 1971). Alors qu'il pourrait être possible de croire que des facteurs environnementaux pourraient influencer la dominance manuelle (ex. : imitation des gestes du parent gaucher), les travaux effectués auprès d'enfants adoptés ont montrés que la dominance manuelle de ces derniers était significativement corrélée à la dominance manuelle de leurs parents biologiques plutôt qu'à celle de leurs parents adoptifs (Sommer, Ramsey, Mandl, & Kahn, 2002). Il y a certainement ici un rapprochement à faire avec les hypothèses génétiques de la mise en place de la spécialisation hémisphérique pour le langage. D'autres résultats appuyant la variabilité accrue de la dominance hémisphérique pour le langage chez les gauchers proviennent de l'utilisation de différentes méthodologies, notamment avec l'utilisation de la TEP (Tzourio, Crivello, Mellet, Nkanga-Ngila, & Mazoyer, 1998), de l'IRMf (Szaflarski et al., 2002) et du Doppler (Knecht et al., 2000).

## 7. FONCTIONS MNÉSIQUES

La mémoire est une fonction cognitive présentant de grands défis lorsque l'on s'intéresse à sa localisation anatomique puisqu'elle implique l'interaction de plusieurs processus cognitifs spécifiques. En 1957, Brenda Milner a rapporté le cas de H.M. devenu amnésique suite à une lobectomie temporale bilatérale (Scoville & Milner, 1957). Suite à cette intervention, H.M. présentait tant une amnésie antérograde que rétrograde tout en conservant intact ses autres habiletés tant intellectuelles que perceptuelles. Ces déficits mnésiques s'étendaient tant au matériel verbal que visuel et affectait toutes les modalités sensorielles d'entrée. Ce malheureux cas a permis de faire le premier pas dans la compréhension que la mémoire est une fonction cérébrale distincte qui est certainement sous-tendue par les lobes temporaux. Compte tenu de la vaste résection effectuée chez H.M. incluant l'hippocampe mais aussi l'amygdale ainsi que le gyrus parahippocampique, des années sont passées avant d'arriver à une distinction plus précise des fonctions médiées par ces régions. Un modèle animal a par la suite été développé pour définir les régions les plus impliquées dans traitement mnésique (Mishkin, 1978; Squire & Zola-Morgan, 1991; Zola-Morgan, Squire, & Ramus, 1994). Il en est ressorti que les structures les plus importantes seraient l'hippocampe ainsi que les cortex entorhinal, perirhinal et parahippocampique (Squire & Wixted, 2011).

La localisation précise des aires corticales impliquées dans le traitement mnésique est particulièrement cruciale dans les cas de chirurgie de l'épilepsie temporale. En effet, le foyer épileptique se retrouve souvent localisé près des régions corticales sous-tendant l'encodage et la récupération en mémoire à long terme et une atteinte des fonctions mnésiques est fréquemment observée suite à la chirurgie (Squire & Zola-Morgan, 2011). Une diminution des habiletés mnésiques pourrait même être présente dans 30 % à 60 % des patients ayant subi une ablation de la partie antérieure du lobe temporal (Binder, 2010). Suite à une ablation temporale, des déficits mnésiques de modalité spécifique se produisent menant à une diminution des capacités de mémoire verbale suite à une ablation temporale gauche et une diminution des habiletés de mémoire visuelle suite à une ablation temporale droite (Bonelli et al., 2010). Les études récentes montrent que les protocoles IRMf utilisés pour évaluer les fonctions mnésiques permettent d'améliorer la prédiction du degré de changement possible dans les fonctions mnésiques lorsque de tels protocoles sont utilisés en combinaison avec les outils d'évaluation traditionnels (Binder, 2010; Bonelli et al., 2010). Des protocoles sensibles aux composantes mnésiques tant verbales que visuelles ont d'ailleurs été développés (Powell et al., 2005). Les nouvelles approches non-invasives d'études des fonctions mnésiques dans le contexte du bilan pré-chirurgical des patients épileptiques sont abordées extensivement dans le premier article proposé dans cette thèse.

*Au cours des deux prochaines sections, je décrirai les deux affections neurologiques d'intérêt de cette thèse pour l'étude des paradigmes de latéralisation fonctionnelle soit l'épilepsie et l'agénésie du corps calleux.*

## **8. ÉPILEPSIE**

L'épilepsie est une condition neurologique chronique caractérisée par des crises épileptiques récurrentes (Blume et al., 2001). La « *International League Against Epilepsy (ILAE)* » décrit les crises épileptiques comme étant une apparition transitoire de signes et/ou de symptômes causés par une activité neuronale excessive ou synchrone dans une aire cérébrale spécifique et impliquant généralement le cortex (Engel, 2006). L'épilepsie est une des affections neurologiques chroniques les plus fréquentes et constitue un problème majeur de santé publique. Certaines études ont montré que la prévalence de l'épilepsie serait stable à travers le monde et varierait généralement entre 0,5 % et 0,8 % de la population (Jallon, 2001; Jallon, Hauser, Dulac, & Berg, 2003; Sander & Shorvon, 1996). Le ratio standardisé de mortalité serait de 2 à 3 fois plus élevé chez le patient épileptique que dans la population générale. Le décès peut alors être en relation directe avec l'étiologie de l'épilepsie ou alors survenir accidentellement au cours d'une crise (Thomas & Arzimanoglou, 2003). Il y aurait également un risque accru de mort subite inexplicée chez le patient épileptique qui pourrait être responsable de 10 % des décès chez ces derniers (Earnest, Thomas, Eden, & Hossack, 1992; Nashef, Fish, Sander, & Shorvon, 1995). Certains auteurs classifient les patients épileptiques en

quatre groupes spécifiques selon leur pronostic (Jallon, Goumaz, Haenggeli, & Morabia, 1997). Le premier groupe serait celui des épilepsies spontanément bénignes qui aurait un excellent pronostic. Dans cette catégorie, les crises seraient limitées à quelques épisodes qui seraient souvent précipitées par un facteur toxique ou métabolique. Dans ces cas, une médication n'est pas toujours nécessaire, et lorsqu'elle l'est c'est à petites doses. Le deuxième groupe serait celui des épilepsies pharmacosensibles, qui jouirait également d'un bon pronostic. La rémission pourrait alors être permanente suite à un traitement adapté. Le troisième groupe serait celui des épilepsies pharmacodépendantes où divers ajustements thérapeutiques contrôleront les crises. Les patients faisant partie de ce groupe doivent alors prendre une médication sur plusieurs décennies et même pour toute leur vie. Le quatrième groupe serait celui des épilepsies pharmacorésistantes où l'intervention chirurgicale peut être nécessaire.

Le traitement chirurgical des épilepsies, qui avait longtemps été mis de côté, a connu un important développement depuis la fin des années 90 (Engel, 1997, 1996). La décision d'effectuer une intervention chirurgicale chez un patient épileptique doit être évaluée longuement en fonctions des coûts et des bénéfices associés.



## 8.1. ÉVALUATION PRÉCHIRURGICALE DES PATIENTS

### ÉPILEPTIQUES

Le patron de latéralisation du langage typique peut être altéré par certaines atteintes neurologiques telles l'épilepsie. L'évaluation préchirurgicale auprès de ces patients permet notamment d'identifier le ou les foyers épileptiques ainsi que produire une carte cérébrale précise des fonctions importantes à préserver notamment le langage et la mémoire. Les patients devant subir une chirurgie de l'épilepsie doivent donc avoir recours à une latéralisation individualisée des aires de traitement du langage afin de ne pas compromettre le fonctionnement de ces zones cérébrales importantes, et ainsi, ne pas causer d'aphasies ou d'amnésies. L'évaluation préchirurgicale comprend notamment un examen neurologique, un enregistrement vidéo combiné à l'enregistrement encéphalographique, l'analyse des différents examens de neuroimagerie, une évaluation neuropsychologique ainsi qu'une évaluation de la dominance hémisphérique pour le langage.

L'évaluation précise de la localisation des fonctions langagières chez les patients épileptiques est d'autant plus importante qu'il a été démontré qu'il y a une plus grande variabilité de la dominance langagière chez ces patients que chez des sujets neurologiquement sains (Berl et al., 2005). Une étude de Loring et collaborateurs (1990) utilisant le TAI chez 103 patients épileptiques devant subir une chirurgie montre que 79 de ces patients ont une représentation hémisphérique gauche pour le langage,

deux ont représentation hémisphérique droite alors que 22 de ces patients ont plutôt une représentation bilatérale. Lorsque l'on analyse ces résultats en fonction de la dominance manuelle, chez les 91 droitiers on retrouve que 73 patients (80,2 %) avaient une représentation langagière entièrement dans l'hémisphère gauche, 17 patients (18,7 %) avaient une représentation langagière bilatérale et un seul patient avait une représentation langagière à droite (1,1 %). Par ailleurs, chez les 12 patients non-droitiers, 6 patients (50 %) avaient une représentation langagière entièrement dans l'hémisphère gauche, 1 seul patient (8,3 %) avait une représentation langagière entièrement à droite et 5 patients (41,7 %) avaient une représentation langagière bilatérale. Il va sans dire que ces données mettent en lumière l'importance cruciale de la précision de l'évaluation préchirurgicale.

Dans le contexte clinique actuel, le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI ou Wada) demeure la technique de référence utilisée, et ce, malgré de nombreux inconvénients de la procédure. Le déroulement du TAI présente quelques variantes dépendamment du milieu clinique dans lequel il est administré mais les lignes directrices demeurent les mêmes. Tout d'abord, une mesure de base du fonctionnement cognitif du patient est effectuée dans la journée avant l'évaluation ou même parfois quelques jours avant. Cette évaluation permettra par la suite de comparer les résultats aux tests durant la procédure au niveau de base du patient qui correspond à son état « normal ». Ensuite, une angiographie est effectuée afin d'identifier s'il y a

des anomalies des vaisseaux sanguins et afin d'évaluer le risque de « cross-flow » de l'amobarbital dans l'hémisphère controlatéral à celui qui est testé. Généralement, les centres qui évaluent les deux hémisphères feront d'abord l'injection pour l'hémisphère qui sera opéré. Néanmoins, il est aussi relativement fréquent de voir l'injection débiter dans l'hémisphère gauche compte tenu de la probabilité que le langage soit latéralisé dans cet hémisphère. Lorsque l'injection est faite dans l'hémisphère dominant pour le langage, le patient est alors temporairement aphasique. Le discours du patient est alors arrêté ou dysarthrique. Il y a une variabilité considérable entre les différents centres quant à l'entendue de l'évaluation langagière durant la procédure. Dans la plupart des cas, le langage expressif et réceptif est évalué en faisant des tâches de dénomination automatique (nommer les mois de l'année), dénomination sur demande suite à une présentation visuelle d'objets, d'images ou de couleurs, de réponse à des commandes verbales, de répétition de mots ou de phrases et de lectures. Lors de l'administration de la procédure dans le second hémisphère on utilise du matériel différent, mais comparable en difficulté afin d'éviter l'effet de pratique.

Benbadis et coll. (1998) ont décrit deux méthodes répandues de calcul de la dominance hémisphérique par le calcul d'un indice de latéralité dans le contexte du TAI. Une des méthodes se fonde sur la longueur du mutisme (arrêt de la parole) dans chacun des hémisphères par l'équation suivante:  $(G-D)/(G+D)$ . L'indice de latéralité obtenu varie donc de -1 (forte latéralité

hémisphérique droite) à +1 (forte latéralité hémisphérique gauche). La deuxième méthode de calcul de l'indice de latéralité se base sur la performance du sujet aux tests de langage. Un pourcentage de réponses correctes à une batterie de tests de langage (i.e compréhension de commandes, dénomination, répétition de phrases et lecture de phrases) est effectué lors de l'anesthésie de chacun des hémisphères séparément. L'équation suivante est ensuite employée ( $P_G - P_D$ ), où P représente le pourcentage de réponses correctes après l'anesthésie de chacun des hémisphères. Le score de performance varie donc de -100 (forte latéralité hémisphérique droite) à + 100 (forte latéralité hémisphérique gauche). Une forte corrélation est retrouvée entre la dominance hémisphérique telle que calculée par la performance aux tests de langage et la dominance hémisphérique telle que calculé par le quotient de latéralité avec les résultats d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

L'évaluation des patients pédiatriques est une préoccupation importante lorsque l'on considère de faire un TAI compte tenu des difficultés inhérentes à l'examen de cette population. En effet, les jeunes patients épileptiques qui doivent avoir recours à la chirurgie présentent souvent un retard intellectuel qui porterait à seulement 50 % le taux de succès de l'évaluation de la dominance hémisphérique pour le langage (Szabo & Wyllie, 1993). En effet, l'épilepsie interfère avec le développement cérébral normal et engendre fréquemment des troubles cognitifs, moteurs ou comportementaux importants.

À partir de tels résultats, il devient donc impératif de tenter de développer des méthodes d'évaluation préchirurgicales qui soient adaptées à cette population. Les méthodes de neuroimagerie fonctionnelle apportent certainement un espoir en ce sens.

Dans leur méta-analyse, Dym et coll. (2011) suggèrent que la résonance magnétique fonctionnelle dans le bilan pré-chirurgical de la fonction langagière serait sensible et spécifique à la détection de représentation atypique des aires de traitement du langage supportant ainsi l'idée de son utilisation en contexte clinique. Cette perspective suscite actuellement un grand intérêt dans la communauté scientifique et clinique.

Pour toutes ces raisons, le premier article proposé dans cette thèse portera donc sur le potentiel de différentes techniques non-invasives d'investigation de la latéralisation du langage et de la mémoire chez les patients épileptiques.

## **9. AGÉNÉSIE DU CORPS CALLEUX**

L'agénésie du corps calleux (ACC) est une malformation complexe causée par un désordre de la migration des axones lors du développement fœtal précoce (Barkovich & Norman, 1988). Dans le cerveau normal, le corps calleux est une structure de matière blanche large et ferme mesurant environ 8 cm de la partie rostrale à caudale et entre 0,5 à 1,5 cm d'épaisseur (Harner, 1977). De la partie rostrale à caudale, il se divise en

quatre parties comme suit : rostrum, genu, corps et splenium. Les méthodes diagnostiques ont largement évolué au fil des années permettant maintenant le diagnostic à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Davidson, Abraham, & Steiner, 1985; Han et al., 1985), de l'ultrasonographie (Hernanz-Schulman et al., 1985) et même du diagnostic prénatal à l'aide de l'ultrasonographie (Hilpert & Kurtz, 1990; Sandri et al., 1988).

La majorité des cas sont sans étiologie connue, toutefois certaines formes d'origine génétique ont été identifiées tant chez l'humain que chez l'animal (Andermann & Matrakos, 1972; Wahlsten, 1989). L'agénésie du corps calleux est retrouvée à travers le monde, mais sa prévalence varie en fonction des pays. Sa prévalence est estimée à environ 0,05-0,7 % dans la population générale et entre 2-3 % chez les patients présentant un retard de développement (Jeret, Serur, Wisniewski, & Fisch, 1985). De même, son incidence serait légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Wisniewski & Jeret, 1994).

L'étiologie de l'ACC est définie comme étant multi-factorielle, mais dans la plupart des cas, les causes demeurent inconnues (Aicardi, 1992). Des facteurs génétiques, les effets toxiques de l'alcool sur le fœtus, des toxines endogènes, des désordres métaboliques et vasculaires et diverses infections congénitales ont été associés à l'étiologie de l'agénésie du corps calleux (Aicardi, 1987; Bamforth, Bamforth, Poskitt, Applegarth, & Hall,

1988; Chow, Anderson, & Kenny, 1987; Jones, Smith, Ulleland, & Streissguth, 1973). L'ACC est une atteinte complexe d'un point de vue clinique puisque tant son étiologie que ses manifestations cliniques sont hétérogènes. À titre d'exemple, plus de 50 atteintes médicales ont été mises en lien avec cette malformation (Geoffroy, 1994). Notamment, d'un point de vue clinique, l'ACC peut être accompagnée d'un retard mental, d'hydrocéphalie, de convulsions épileptiques, d'hypo ou d'hyper-réflexe, d'anomalies oculaires et d'anomalies gyrales (i.e heterotopias, polymicrogyria, lissencéphalie, etc.) (Wisniewski & Jeret, 1994). D'un point de vu neuroradiologique, les cerveaux des sujets acalleux présentent une plus grande séparation des ventricules latéraux ainsi qu'un élargissement du troisième ventricule, un élargissement du foramen interventriculaire ainsi qu'un élargissement et un recouvrement de la fissure inter-hémisphérique et du troisième ventricule (Melanson & Salazar, 1994; Meyer, Roricht, & Niehaus, 1998).

### **9.1 FONCTIONNEMENT COGNITIF CHEZ LES ACALLEUX**

Les sujets acalleux partagent tous la même anomalie structurale, mais l'expression clinique de cette malformation semble plutôt dépendante de la pathologie neurologique concomitante (O'Brien, 1994). Au niveau cognitif, il a été démontré que des individus nés sans corps calleux peuvent présenter une intelligence tout à fait normale (Chiarello, 1980; Geffen, Forrester, Jones, & Simpson, 1994; Sauerwein & Lassonde, 1994). Une étude de Chadie et coll. (2008) chez 20 sujets agénésiques met en lumière

l'étendue de la variabilité du fonctionnement général et intellectuel retrouvé dans cette population. Alors que 55 % (11) de leurs patients montrent un fonctionnement normal, 25 % présentent des difficultés modérées alors que 20 % sont aux prises avec de sévères limitations. Encore une fois, la majorité des patients les plus atteints de cette étude montraient d'autres anomalies cérébrales alors qu'un seul des patients sévèrement atteint présentait une agénésie complète sans autres atteintes cérébrales associées.

Plusieurs cas rapportés dans la littérature présentent un fonctionnement intellectuel sous la moyenne alors que certains de ces patients montrent mêmes des capacités intellectuelles supérieures à la moyenne de la population générale. Le cumul des données sur le fonctionnement intellectuel des sujets agénésiques et les anomalies cérébrales associées chez la majorité des patients les plus atteints nous permettent donc de penser que le corps calleux en tant que tel ne serait pas la cause principale du bas niveau de fonctionnement intellectuel retrouvé chez certains patients acalleux. Dans cette perspective, notons également que plusieurs cas d'agénésie du corps calleux sont asymptomatiques et évoluent donc sans avoir recours à aucune évaluation particulière. Par ailleurs, des études utilisant la résonance magnétique fonctionnelle ont montrés des anomalies dans les structures limbiques, incluant parfois même l'absence de la formation hippocampique, suggérant que ces malformations sous-corticales seraient à la base des déficiences retrouvées dans plusieurs



syndromes incluant l'agénésie du corps calleux (Atlas et al., 1986; de Leon, de Leon, Grover, Zaeri, & Alburger, 1987). Les difficultés cognitives ciblées rapportées dans la littérature réfèrent notamment aux difficultés de raisonnement abstrait (Aalto et al., 2002; Brown & Sainsbury, 2000; David, Wacharasindhu, & Lishman, 1993), de résolution de problèmes (Aalto et al., 2002; Imamura, Yamadori, Shiga, Sahara, & Abiko, 1994; Solursh, Margulies, Ashem, & Stasiak, 1965), de généralisation (Solursh, Margulies, Ashem, & Stasiak, 1965) ainsi qu'aux habiletés de fluence catégorielle (David, Wacharasindhu, & Lishman, 1993). Néanmoins, les conclusions des études récapitulatives tendent plutôt à démontrer que l'absence de corps calleux n'affecte pas nécessairement les habiletés cognitives chez les acalleux mais qu'il y a certainement une plus grande variabilité retrouvée dans ce groupe que chez les sujets normaux (Sauerwein & Lassonde, 1994).

Certains auteurs rapportent des différences entre le QI verbal et le QI de performance des sujets acalleux, et ce, de manière incohérente quant à celui qui est favorisé ou atteint (Chiarello, 1980; Gazzaniga, 1970; Sperry, 1970). Dans cette perspective, une étude a démontré que la moitié des sujets acalleux avaient des déficits verbaux tout en ayant des fonctions visuo-spatiales bien développées alors que l'autre moitié des sujets aurait plutôt le tableau inverse (Dennis, 1977). Une revue de la littérature de 46 cas indique que cette différence disparaît lorsque l'on utilise systématiquement une différence d'un écart-type pour définir cet écart

entre les fonctions verbales et non verbales (Sauerwein & Lassonde, 1994).

En regard des habiletés de traitement langagier certaines hétérogénéités du fonctionnement sont relevées dans la littérature. Il y aurait notamment une intégrité des fonctions de dénomination (Liederman, Merola, & Martinez, 1985; Temple, Jeeves, & Vilarroya, 1989), de compréhension du langage (Sauerwein, Nolin, & Lassonde, 1994; Temple, Jeeves, & Vilarroya, 1989; Temple, Jeeves, & Vilarroya, 1990) ainsi que des habiletés lexicales de lecture (Temple, Jeeves, & Vilarroya, 1990). En contrepartie, certaines études ont montré une atteinte de la capacité de compréhension syntaxique et de la pragmatique (Banich & Brown, 2000; Sanders, 1989; Temple & Ilsley, 1993) ainsi que du traitement phonologique (Banich & Brown, 2000; Temple, Jeeves, & Vilarroya, 1990).

Dans une étude d'une grande cohorte de sujets agnésiques ayant des habiletés de langage expressive considérées normales, les parents des sujets rapportaient de manière commune que leur enfants avaient souvent un discours vide de sens ou hors sujet (O'Brien, 1994). De même, les parents des sujets agnésiques rapportent fréquemment qu'ils n'ont pas de bonnes habiletés sociales ainsi que peu d'auto-critique, composantes interférant avec leur vie quotidienne (Badaruddin et al., 2007; O'Brien, 1994; Stickles, Schilmoeller, & Schilmoeller, 2002).

Il est important de garder en tête que la plupart des cas rapportés dans la littérature sont biaisés par le fait que la majorité des patients ont aussi d'autres atteintes neurologiques concomitantes et que les sujets ayant des habiletés mentales normales ou supérieures sont plus difficilement investigués par les scientifiques puisque leur condition ne nécessite justement pas d'examen d'imagerie ou neuropsychologique. Dans ces circonstances, bien des hypothèses quant au fonctionnement cognitif des sujets acalleux ne pourront être élucidées que lorsque de larges cohortes de sujets asymptomatiques seront testées.

## **HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE**

La présente thèse s'intéresse à l'utilisation des méthodes de neuroimagerie fonctionnelle dans l'étude des fonctions langagières et mnésiques chez des personnes ayant des atteintes neurologiques. Le premier objectif est d'apporter une compréhension critique des nouvelles méthodologies non invasives d'évaluation du langage et de la mémoire utilisées dans le contexte du bilan préchirurgical des patients épileptiques actuellement proposées comme combinaison ou remplacement au traditionnel Test à l'Amobarbital Intracarotidien (TAI). Nous souhaitons par la suite appliquer un de ces protocoles de neuroimagerie afin d'approfondir notre compréhension de l'organisation cérébrale langagière via l'étude de sujets sains.

**Premier article: Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients.**

**Hypothèse:** Cette étude se veut une synthèse critique et intégrative des différentes méthodologies d'évaluation préchirurgicale des patients épileptiques. Suivant cela, nous nous attendons donc à ce que les nouvelles méthodologies aient avantage à être intégrées dans les protocoles traditionnels d'évaluation préchirurgicale des patients épileptiques, mais que certains raffinements de ces dernières sont encore nécessaires avant de remplacer le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI).

**Deuxième article: Language lateralization in individuals with callosal agenesis: An fMRI study.**

L'origine de la spécialisation hémisphérique pour le langage est controversée. Certains auteurs affirment que la latéralisation du langage serait déterminée génétiquement alors que d'autres proposent plutôt que la spécialisation hémisphérique se développerait avec l'âge via un processus d'inhibition calleuse. Suivant cette hypothèse, l'on s'attend donc à ce que le langage se développe de manière bilatérale chez les individus ayant une absence congénitale du corps calleux. Une récente étude d'imagerie fonctionnelle chez un patient ayant une agénésie du corps calleux va d'ailleurs dans ce sens. Cependant, d'autres études utilisant les nouvelles technologies d'imagerie fonctionnelle tendent plutôt à supporter l'hypothèse que le langage serait latéralisé très tôt dans le développement (Dehaene-Lambertz, Dehaene, & Dehaene, 2002; Hertz-Pannier et al., 1997) et même dès la naissance (Peña et al., 2003) supportant plutôt l'hypothèse d'une spécialisation hémisphérique pour le langage génétiquement déterminée et présente à la naissance. Compte tenu de la divergence des résultats dans la littérature et de la grande variabilité anatomique et fonctionnelle présente chez les sujets ayant une agénésie du corps calleux, il nous apparaît important d'approfondir l'organisation cérébrale langagière tant expressive que réceptive chez plusieurs sujets acalleux (6) en utilisant l'imagerie fonctionnelle.

**Hypothèse:** Les indices de latéralité du langage mesurés chez les sujets ayant une agénésie du corps calleux sont comparables à ceux des sujets contrôles.

## ARTICLES DE LA THÈSE

### ARTICLE 1

**Pelletier, I., Sauerwein, H. C., Lepore, F., Saint-Amour, D., & Lassonde, M. (2007). Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disord*, 9(2), 111-126.**

**ABSTRACT** – The cognitive outcome of the surgical removal of an epileptic focus depends on the assessment of the localisation and functional capacity of language and memory areas which need to be spared by the neurosurgeon. Traditionally, presurgical evaluation of epileptic patients has been achieved by means of the intracarotid amobarbital test assisted by neuropsychological measures. However, the advent of neuroimaging techniques has provided new ways of assessing these functions by means of non-invasive or minimally invasive methods, such as anatomical and functional magnetic resonance imaging, positron emission tomography, single-photon emission computed tomography, transcranial magnetic stimulation, functional transcranial Doppler monitoring, magnetoencephalography and near infrared spectroscopy. This paper aims at comparing and evaluating the traditional and recent preoperative approaches from a neuropsychological perspective.

**Key words:** epilepsy surgery, neuroimaging technique, intracarotid amobarbital test, language, memory.

## INTRODUCTION

Surgery to remove epileptic brain tissue (i.e., lobectomy, lesionectomy, hemispherectomy) is a widely used and effective treatment for patients suffering from intractable seizures (Gates & Dunn, 1999). It has been demonstrated that the outcome of neurosurgery at the one-year follow-up is superior to that of medical therapy (Wiebe, Blume, Girvin, & Eliasziw, 2001) in these cases. The goal of the surgery is to remove the epileptogenic tissue without causing additional neurological or neuropsychological deficits while providing complete seizure control and improved quality of life. The outcome of the surgery depends on accurate localization and lateralization of the epileptogenic zone as well as on the functional efficacy of the cerebral zones which need to be spared in the surgical intervention, especially language and memory areas.

The exact brain regions controlling language functions vary considerably between patients and must be individually determined prior to surgery. This applies specifically to frontal lobe and temporal lobe resection. For patients undergoing other types of surgery, such as amygdalo-hyppocampectomy, language lateralization may not be required as emphasis is rather put on memory assessment in these cases.

Until recently, the intracarotid amobarbital test or Wada procedure has been the only and most widely used technique in the presurgical evaluation of language lateralization and memory functions in candidates slated for



temporal and frontal lobectomy (Fried, 1993). However, the procedure is invasive and uncomfortable for most patients. Furthermore, to determine hemispheric dominance for language and unilateral memory capacities, the two hemispheres have to be assessed separately, which involves repetition of the procedure and more discomfort for the patient.

Over the past decade, functional neuroimaging techniques such as fMRI and PET have found growing application in neurology and neuropsychology. These methods allow to indirectly measure neuronal activity by means of oxygenation, blood flow and metabolism. The difference in activation levels between the two hemispheres, while the patient performs a language task, can be used to estimate laterality. These techniques are non-invasive or minimally invasive and present fewer risks for the patient. For this reason, many epilepsy centers have started to replace the traditional Wada method with these non-invasive imaging techniques in the presurgical exploration of language lateralization and memory. This trend has been accelerated by a recent shortage of the amobarbital product (Grote & Meador, 2005). The present paper aims at evaluating each of these non-invasive techniques and comparing them with the traditional Wada procedure.

## **I. INVASIVE METHODS OF LANGUAGE AND MEMORY EXPLORATION**

### **1. The Intracarotid Amobarbital Test (IAT)**

The procedure, first described by Wada in 1949, consists of unilateral injection of sodium amobarbital into the internal carotid, which temporarily anaesthetizes the hemisphere ipsilateral to the injection site. While one hemisphere is anaesthetized, language and memory functions of the hemisphere contralateral to the injection site can be tested. After the effect of the anaesthesia has dissipated, the process is repeated with the other hemisphere. In most centers, the procedure is carried out on different days.

#### **1.1. IAT and language lateralization**

Numerous studies using IAT have revealed a relatively high incidence of atypical right hemisphere or bihemispheric representation of speech in epileptic patients (Helmstaedter & Kurthen, 1997; Ogden, 1988; Rasmussen & Milner, 1977a; Staz, Strauss, Wada, & Orsini, 1988). This phenomenon has been linked to early brain lesions and weaker right hand dominance in this population (Springer et al., 1999b). In particular, early insult to the left hemisphere bears a greater risk of transfer of language to the right hemisphere or shared language functions between the hemispheres due to the plasticity of the immature brain (Rasmussen & Milner, 1977a).

To test cerebral dominance for language, the patient has to perform a number of simple tests involving expressive and receptive language. While

protocol and procedure may vary between centers, tasks usually include counting and object or picture naming to probe frontal language areas, and repetition, responding to verbal commands and reading to explore posterior language zones. The protocol can be adapted (i.e., simplified) for children or mentally-challenged individuals as long as they possess expressive language and are able to understand the instructions. The tests are administered before the injection to provide a baseline measure and repeated after the anaesthesia has taken effect. If the hemisphere dominant for speech is anaesthetized, the patient is temporarily rendered mute. This is not the case when the non-dominant hemisphere is deactivated. When each hemisphere retains some language functions following unilateral injection, there is reason to suspect bilateral organization of speech.

### **1.2. IAT and memory testing**

IAT is also used to assess memory functions. The tests administered by neuropsychologists during the procedure typically consist of recalling or recognizing pictures or objects that have been shown to the patient prior to the injection (e.g. Kurthen, 1992). Memory testing during the Wada procedure serves to evaluate the ability of the healthy hemisphere to sustain memory functions after surgery. This is necessary to avoid the creation of an amnesic syndrome following temporal lobectomy (Lee, Westerveld, Blackburn, Park, & Loring, 2005; Lee, Jerman, & Kesner, 2005; Milner, Branch, & Rasmussen, 1962; Wada & Rasmussen, 1960;

Wyllie et al., 1991). IAT memory testing can predict post-surgical memory impairment and thus plays an important role in patient selection (Chiaravalloti & Glosser, 2001; Kneebone, Chelune, Dinner, Naugle, & Awad, 1995). It has been shown that patients exhibiting adequate memory capacities in the hemisphere contralateral to the lesion are considered to be good candidates for anterior temporal lobectomy (Andelman, Kipervasser, Neufeld, Kramer, & Fried, 2006). Since memory testing during IAT has become standard procedure, global amnesia following temporal lobe resection has become rare. Only minor material-specific memory deficits have been reported in patients who performed well on the Wada test. A decline in verbal memory after left temporal lobectomy can nonetheless be observed (Holliday & Brey, 2003; Wyllie et al., 1991), whereas a decline in non-verbal memory following right temporal lobectomy is less well documented (Chiaravalloti & Glosser, 2001).

### **1.3. Limitations of the IAT**

Although the Wada test has long been considered as the gold standard for preoperative language and memory exploration, apart from intracortical stimulation, the method has many flaws. First, as mentioned before, one major disadvantage of the IAT is that the procedure is highly invasive and quite uncomfortable for most patients. More importantly, there is a certain risk of morbidity, even death, due to complications resulting from the intracarotid cathetization (Loddenkemper, Morris, & Perl, 2002; Muller, Huk, Pauli, & Wenkel, 2000). A major drawback for language assessment is that

the procedure requires a verbal response of the patient. This makes it more difficult to obtain reliable results from young children and mentally-challenged patients. Finally, the Wada test only provides information about lateralization but not localization of cognitive functions.

As Loring et al. (1992) have pointed out there are also methodological limitations to the IAT. First, the method is not standardized across centers, and even the criteria used to determine whether or not a patient has failed the test vary between centers. Secondly, there is no consensus regarding the testing procedure and the stimuli used (i.e., word lists, drawings, abstract figures, etc.) (Valton & Mascott, 2004). Thirdly, the procedure is time constrained by the short action of the sodium amytal which precludes the use of more complex language and memory tests (Breier et al., 1999). Lastly, the validity of the IAT cannot be verified by test-retest studies (Binner, Ginsberg, Bloch, & Mason, 1992). In the few patients reported in the literature who initially failed the test, contradictory results have been obtained upon retesting (Dinner, Luders, & Morris, 1987). In fact, there is evidence that the IAT may even yield false results. Both, false positives (patients who failed the Wada without suffering post-operative amnesia) (Novelly & Williamson, 1989) and false negatives (patients who passed the Wada but presented post-operative amnesia) (Jones-Gotman, Barr, & Dodrill, 1993; Loring et al., 1990a) have been reported. This may be attributable to the fact that the IAT preferentially perfuses lateral temporal regions and less frequently mesial temporal areas which include the

hippocampus (Hong, Roh, Kim, & Seo, 2000; Jeffery et al., 1991). Similarly, the IAT may yield false results in patients with varying degrees of bihemispheric language representation (Loring et al., 1990b; Oxbury & Oxbury, 1984). From the clinical point of view, an important drawback is the variability in the cerebral distribution of the product (Jeffery et al., 1991). Furthermore, there is the risk of anomalous anaesthetization due to cross-flow or abnormal vascularization. In patients with abnormal intracranial vascularization, the IAT may give false results due to incomplete perfusion of the drug (Hietala, Silfvenius, Olivecrona, & Jonsson, 1990). Impairment of consciousness or a strong behavioural reaction (e.g., anxiety, panic attack), induced by the injection, as well as excessive agitation of the patient can also obscure the results (Loring, Meador, & Lee, 1992).

These important limitations, along with the uncertainty regarding the availability of the product in the future (Grote & Meador, 2005), have prompted many centers to look for other means of evaluating language and memory in patients slated for epilepsy surgery. However, the efficacy of these methods in the pre-surgical exploration of language and memory still remains to be more thoroughly evaluated. The merits and limitations of the different techniques are presented in table 1.

----- Insert table 1 about here -----

## **2. Intraoperative electrocortical stimulation mapping (ioESM)**

This technique shall only be addressed briefly since the aim of the paper is to compare IAT with non-invasive techniques of investigating language lateralization and memory functions in surgery candidates. Intraoperative cortical stimulation is required when resection borders must be determined during the actual surgery. In this procedure, an electrical current is applied to stimulate cortical regions while the patient, who is awake during the operation, is performing a linguistic task. Although it is without doubt the most reliable method of localizing language functions in the brain, this technique is not always feasible in clinical practice since it requires the patient's full collaboration and the expertise of the surgical team in this technique (Rutten, Ramsey, Rijen, Noordmans, & van Veelen, 2002). Moreover, procedures have yet to be developed in order to provide information regarding memory functions.

## **II. NONINVASIVE BEHAVIOURAL METHODS**

### **1. Neuropsychological assessment**

Neuropsychological assessment is a behavioural method that does not involve sophisticated and expensive equipment. Furthermore, the tests are non-invasive and can be easily administered to children and adults of all ages. The assessment consists of detailed history-taking, including information obtained through interviews and questionnaires completed by the patient and/or family members, and the administration of a battery of standardized tests conceived to assess cognitive abilities and problem-

solving skills, as well as motor and sensory functions. The tests require verbal and non-verbal responses, memorization of verbal and visual stimuli and manipulation of figural material (e.g., objects, blocks, images). The neuropsychological profile derived from the assessment allows for the identification of individual patterns of strengths and weaknesses.

Neuropsychological testing not only plays a crucial role in determining the patient's preoperative cognitive status and cerebral dominance it can, like IAT, be employed to predict postsurgical outcome and thus contributes to patient selection for epilepsy surgery. Furthermore, postoperative follow-up provides a direct measure of neuropsychological outcome of the surgery in terms of improvement or deterioration of cognitive functions and quality of life (Dodrill, 2001). Neuropsychology may also be able to localize brain lesions, based on cognitive impairment, in the absence of a discernible structural anomaly (Andelman, Kipervasser, Neufeld, Kramer, & Fried, 2006). Finally, neuropsychological assessment can contribute to the determination of the laterality of the epileptic focus (Loring & Meador, 2000). Hence, strong material-specific memory asymmetries, observed during pre-surgical neuropsychological evaluation, can provide information about seizure onset laterality (Engel, Rausch, Lieb, Khul, & Crandall, 1981). For instance, it has been shown that left temporal epilepsy is associated with poor verbal memory and right temporal epilepsy with poor visuospatial memory (Helmstaedter, Kurthen, & Elger, 1999; Kim, Yi, Son, & Kim, 2003; Perrine et al., 1993). These patterns can then be used in conjunction with



medical information derived from EEG and other techniques to predict post-operative outcome. Thus, comparing several techniques in 87 surgical candidates, Lineweaver et al. (2006), found that neuropsychological test scores and MRI-based hippocampal volumetric analysis were as accurate as Wada findings in predicting verbal and visual memory outcome following anterior temporal lobe resection. In the same vein, Loring et al. (2004), in a single case study, observed that neuropsychological testing was superior to MRI in predicting post-operative cognitive changes. A high level of agreement between the results of the diverse methods with regard to the localization and laterality of the seizure focus has a good prognosis for the outcome of the surgery, whereas lack of concordance between these techniques and neuropsychological findings may suggest atypical brain organization, probably due to more widespread cerebral damage and/or functional reorganization. In this case, the outcome of the surgery is less predictable.

### **1.1. Limitations of neuropsychology**

The premise of neuropsychology is that there exists a consistent relationship between the behaviour that the neuropsychological tests purport to assess and the underlying brain region. In a clinical population, it can be assumed that there is a greater variability with regard to brain organization. Variables such as age, age at seizure onset (Risse & Hempel, 2001), frequency of interictal activity (Janszky, Mertens, Janszky, Ebner, & Woermann, 2006), localization of the seizure focus (Briellmann et al., 2006)

and duration of epilepsy (Yuan et al., 2006) may result in a shift in laterality due to ongoing maturational changes and cerebral plasticity of the developing brain. Furthermore, performance patterns that are typical for adult patients may not hold for children (e.g., Gonzalez, Anderson, Wood, Mitchell, & Harvey, 2007). For instance, hippocampal sclerosis, which is commonly associated with poor memory in adults, may not affect memory functions in children (Stanford, Chelune, & Wyllie, 1998). Furthermore, while neuropsychological tests may be the best method to objectively evaluate language and memory, some of the brain-behaviour relationships obtained by neuropsychological testing are less consistent and thus less conclusive. In this context, it has been shown that the relationship between left temporal structures and performance on verbal memory tests is quite stable (Deblaere et al., 2002; Hermann, Wyler, Richey, & Rea, 1987) whereas the relationship between right temporal lobe and visual memory functions is more variable (Barr, 1997). Neuropsychological tests alone may therefore not be sufficient to predict the risk for post-operative memory decline.

## **2. Other behavioural techniques**

Both dichotic listening and its visual equivalent, tachistoscropy, are behavioural methods that can be employed as complementary techniques to IAT in the determination of hemispheric dominance for speech (Fernandes & Smith, 2000; Hugdahl, Carlsson, Uvebrant, & Lundervold, 1997; Kurthen, Solymosi, & Linke, 1993; Strauss, Gaddes, & Wada, 1987).

These techniques can be applied in children and adults. Furthermore, the equipment is portable and inexpensive. Both techniques are based on the observation that the hemisphere controlling speech is more efficient than its counterpart in recognizing and reporting verbal stimuli.

### **2.1. Tachistoscropy and language lateralization.**

In this technique, the subject is asked to report verbal stimuli (letters, words) that are rapidly flashed into one visual half-field, thereby limiting visual input to the contralateral hemisphere. Right-handers usually show a right-visual field advantage for verbal stimuli, as determined by the speed and correctness of the responses (Belin, Jullien, Perrier, & Larmande, 1990).

### **2.2. Dichotic listening**

The rationale underlying this technique is that contralateral projections from each ear override ipsilateral projections when both ears are simultaneously presented with an auditory stimulus (e.g. a speech sound or a musical tone) and the subject has to report what he/she has heard (Kimura, 1967). Individuals with left hemisphere dominance for speech generally show a right-ear advantage for verbal stimuli. The stimuli, most commonly consonant-vowel syllables or monosyllabic words, are presented to the participant via ear phones. To determine language lateralization, a laterality index, using the formula  $[(REar-LEar)/(Rear+LEar)] \times 100$  (Hughdahl, 2003), can be computed on the number of correct stimuli reported for each ear,

where a positive index indicates right ear advantage (REA), and a negative index indicates left ear advantage (LEA). With bilateral language representation no ear advantage or only a weak ear advantage is observed.

Several studies have attempted to validate the DL paradigm for language dominance by comparing ear advantage data obtained from surgical candidates with results from other techniques, such as IAT and fMRI. Comparisons between DL and Wada have yielded a concordance ranging from 80 to 95 percent (Fernandes & Smith, 2000; Hugdahl, Carlsson, Uvebrant, & Lundervold, 1997; Strauss, Gaddes, & Wada, 1987; Zatorre, 1989). Similar results have been obtained from studies investigating the relationship between ear advantage and fMRI findings in healthy subjects (Hund-Georgiadis, Lex, Friederici, & von Cramon, 2002) and epileptic patients (Fernandes, Smith, Logan, Crawley, & McAndrews, 2006). Thus, Fernandes et al. (2006) observed a strong concordance between the scores of a Fused Dichotic Words Test (FDWT) and fMRI activation in response to a verb generation task in children with epilepsy. The authors pointed out that the degree of lateralization afforded by both methods is particularly important in epileptic patients in that it allows determining the contribution of each hemisphere to language processing. In children, it would also provide a measure of the development of lateralization as part of cerebral maturation.

### **2.3. Limitations of tachistoscropy and dichotic listening**

Both techniques have several disadvantages. Tachistoscopic half-field visual presentations require the patient to fixate a central point during the entire procedure in order to avoid eye movements that would convey information to both hemispheres. Sophisticated eye-movement recordings are therefore required to control for this factor. Moreover, the stimuli must be presented quickly (ideally under 200ms) and such rapid presentations may not be sufficient to elicit proper identification by epileptic patients who are often slowed down because of concomitant medical conditions. Finally, the laterality indices obtained by this technique are weak in detecting right hemisphere dominance or bilateral speech representation (Channon, Schugens, Daum, & Polkey, 1990; Kurthen, 1992).

Like tachistoscropy, dichotic listening has been found to be less accurate in detecting right- or bi-hemispheric language organization (Kurthen, 1992). Another limitation is that the individual has to be attentive to the auditory stimuli. However, attentional processes are frequently compromised in patients with intractable epilepsy, especially those who are heavily medicated. In addition, young children and mentally-deficient patients may not be testable with this technique. Finally, both the dichotic listening and tachistoscopic procedures are not easily adaptable to the assessment of memory functions.

Recent advances in neuroimaging techniques provide the surgeon with an additional tool for the presurgical assessment of language and memory functions and the prediction of postsurgical outcome.

### **III. NON-INVASIVE OR MINIMALLY INVASIVE IMAGING TECHNIQUES**

#### **1. Anatomical magnetic Resonance Imaging (MRI)**

During the past two decades, anatomical magnetic resonance imaging has become an integral part of the preoperative work-up of candidates for epilepsy surgery. This technique permits to detect structural abnormalities and volumetric changes in the brain. MRI has been found to identify anatomical abnormalities in approximately 85 % of the cases (Duncan, 1997a). In the context of pre-operative evaluation of surgical candidates, MRI-based hippocampal volumetric measures have proven to be useful in predicting surgery outcome and provide therefore a valuable tool for patient selection (Lineweaver et al., 2006). For instance, a meta-analysis, conducted by (Tonini et al., 2004) on 3511 surgical cases reported in the literature, indicated that the presence of the most common abnormalities, mesial sclerosis and tumors, detected by MRI were associated with good outcome.

Often, the main regions of interest for the surgeon are the medial temporal lobes which harbour the substrate of memory. The presence of hippocampal sclerosis presents an important risk for memory decline after temporal lobectomy (Paglioli et al., 2006).

High resolution MRI is now routinely used to determine hippocampal volumes (for review see Duncan, 1997b). In fact, hippocampal sclerosis can be detected and hippocampal atrophy can be correctly lateralized with a sensitivity close to 100 % by means of qualitative and quantitative analyses of the volume of the hippocampal signal (Van Paesschen, Revesz, Duncan, King, & Connely, 1997).

MRI findings have been found to correlate with both neuropsychological memory scores and Wada asymmetry indices. For instance, (Loring et al., 1995) found a strong correlation between memory asymmetries determined by the Wada test and hippocampal volume asymmetries observed in the MRI. Lencs et al., (1992) reported significant correlations between left hippocampus volume and verbal memory scores in patients with left temporal lobe foci but no such correlation was obtained for non verbal memory performance.

The advantage of MRI is that the technique is non-invasive and does not require any cooperation from the subject. Valid results can even be obtained when the patient is asleep, which makes the procedure accessible to patients of all ages. On the other hand, anatomical MRI only provides information about structural abnormalities, which precludes its application to the assessment of language lateralization. A combination with functional techniques is therefore necessary for a comprehensive preoperative evaluation.

## **2. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)**

Functional magnetic resonance imaging is one of the neuroimaging techniques that is gradually supplanting the more invasive Wada procedure in many epilepsy centers. The technique is based on haemodynamic changes determined by cerebral activity (Spinelli et al., 2003). fMRI allows, among others, the identification of eloquent cortex to be spared during surgery. However, the primary objectives of presurgical fMRI are to lateralize and localize language and memory functions in order to predict and prevent postoperative complications. The most widely used method to obtain cerebral activation maps for the language areas is to compare the blood oxygen-level-dependent (BOLD) signal obtained while the subject performs a language task to the baseline signal when the subject performs a non-linguistic control task. A laterality index (LI) can then be obtained by determining the difference in activation between the hemispheres (Chlebus et al., 2007). In addition, regression models can be used to relate the LI to other variables (e.g., Janszky, Mertens, Janszky, Ebner, & Woermann, 2006; Yuan et al., 2006).

### **2.1. fMRI and language lateralization**

fMRI studies in healthy subjects, using naming and semantic decision making tasks, have yielded robust laterality effects, which were most marked in the frontal areas (Seghier, Lazeyras, Annami, & Khateb, 2002; Weber et al., 2006). In clinical populations, fMRI findings have shown promising correlations with the IAT for language lateralization and memory



in small cohorts of patients (Aldenkamp et al., 2003; Desmond et al., 1998; Rabin et al., 2004; Richardson et al., 2004). Although most of the studies have focused on expressive speech, some have successfully employed receptive language paradigms (Gaillard et al., 2004; Weber et al., 2006). Interestingly, performance measures did not always correlate with the lateralization of activation, which would suggest that effort may be as important as performance in producing the desired results (Weber et al., 2006).

While high resolution fMRI is desirable, it is not a necessity for obtaining reliable data regarding language lateralization. For instance, Deblaere et al. (2002), using a simple word generation paradigm, showed that fMRI language lateralization can be reliably assessed in a clinical setting MR operating at low field strength (1 T). However, Mayer et al. (2006) concluded that increased sensitivity at high field strength is useful in reducing the time required to localize functional activation patterns, which has advantages for pre-surgical mapping. Fernandez et al. (2001) assessed the reliability of real-time fMRI during routine clinical investigations. The authors found that real-time fMRI (1.5T) allowed for the reliable determination of language lateralization in less than 15 minutes using this procedure.

## **2.2. Limitations of fMRI in language lateralization**

Comparing fMRI- and IAT-based laterality quotients for speech in TLE patients, (Benke et al., 2006) found a concordance of 89.3% in right temporal lobe patient (rTLE) and of 72.5% in left temporal lobe patients (lTLE). However, while fMRI correctly detected atypical right hemisphere speech in all cases, it missed left hemisphere dominance of speech in 17.2% of patients with TLE. Furthermore, the method tended to be less sensitive to bilateral speech representation. Anderson et al. (2006), studying a heterogeneous sample of 35 children, found concordance between fMRI activation patterns and IAT or cortical stimulation in the majority of patients for whom these procedures were available. However, two of the patients showed bilateral activation with fMRI where other measures indicated left hemispheric language dominance. Although these results have yet to be replicated, they suggest that there may be a certain margin of error with fMRI compared to IAT and other techniques.

Some of the divergent results can also be attributed to procedural differences. Like for the Wada test, the paradigm used to evaluate language lateralization by means of fMRI varies considerably between studies. Using a semantic task, a verbal fluency task, covert sentence repetition, and story listening, Lehericy et al., (2000) found that the semantic language tasks such as verb generation in response to noun categorization or noun generation were more effective than covert sentence repetition in lateralizing language. Moreover, the use of multiple tasks

increased the likelihood of detecting the language areas. There are other limitations to this technique. First, areas activated by a particular fMRI paradigm may not be crucial for the performance of the task.

Secondly, it is difficult to determine to what extent the right hemisphere participates in language processing in patients with bilateral speech representation. Thirdly, not all areas involved in a task may be activated by a particular fMRI paradigm. Another disadvantage is that the patients have to lie motionless in the scanner during data acquisition which makes this technique less suitable for children and special populations. Furthermore, it should be borne in mind that the technique does not provide a measure of the competence with the task. In this respect, IAT and fMRI differ regarding the type of information they convey.

### **2.3. fMRI and memory testing**

Functional MRI has been employed to investigate preoperative lateralization of memory as well as prediction of outcome following temporal lobectomy. However, conception of a reliable paradigm for memory is more challenging than for language. There are many components to consider, such as the different aspects of memory (i.e., encoding, retrieval, recognition), and the stimuli to be memorized (verbal, figural), since these are mediated by different brain regions (Aldenkamp et al., 2003; Deblaere et al., 2002). Avila et al. (2006) demonstrated the necessity of combining encoding and recall tasks in order to obtain lateralized activation patterns in

parahippocampus and fusiform gyri during peroperative memory exploration. Both tasks elicited posterior parahippocampal activation, but the encoding task yielded larger activations than the recall task. Half of the patients showed lateralized activation on the side contralateral to the lesion on both tasks.

Encoding tasks, on the other hand, have shown their predictive value with regard to postsurgical memory outcome. Thus, (Richardson et al., 2004) found that fMRI activation during an encoding task was a good predictor of verbal memory decline in right-handed patients with left hippocampal resection. On their part, (Rabin et al., 2004) reported a strong correlation between mesial temporal lobe activation asymmetry ratios obtained during encoding of a complex visual scene and postsurgical memory outcome. The latter performed a Region-of-Interest (ROI) analysis which included the hippocampus, the parahippocampus and the fusiform gyrus. Healthy subjects showed an almost symmetrical activation in these regions, indicating that both hemispheres were involved in the encoding. This would suggest that the subjects exploited visuospatial as well as verbal encoding strategies to perform the task. Although the asymmetry ratios did not correlate significantly with the laterality index obtained by intracarotid amobarbital testing, it was a good predictor of postsurgical memory outcome. However, no normative data comparing the two methods have been established so far due to the small number of healthy and epileptic subjects who have been tested with these procedures. Therefore, at this

stage, fMRI should not be used as the sole method to assess critical memory areas prior to surgery.

### **3. Positron Emission Tomography (PET)**

PET is a functional neuroimaging technique that allows for the measurement of regional variations in glucose metabolism using  $^{18}\text{F}$ FDG, to map cerebral blood flow (CBF) by means of  $^{15}\text{O}$ -labelled water and  $^{11}\text{C}$ -flumazenil to quantify benzodiazepine receptors. The procedure consists of the injection of a radioactive tracer, most frequently  $^{18}\text{F}$ FDG. The uptake of this substance in brain tissue allows for the construction of a cartography of cerebral metabolism (Chiron, 2004). In addition, PET with specific ligands may be used to identify specific receptors in the brain (Hunter et al., 1999).

#### **3.1 PET and language lateralization**

The use of PET in the identification of language regions usually requires the injection of the tracer  $^{15}\text{O}$ -water. Evidence from case studies indicates that this method can be reliably used in the pre-operative mapping of speech areas (Hunter et al., 1999). Furthermore, several studies have reported good concordance between PET language assessment and IAT (Hunter et al., 1999; Tatlidil, Luther, West, Jadvar, & Kingman, 2000) as well as PET and intraoperative electro-cortical stimulation mapping (Bookheimer et al., 1997). In contrast, one multi-center study evaluating the reliability of PET in language lateralization has revealed large differences across centers (Poline, Vandenberghe, Holmes, Friston, & Frackowiak,

1996) with respect to the language areas identified by this technique. However, these differences may be explained by several variables such as the scanner sensitivity, the field of view of the scanner and the scanning protocol. Moreover, apparent failures to reproduce results are often due to statistical threshold setting.

### **3.2. PET and memory testing**

While PET, like anatomical MRI, has been mainly employed to localize epileptic foci (e.g., Csaba, 2003; Hong, Roh, Kim, & Seo, 2000), the technique has also proved to be useful in evaluating memory functions in candidates for temporal lobectomy (Akanuma, Koutroumanidis, Adachi, Alarcon, & Binnie, 2003; Griffith et al., 2000; Griffith, Pyzalski, Seidenberg, & Hermann, 2004; Hong, Roh, Kim, & Seo, 2000; Salanova et al., 1999). In this context, several studies have revealed that preoperative asymmetries in hypometabolism, detected by PET, can be used to infer lateralized memory impairments and to predict memory outcome after surgery (Akanuma, Koutroumanidis, Adachi, Alarcon, & Binnie, 2003; Salanova et al., 1999).

### **3.3. Limitations of PET**

One important drawback of PET is its limited spatial and temporal resolution compared to fMRI or MEG. Another limitation is that the procedure is somewhat invasive since it requires an injection with radioactive material. For this reason it is rarely performed in paediatric

patients or healthy subjects. Economical reasons may also limit the use of this technique. The equipment and the procedure are expensive. It is therefore not the method of first choice in the preoperative assessment of memory in surgical candidates, especially in smaller centres.

Furthermore, studies comparing PET with other procedures have yielded divergent results. On the one hand, Hong et al. (2000), comparing FDG-PET and Wada asymmetry indices in the same patients, found significant correlations between hypoperfusion in mesial temporal lobe regions and Wada memory lateralization. Similarly, Hunter et al. (1999) found that compared to IAT, the predictive value of PET for language lateralization ranged from 88 to 91 percent, based on visual inspection of the images by experienced neuroradiologists. Based on region-of-interest analysis, the predictive value was 80 percent. On the other hand, (Palez, Geller, Wong, & al., 1998), failed to detect a linear relationship between FDG-PET metabolism and percent recall following amobarbital injection of the contralateral hemisphere.

In a study exploring the relationship between volumetric and metabolic measures, Salanova et al. (1999) observed that FDG-PET was more sensitive than anatomical MRI in detecting temporal deficiencies in patients below the age of 18 years. The results revealed that 85.7% of the young patients showed ipsilateral hypometabolism although more than half (58%) of the younger patients in the authors' series had a normal MRI as opposed

to only 21% of the adult patients. In contrast, Griffith et al. (2004) demonstrated that metabolic measures of hippocampal functioning were *less* sensitive than volumetric measures in predicting memory performance. The authors observed a strong relationship between hippocampal volume, determined by MRI, and verbal memory measures whereas no such relationship was found between MRI, PET and nonverbal memory performance. The results emulate those of other studies (e.g., Arnold et al., 1996; Jokeit et al., 1997; Rausch, Henry, Ary, Engel, & Maziotta, 1994). There is to date no conclusive answer to the question of which of the two techniques (MRI or PET) is more sensitive to memory functions in epileptic patients. It seems that PET is most efficient in lateralizing the seizure focus in patients with temporal lobe epilepsy, whose MRI is normal. For instance, in the older literature, FDG-PET has been shown to detect mesial temporal sclerosis in cases where lower tesla MRI failed to do so. PET may therefore be considered to be a valuable complementary technique to MRI and other functional procedures.

#### **4. Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)**

This nuclear imaging technique, which measures blood flow distribution in the brain, is based on the assumption that localized neural activity increases regional cerebral blood flow (rCBF). Single photons, emitted by an injected radioactive substance, usually  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, and captured on a gamma camera, are used to trace regional variations in blood flow associated with the performance of a given task as compared to a resting



condition. Multiple images, taken from different angles, can then be reconstructed in the same manner as those obtained from CT, MR and PET (Chiron, 2004).

Like PET, SPECT has been used to study hemispheric dominance for language. Although some of the results have been inconclusive (e.g., Beversdorf, Metzger, Nelson, Alonso, & Kight, 1995) at least one study (Borbely et al., 2003) has shown that increases in rCBL can effectively determine language lateralization in epilepsy patients. The authors used a 'fluent verbal activation task' as opposed to auditory-verbal stimulation (Beversdorf, Metzger, Nelson, Alonso, & Kight, 1995) by asking the patient to speak continuously about a given topic. Increases in rCBL predominated in posterior frontal cortex and contralateral cerebellum and correlated well with functional transcranial Doppler monitoring (fTCD, see below) performed in the same patients. With respect to memory assessment, only correlation studies have been performed, comparing memory indices to regional cerebral blood flow (e.g., Kim et al. 2003).

The main advantage of SPECT is that the equipment and procedure are less expensive than MRI and PET and therefore more easily accessible. On the negative side, the procedure is somewhat invasive in that it requires intravenous injection of a radioactive substance. Furthermore, the spatial and temporal resolutions of SPECT are relatively poor.

## **5. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)**

Transcranial magnetic stimulation is to date the only non-invasive technique that permits investigators to interfere with brain activity. In doing so, it allows to infer brain-behaviour relationships. TMS depolarizes neuronal populations through the skull by inducing haemodynamic changes through a rapid sporadic magnetic pulse (Gaillard, Bookheimer, Hertz-Pannier, & Blaxton, 1997). A wire coil, placed on the scalp, is energized by means of a rapidly changing current. An orthogonally oriented magnetic field then induces electrical currents in the brain (Wassermann et al., 1999).

While single-pulse TMS stimulation is bound to the duration of the task, repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) can affect cortical excitability beyond the duration of the stimulation (Berardelli et al., 1998; Pascual-Leone et al., 1998; Saint-Amour, Walsh, Guillemot, Lassonde, & Lepore, 2005). Thus, rTMS can have prolonged focal effects on cortical processing. In particular, this technique has well documented effects on several aspects of speech and language processing.

### **5.1. rTMS and language lateralization**

One of the most striking effects of this technique is its induction of speech arrest. Lateralized arrest of speech can be produced by stimulating the motor speech area (Broca's area) of the hemisphere dominant for language (Jennum, Friberg, Fuglsang-Frederiksen, & Dam, 1994; Pascual-Leone, Gates, & Dhuna, 1991). The technique has therefore the potential to be

used in the presurgical exploration of language lateralization in epileptic patients.

Pascual-Leone et al. (1991) as well as Jennum et al. (1994) compared the results obtained with rTMS with those obtained with intracarotid amobarbital test in several epilepsy patients. In their studies, frontal and temporal cortices were stimulated in each hemisphere at a frequency of 30 Hz, which was increased in intensity until speech was inhibited. A word list and a forward and backward counting task were used to assess speech arrest. The results revealed excellent correlation with the IAT in all but one patient. By contrast, a more recent study, comparing rTMS and Wada test results, has yielded an abnormally high proportion of cases with bilateral or right-hemisphere lateralization (Epstein et al., 2000). Furthermore, when postoperative language deficits were present, they correlated more closely with IAT results than with rTMS findings (Epstein et al., 2000).

## **5.2. Limitations of rTMS**

The results of rTMS studies regarding speech arrest are thus inconsistent. To date, rTMS procedures have not produced reliable results in individual subjects. For instance, (Michelucci et al., 1994) demonstrated speech arrest in only seven out of 14 epileptic patients. Moreover, a major limitation of this technique is that it assesses mostly expressive speech and is therefore predominantly a measure of the frontal language areas. Finally, investigating the usefulness of rTMS in the preoperative exploration of

memory functions, Duzel et al. (1996) observed qualitative changes only in the left temporal lobe epilepsy group. Quantitative changes were not significant in any of the cases. Taken together the data do not make a strong case for rTMS as a potential alternative to the traditional Wada procedure in the preoperative assessment of surgery candidates (Théoret & Pascual-Leone, 2002).

## **6. Magnetoencephalography (MEG)**

Although not widely used in medical centers, MEG has the potential to localize neurophysiological processes within the whole brain. The technique is very different from those based on haemodynamic responses. In this procedure, a magnetic flux, induced by intracellular electrical currents, can measure more directly than other imaging techniques the cerebral activation during performance of a cognitive, (Breier et al., 1999) sensory, (Kakigi et al., 2000) or motor task (Castillo et al., 2004). Compared to other functional imaging techniques such as fMRI and PET, MEG has excellent temporal resolution. Moreover, source localisation in MEG greatly increases spatial resolution and gives rise to a good combination of high temporal resolution and moderate spatial resolution.

### **6. 1. Magnetoencephalography and language lateralization**

There is evidence that MEG may also be useful in determining hemispheric dominance of language in presurgical patients (Papanicolaou et al., 2004). However, before language mapping by MEG can be tested in a clinical

setting, it is crucial to establish reliable results in healthy subjects and clinical populations. In this context, a language mapping protocol, employing a spoken word recognition task, has been shown to be robust in several studies (Lee, Sawrie, Simos, Killen, & Knowlton, 2006; Papanicolaou et al., 2004). Thus, Papanicolaou et al. (2004) reported a high degree of concordance (87%) between MEG and IAT for hemispheric language dominance in 100 surgical candidates. Similarly, (Breier et al., 1999) showed excellent concordance between MEG and Wada laterality indices by using a word recognition task in 26 epileptic patients, aged 8 to 56 years. In a subsequent study, (Breier et al., 2001) compared MEG and IAT data obtained from 19 children and adolescents, aged 8-18 years, with intractable epilepsy on a word recognition task. The language laterality indices of the two techniques were highly correlated ( $r=.87$ ). Furthermore, MEG results emulated IAT results in 17 out of the 19 cases. Using a similar mapping procedure, (Maestú et al., 2002) obtained comparable results with MEG and IAT in seven out of nine subjects.

Lee et al. (2006) investigated the test-retest reliability and the inter-rater reliability of a language mapping task (i.e., recognition of spoken words) that had previously been used for comparisons between MEG and IAT in 21 candidates for epilepsy surgery. The results revealed a robust test-retest and inter-rater reliability and excellent intrasubject reliability on measures of hemispheric asymmetry.

Another advantage of MEG is that, unlike IAT, the procedure is not limited in time so that exhaustive testing with different tasks of longer duration is possible. Furthermore, while the results of IAT may be contaminated by cross flow or unusual vascularization, there is no such risk with MEG. In addition, MEG has few, if any, health risks. Replacing IAT by non-invasive MEG in the preoperative exploration of language lateralization would thus have considerable methodological advantages.

## **6.2. Limitations of MEG**

When comparing MEG with IAT several disadvantages must be considered. Hence, the IAT can evaluate both receptive and expressive language functions, whereas MEG studies are limited to the investigation of receptive language. Evidence suggests that expressive and receptive language abilities may reorganize independently in the epileptic brain (Kurthen, 1992). There is thus a need for assessing both aspects. MEG is also limited with regard to source depth, the geometry of the active areas, the algorithm used and the signal-to-noise ratio of the magnetic flux recordings (Breier et al., 2001). Moreover, head movement software has yet to be developed in order to correct for head movements, thereby precluding the use of MEG with young children or children with attentional deficits or hyperactivity who typically cannot remain motionless in the apparatus. Finally, although MEG has been used to investigate cognitive processes such as attention and working memory, there are as yet no studies that have been conducted to evaluate memory functions. This area

of research needs to be further developed in order for MEG to become a reliable replacement of IAT.

### **7. Near infrared spectroscopy (NIRS)**

Near infrared spectroscopy (NIRS) or optical imaging is another non-invasive technique that may be used to investigate language lateralisation. Like fMRI, NIRS measures cerebral blood flow associated with cortical activity. Optic fibers of a wavelength ranging from 680 and 1000 nm are directed to the subject's head. The light entering the brain is then recaptured by detectors located on the scalp. The different light absorption spectra of oxyhemoglobin (oxy-Hb) and deoxyhemoglobin (deoxy-Hb) reflect concentration changes of these substances in living tissues and can thus provide information about activity in areas of interest.

NIRS has a relatively good spatial resolution. Furthermore, it has the advantage that it allows for the independent measurement of oxy-Hb and deoxy-Hb. Another important aspect is that the procedure imposes few constraints on movement and can therefore be used in young children and mentally-challenged patients who cannot be tested by other methods. By the same token, it allows for the execution of experiments under more natural conditions. For instance, unlike in fMRI, subjects can give an oral response. This advantage over other imaging techniques greatly reduces the possibilities of misinterpreting the origin of the cortical activation obtained during performance of a language task.

NIRS has already been effectively used to assess language laterality in healthy subjects (Kennan, Kim, Maki, Koizumi, & Constable, 2002; Noguchi, Takeuchi, & Sakai, 2002) and epileptic adults (Watanabe et al., 1998; Watson, Dodrill, Farrel, Holmes, & Miller, 2004). Preliminary data acquired in our own laboratory indicate good concordance with the IAT (Gallagher et al., 2007).

### **7.1. Limitations of NIRS**

One of the disadvantages of the technique is its sensitivity to light absorption, which restricts data acquisition in patients with a thick skull and/or dense, dark hair. However, this disadvantage may be overcome by shaving the hair of surgical candidates who present this problem. The main limitation of the technique concerns the shallow penetration of the photons within the brain. Hence, it might be difficult, even impossible, to visualize the activation of mesial structures involved in memory functions. The use of NIRS as a pre-surgical investigative tool might therefore be limited to language assessment. In fact, no studies exploring memory functions have been reported so far.

### **8. Functional Transcranial Doppler Sonography (fTCD)**

Functional transcranial Doppler Sonography is an inexpensive and easily applied method which, like NIRS, is very promising in children. The technique is based on the linkage between cerebral activation and perfusion. Perfusional changes associated with blood flow velocity



modulations in the supporting basal intracranial arteries can be continuously measured by this method. The changes can be calculated by the Doppler frequency shift of an ultrasound beam reflected from moving blood particles. The relative changes occurring during task performance are expressed in terms of percentages relative to the baseline which has the value of 0.

### **8.1. fTCD and language lateralization**

The usefulness of fTCD in the assessment of hemispheric language dominance has been validated in several studies (Deppe et al., 2000; Knake et al., 2003; Knecht et al., 1998a; Knecht et al., 1998b; Knecht et al., 1996; Rihs, Sturzenegger, Gutbrod, Schroth, & Mattle, 1999). fTCD can be repeated and used in follow-up examinations. Knecht et al. (1998a) demonstrated that fTCD has strong retest reliability within subjects. Furthermore, the method showed good concordance with IAT findings (Knecht et al. 1998b). In the latter study, the correlation between the lateralization indices obtained by IAT and fTCD were highly significant. Similar results were obtained by Rihs et al. (1999) and Knake et al. (2003, 2006). Good qualitative and quantitative concordance was also observed between fTCD and fMRI laterality indices (Deppe et al., 2000).

fTCD also has excellent temporal resolution. In addition it has the advantage that it provides quantitative information that is not biased by variable statistical threshold determination. The procedure is automated,

objective, and relatively inexpensive compared to the other techniques discussed in this article. The technique is available in a growing number of centers and easy to perform. fTCD can also be applied in patients who are unsuitable candidates for fMRI, such as young children and patients with low IQ (Knake et al., 2003; Lohmann, Drager, Muller-Ehrenberg, Deppe, & Knecht, 2005). Taken together, the results suggest that fTCD may be a useful and valid tool for determination of language dominance in epilepsy surgery patients.

## **8.2. Limitations of fTCD**

A major drawback of fTCD is its limited spatial resolution, which only allows for the calculation of a lateralization index but fails to provide information about intra-hemispheric localization of the language areas. Furthermore, no robust studies have been published evaluating memory functions. For these reasons, the technique can only be used as an adjunct to other techniques in the pre-operative exploration of language and memory.

## **CONCLUSION**

Functional imaging techniques represent a potential alternative for the traditional Wada procedure in the presurgical exploration of language lateralization in epilepsy patients. Apart from eliminating the discomfort and risk of morbidity associated with intracarotid amobarbital testing, functional imaging techniques have the advantage of sampling the entire brain and providing reliable test-retest data. Most importantly, they provide precise

information about intrahemispheric localization of the areas involved in language processing, and these findings have been found to be consistent with the results of intraoperative electrocortical stimulation (Papanicolaou et al., 1999; Simos et al., 1999).

The high concordance between the findings of intracarotid amobarbital testing and neuroimaging techniques, especially fMRI, MEG, fTCD and possibly NIRS, is encouraging and holds promise that the Wada procedure will be eventually replaced by these non-invasive techniques. However, these methods still need to be refined, and certain incongruities between the Wada procedure and these techniques have to be addressed. For instance, fMRI provides little information regarding right hemisphere participation in language processing in patients with bilateral speech representation. MEG has the disadvantage that it is limited to the evaluation of receptive language. Furthermore, to obtain conclusive and reliable activation patterns, both fMRI and MEG require that the patient remain motionless in the scanner and comply with the test instructions. This restricts the application of these imaging techniques in young children and special populations.

There are at least four requirements that functional imaging must fulfill in order to be a useful tool in the preoperative evaluation of surgical candidates. These are: 1.) a highly predictive power for the presence or absence of critical language or memory functions in specific regions of the brain, 2.) a

user-independent statistical methodology, 3.) high spatial resolution and 4.) the production of reliable activation maps at the individual level. At present, there is no single imaging procedure that responds to all criteria. The techniques vary with regard to their spatial and temporal resolution. fMRI has good spatial resolution and relatively poor temporal resolution. The reverse is true for MEG. Furthermore, different techniques target different functions. As Kloppe and Buchel (2005) have pointed out, there is a need for standardized paradigms with good comparability between centres that activate all language and memory systems. A multimodal approach, combining several techniques, is therefore the safest way to provide the surgeon with reliable information. In this context, a study, combining fMRI for expressive speech mapping with MEG for receptive language exploration, has yielded excellent concordance with IAT (Kamada et al., 2007).

Neuropsychology and dichotic listening retain their important role in determining cerebral dominance for language. In combination with imaging techniques they provide a powerful tool both for the exploration of language and memory functions and the prediction of the outcome of the surgery. Furthermore, the neuropsychologist is actively involved in the development of the language and memory paradigms and the actual testing during imaging.

With regard to methodology, language paradigms that include verb generation, sentence comprehension and a picture naming have shown to be most sensitive to the detection of the critical language regions. Importantly, the results obtained by combining the three tasks have been found to be more informative than those obtained from either task alone (Rutten, Ramsey, Rijen, Noordmans, & van Veelen, 2002).

On the other hand, the exploration of memory functions remains a major challenge for neuroimaging techniques. Both PET and fMRI have been successfully used to assess memory functions. However, while PET has been found to be useful in predicting memory outcome, the predictive value of fMRI memory paradigms still remains to be validated. Imaging techniques like MEG and NIRS have the disadvantage that they cannot assess the deep structures mediating memory functions because of the shallow penetration. This is an important limitation since the structures mediating memory functions are localized in the mesial temporal lobe, and these structures are frequently affected by epilepsy. Moreover, it is difficult to elaborate paradigms that will allow comparisons between the signal obtained during task performance and during a control condition since almost every condition requires a certain degree of memory processing. Evidently, further research in these areas is necessary before imaging techniques can supplant traditional methods of preoperative assessment of memory functions.

**Table 1 Comparison of various techniques used in the presurgical exploration of language and memory functions in epilepsy patients.**

Technique	Procedure	Expressive language	Receptive language	Memory assessment	Advantages	Disadvantages
IAT	deactivation by anesthesia	yes	yes	yes	direct measure, possibility to assess unilateral functions	invasive, uncomfortable, risk of morbidity, no localization, less suitable for young and mentally-challenged individuals
ioESM	electrical stimulation	yes	yes	yes	direct measure, precise localization	invasive, requires patient's cooperation and surgical team expertise no localization
Neuropsych. assessment	behavioural testing with standardized test batteries	yes	yes	yes	non-invasive, affordable, applicable to children and adults of all ages	no localization
Tachistoscopy	determination on visual field advantage	yes	yes	no	non-invasive, affordable, portable	no localization
Dichotic listening	determination of ear advantage	yes	yes	no	non-invasive, affordable, portable	non-invasive, no localization, requires patient's attention
MRI	structural assessment	no	no	yes (inference)	non-invasive, requires minimal cooperation, good spatial resolution	expensive, limited to structural abnormalities
fMRI	hemodynamic response to activation	yes	yes	yes	non-invasive, good localization and spatial resolution	expensive, requires patient's cooperation, less suitable for young and mentally-challenged individuals
PET	hemodynamic response to activation	yes	yes	yes (inference)	provides asymmetry in hypometabolism	expensive, $\pm$ invasive, poor spatial and temporal resolution
SPECT	hemodynamic response to activation	yes	no	no	affordable	$\pm$ invasive, poor spatial and temporal resolution
rTMS	deactivation by electrical interference	yes	no	no	non-invasive, direct measure, affordable	no reliable results within individuals and across centers
MEG	magnetic flux directly associated with activation	no	yes	no	non-invasive, direct measure, good temporal resolution	expensive, poor spatial resolution, limited with regard to depth of penetration, requires patient's cooperation
NIRS	hemodynamic response to activation	yes	yes	no	non-invasive, affordable, equipment portable, easily used in children	data acquisition limited to cortical surface, requires patient's cooperation
fTCD	hemodynamic response to activation	yes	yes	no	non-invasive, inexpensive, good temporal resolution, easily used in children	poor spatial resolution, no localization

## ARTICLE 2

Pelletier, I., Paquette, N., Lepore, F., Rouleau, I., Sauerwein, C. H., Rosa, C., Leroux, J.M., Gravel, P., Valois, K., Andermann, F., Saint-Amour, D., Lassonde, M. (2011). Language lateralization in individuals with callosal agenesis: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 49(7), 1987-1995.

**Abstract** - Since the seminal work of Broca in 1861, it is well established that language is essentially processed in the left hemisphere. However, the origin of hemispheric specialization remains controversial. Some authors posit that language lateralization is genetically determined, while others have suggested that hemispheric specialization develops with age. Tenants of the latter view have further suggested that the adult pattern of left hemispheric specialization is achieved by means of callosal inhibition of homologous speech areas in the right hemisphere during ontogeny. According to this hypothesis, one would expect language to develop bilaterally in the acallosal brain. A recent functional magnetic resonance imaging (fMRI) study in one patient with agenesis of the corpus callosum suggests that this might indeed be the case (Riecker et al., 2007). However, given the large anatomic and functional variability in the population of subjects with agenesis of the corpus callosum, this finding needs to be more extensively replicated. In the present study, we explored language lateralization in six individuals with agenesis of the corpus callosum using an fMRI protocol which included a syntactic decision task and a sub-vocal verbal fluency task. Two neurologically intact control groups, one comparable to the acallosals in terms of IQ, age and education (n=6) and one group with a high IQ (n=5), performed the same tasks. No

differences were found between language lateralization of the subjects with agenesis of the corpus callosum and the control groups in the receptive speech task. However, for expressive speech, the groups differed with respect to frontal activations, with the acallosal participants showing a more bilateral pattern of activation than the high-IQ participants only. No differences were found for temporal regions. Overall, these results indicate that the corpus callosum is not essential for the establishment of lateralized language functions.

## **1. Introduction**

Cerebral lateralization of language is a well-established feature of the human brain. It is generally accepted that the left hemisphere is specialized for the treatment of linguistic information, whereas the right hemisphere is essentially specialized for spatial information processing (Gazzaniga, Bogen, & Sperry, 1962; Lassonde, Bryden, & Demers, 1990). The classic model of language lateralization localizes expressive speech in the left inferior frontal area (Broca's area or Brodmann's area BA 45) and receptive speech in the left posterior temporal area (Wernicke's area or Brodmann's area BA 22). More comprehensive models of adult language organization that include several distinct and interrelated regions have been proposed (Catani, Jones, & ffytche, 2005; Horwitz & Braun, 2004; Josse, Hervé, Crivello, Mazoyer, & Tzourio-Mazoyer, 2006; Newhart, Ken, Kleinman, Heidler-Gary, & Hillis, 2007; Reggia, Goodall, Shkuro, & Glezer, 2001; Shkuro, Glezer, & Reggia, 2000). Nevertheless, the origin and



development of language lateralization in the human brain is still a matter of debate (e.g., Black, Black, & Droge, 1986; Damasio & Geschwind, 1984). At the anatomical level, structural brain asymmetries are well documented (e.g., Galaburda, 1995). Although highly variable across individuals, hemispheric differences in volume favouring the left hemisphere are found in the planum temporale, the areas bordering the Sylvian fissure and the inferior frontal cortex including Broca area. These regions are considered to be crucial for the development of language lateralization (Galaburda, 1995). In addition to structural asymmetries, interhemispheric connections are thought to be involved in functional lateralization (Geschwind & Galaburda, 1985; Geschwind & Levitsky, 1968; Witelson, 1989).

It has often been proposed that the corpus callosum may play an important role in the development of language lateralization by selectively inhibiting homologous areas in the right hemisphere during ontogeny (e.g., Corbalis & Morgan, 1978; Denis, 1981; Doty, Negrao, & Yamaga, 1973; Kessler, Huber, Pawlik, Heiss, & Markowitsch, 1991; Komaba et al., 1998; Moscovitch, 1977). If this were true, one would expect language to develop bilaterally in the acallosal brain, a notion that is supported by some behavioural data (Bryden & Zurif, 1970; Jäncke, Wunderlich, Schlaug, & Steinmetz, 1997; Jeeves, 1979). Seminal studies using tachistoscopic presentations, however, suggest typical speech lateralization in acallosal patients (Ettlinger, Blakemore, Milner, & Wilson, 1972). In a dichotic listening study (Lassonde, Bryden, & Demers, 1990), acallosal participants

showed slightly smaller hemispheric asymmetries for speech sounds than normal control subjects but greater asymmetries when compared to IQ-matched controls. Similarly, an acausal patient investigated by Jäncke et al. (1997) showed a strong leftward anatomical perisylvian asymmetry for both the planum temporale and the planum parietale, an unusual pattern not found in their database of more than 200 brains of young neurologically intact subjects. Studies using more invasive techniques, such as intracarotid injection of amobarbital, have revealed either left hemisphere lateralization or bilateral representation of language in isolated cases (Gazzaniga, 1970; Gott & Saul, 1978; Harner, 1977; Komaba et al., 1998). However, one of the problems with the majority of studies involving acausal individuals resides in the fact that conclusions regarding language lateralization are based on single case reports (e.g., Bryden & Zurif, 1970; Geffen, 1980; Jäncke, Wunderlich, Schlaug, & Steinmetz, 1997; Riecker et al., 2007).

Other studies reject or minimize the role of the corpus callosum in language lateralization by contending that cerebral asymmetry exists at birth. This hypothesis is based on dichotic listening studies in children that have shown a clear right ear advantage for speech sounds at an early age (Entus, 1977; Kimura, 1963). However, the validity and reliability of dichotic listening in the assessment of language lateralization have been questioned (Cook, Brugger, Regard, & Landis, 1990; Jäncke, Wunderlich, Schlaug, & Steinmetz, 1997). For example, compared to tachistoscopic

studies, where the incidence of left hemisphere lateralization in right-handers is in the range of 97–99% (Milner, Branch, & Rasmussen, 1964; Rossi & Rosadini, 1967), dichotic listening studies identify only 75–85% of right-handers as left lateralized (Bryden, 1982). The validity assessments of these behavioural techniques reported in the literature vary between .61 and .74 (Blumstein, Goodglass, & Tartter, 1975; Shankweiler & Studdert-Kennedy, 1975). Nevertheless, newer techniques such as functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS) suggest that language may be lateralized at birth (Peña et al., 2003).

Functional imaging, in particular functional magnetic resonance imaging (fMRI), has become increasingly used in the exploration of language lateralization (Binder et al., 1996; Sabbah et al., 2003; Spreer et al., 2002; Springer et al., 1999a). With this non-invasive technique, activation of brain areas is obtained while the subject performs a language task. The language-related activation is commonly obtained by subtracting a baseline control condition. A laterality index (LI) can then be calculated by determining the differences in activations between the hemispheres (Benson et al., 1999; Binder et al., 1996; Chlebus et al., 2007; Woermann et al., 2003). Functional MRI studies in healthy subjects, employing naming and semantic decision-making tasks, have yielded robust laterality effects (Seghier, Lazeyras, Annami, & Khateb, 2002; Weber et al., 2006). In clinical populations, many research groups have shown strong correlations between fMRI and the intracarotid amobarbital technique (Abou-Khalil,

2007; Aldenkamp et al., 2003; Benbadis et al., 1998; Binder et al., 1996; Desmond et al., 1995; Yetkin et al., 1998). Furthermore, direct concordance between fMRI and intraoperative electrocorticography for language localization has been reported (Maldjian et al., 1997; Ojemann, 1993; Petrovich, Holodny, Brennan, & Gutin, 2004).

In the present study, we aimed at assessing language lateralization in ACC individuals using a comprehensive fMRI approach. Since it was demonstrated that multiple language tasks allow for the detection of more robust and reliable fMRI language-related activity (Gaillard et al., 2004; Ramsey, Sommer, Rutten, & Kahn, 2001; Rutten, Ramsey, van Rijen, & van Veelen, 2002), we elaborated a protocol that includes both expressive and receptive language tasks. A verbal fluency task and a syntactic decision paradigm were chosen because they are reportedly good indicators of hemispheric dominance of language functions (Adcock, Wise, Oxbury, Oxbury, & Matthews, 2003; Benson et al., 1999; Binder, 1997a; Brannen et al., 2001; Fisher et al., 2008; Gallagher et al., 2007; Pelletier, Sauerwein, Lepore, Saint-Amour, & Lassonde, 2007; Sabbah et al., 2003; Yamamoto et al., 2006).

## **2. Materials and methods**

Informed consent was obtained from all participants according to the guidelines established by the Ethics Committee of Notre-Dame Hospital

and according to the Helsinki Declaration. All participants were paid a small stipend for their participation.

### **2.1. Acallosal participants**

Six acallosal subjects, aged 22–45 years participated in this study (see [Table 1](#) for details).

#### *2.1.1. Case 1*

Acallosal subject 1 (AC1), a 46-year-old right-handed man, is the youngest child of his family. A detailed history has been previously reported (Lessard, Lepore, Poirier, Villemagne, & Lassonde, 1999). AC1 was born with hypertelorism and cleft lip and palate. The latter was corrected surgically at the age of four months. A basal transpalatal encephalocele was also diagnosed and surgically removed by bi-frontal craniotomy at the age of 18 months. At this time, congenital absence of the corpus callosum was detected. A left hydrocele was detected at the age of four years. In addition, two prepalatal fistulas were corrected surgically. An MRI performed in 1996 confirmed the absence of both the corpus callosum and the anterior commissure. The posterior commissure was visualized. The MRI also showed bilateral prefrontal atrophy related to previous surgical interventions. Cognitive assessment on the WAIS-III revealed a global IQ in the high average range (110). This intellectual evaluation also revealed a verbal IQ of 124, which falls in the superior range. AC1 is gainfully employed as an assistant-manager in a drugstore.

### *2.1.2. Case 2*

Acallosal subject 2 (AC2), a 22-year-old right-handed man, is the only child of a couple. He still lives with both parents. He has completed high school. At birth, he suffered from anoxia and had an abnormal cardiac rhythm. AC2 was diagnosed with a complete callosal agenesis and colpocephaly. His global IQ is 65 on the WAIS-R. He lives with his parents and holds part-time jobs.

### *2.1.3. Case 3*

Acallosal subject 3 (AC3), a 41-year-old right-handed woman, is the second of four siblings, three of whom have callosal agenesis. Her history has been described in details previously (Lassonde, Sauerwein, McCabe, Laurencelle, & Geoffroy, 1988; Sauerwein, Lassonde, Cardu, & Geoffroy, 1981). AC3 was first hospitalized at the age of three and a half years because of a mild cranial trauma due to a fall. The EEG showed slow dysrhythmia without epileptic activity. At the age of six, she was re-hospitalized for elective mutism and ataxia. Pneumoencephalography revealed agenesis of the corpus callosum. The diagnosis was confirmed by a CT scan at the age of 13 years. An MRI performed at age 22 years revealed sparing of the anterior commissure. AC3 has a full scale IQ of 78 on the Ottawa-Wechsler Intelligence Scale. She is the mother of two children and does not work.



#### *2.1.4. Case 4*

Acallosal subject 4 (AC4), a 34-year-old left-handed man, is the youngest of four children and the brother of AC3. He was first examined by a neurologist at the age of four because of chronic enuresis, motor incoordination and delayed acquisition of speech. His detailed history has been reported elsewhere (see Lassonde, Sauerwein, McCabe, Laurencelle, & Geoffroy, 1988; Sauerwein, Lassonde, Cardu, & Geoffroy, 1981). The agenesis of the corpus callosum was diagnosed at the age four years and eleven months by pneumoencephalography. The diagnosis was confirmed subsequently by CT scan and MRI, showing complete agenesis of the corpus callosum with preservation of the anterior commissure. AC4 has a global IQ of 77 on the Ottawa-Wechsler. He does not hold a steady job but he runs errands for the enlarged family that lives nearby.

#### *2.1.5. Case 5*

Acallosal subject 5 (AC5), a 42 year-old and right-handed women, is the oldest sister of AC4 and AC3 (for a detailed case description, see Lessard, Lepore, Villemagne, & Lassonde, 2002). A CT scan revealed complete agenesis of the corpus callosum with preservation of the anterior commissure in this asymptomatic subject. An MRI performed in 1997 confirmed the previous findings. She has an IQ of 84 on the revised Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R). She works in an home for the elderly where she attends to the needs of the residents.



### *2.1.6. Case 6*

Acallosal subject 6 (AC6), is a 35 year-old left-handed man. He is the youngest of his family. He left school in the sixth grade and started to work at the age of 13 years. At the age of 23 years, he underwent a derivation for hydrocephaly. An MRI performed at this time revealed complete absence of the corpus callosum with an intact anterior commissure. AC6 has a global IQ of 75 on the WAIS-R. He is gainfully employed and lives by himself.

## **2.2. Control groups**

Two control groups were included in the study. One control group was composed of participants (23–30 years old) having a high IQ. This group served as a reference for the determination of laterality indices in the two tasks employed. Because increasing age (Szaflarski, Holland, Schmithorst, & Byars, 2006) and reduced cognitive abilities (Lebel & Beaulieu, 2009) have been related to reduced lateralization and because education may impact on the ability to perform verbal tasks, a second control group matched to the acallosal participants on the basis of age, IQ and education was also included in the present study. The groups were also matched in terms of handedness and gender.

## **2.3. fMRI and MRI acquisitions**

The functional and anatomical brain imaging acquisitions were performed at the Notre-Dame Hospital in Montreal by means of a 1.5-T MRI system (Magnetom Vision, Siemens Electric, Erlangen, Germany) using a standard

head coil for radio-frequency transmission and signal reception. First, functional images with 28 slices covering the whole brain in an inclined axial plane, were acquired using a T2\*-weighted gradient-echo planar imaging (EPI) sequence. The parameters specified for the EPI sequences were: repetition time (TR) = 3 s, echo time (TE) = 42 ms, flip angle = 90°, field of view (FOV) = 215 mm, matrix size = 64 × 64, voxels size = 4 × 4 × 4 mm<sup>3</sup>, slice thickness = 5 mm. For the verbal fluency task, 93 volumes of images were acquired, for the syntactic decision task, 135 volumes of images were acquired and for the story listening task, 287 volumes of images were acquired. High-resolution 3D anatomical images were acquired during the same scanning session, using a T1-weighted gradient-echo pulse sequence with the parameters set at: TR = 9.7 ms, TE = 4 ms, flip angle = 12°, FOV = 250 mm, matrix size = 268 × 268, 128 sagittal slices, each with a thickness of 1 × 1 × 1 mm<sup>3</sup>.

#### **2.4. fMRI tasks**

Stimuli were controlled with Presentation and E-Prime software on a PC computer and projected in the scanner room on a screen that patients could see via a mirror mounted on the head coil. The participants' verbal responses were sub-vocal to prevent artefacts from head movements. Tasks were block-designed.

#### *2.4.1. Verbal fluency task*

The verbal fluency task consisted of two sub-vocal word generation conditions and a resting condition. In the activation condition, participants were asked to generate silently and without lip movements as many words as possible belonging to a specified category when the name of the category was flashed on the screen in front of them. The two categories were (1) letters (F, A, and S) (phonemic condition) and (2) animals, fruits or vegetables (semantic condition). The verbal fluency task makes multiple demands on cerebral processing in that it involves perception, comprehension, attention, working memory, response selection and response production (Binder et al., 1997). Sub-vocal word generation produces greater relative activation with fewer artefacts than overt word generation because of fewer head and neck movements (Hinke et al., 1993; Phelps, Hyder, Blamire, & Shulman, 1997; Yetkin et al., 1995). The verbal fluency test has often been used in the assessment of language laterality (e.g., Fisher et al., 2008; Gallagher et al., 2007; Pelletier, Sauerwein, Lepore, Saint-Amour, & Lassonde, 2007; Yamamoto et al., 2006). In the resting condition participants simply fixated a cross in the middle of the screen. Three 30-s blocks of each of the two activation conditions were alternated with six 18-s blocks of the resting condition in a fixed order. Following the scanning procedure, the participants were administered the D-KFES (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001) verbal fluency test.

#### 2.4.2. *Syntactic decision task*

In this task, subjects had to judge the presence or absence of errors in short sentences (i.e., ‘the apple *are* red’) visually presented. Participants responded by clicking on the computer mouse located at their right side. They were instructed to right-click to indicate the presence of an error and to left-click to indicate the absence of error. The control task consisted of the localization of a target symbol among a series of Hebrew letters, which had no significance for any of the subjects. Participants responded in the same manner as for the sentences (i.e., right-click for the presence of the symbol and left-click for its absence). The sentence error judgement task draws on the subject's general knowledge, which is strongly based on syntactic understanding. The task requires attention, retrieval of specific syntactic knowledge, decision-making based on this knowledge and a motor response. We used an active control task for the syntactic decision task to account for the activation resulting from general cognitive processes involved in reading (i.e., visual perception and analysis of information from left to right). The rationale was to employ a control task that activates the same low-level system that is implicated in the task of interest in order to exclude non-language related activations. Three blocks of 45 s of the ‘syntactic decision’ condition and three blocks of 45 s of the ‘symbol search’ control condition were administered. These blocks were alternated with 6 blocks of 21 s of rest. Performance (number of correct responses) was recorded online. Practice trials were given outside the scanner to ensure that the participants understood the task.

## **2.5. fMRI data analysis**

The data were processed using SPM 5 software (SPM5, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College, London, UK) based on the MATLAB programming environment (MathWorks, Natick, MA, USA). Functional volumes were realigned, using default SPM parameters, adjusting for motion-related signal changes and a mean EPI image was generated. The realigned volumes were co-registered to their own anatomical image using the image transforms maximizing the normalized mutual information between the mean and the anatomical images. Image normalization was then applied to the neurologically intact subjects data (the controls in this study) but not to the acallosal subjects data given their unusual/non-standard brain topologies. The realigned acallosal data and the control data were then spatially smoothed with 8 mm and 16 mm FWHM isotropic Gaussian kernels, respectively, to enhance the signal-to-noise ratio and to condition the data to conform more closely to the Gaussian field model used in the SPM statistical analysis.

Movement regressors were used to attenuate motion artefacts when necessary. We used 12 regressors to take into account the effect of a subject's motion on pseudo activations generated at the brain surface. The first six were the three translations and three rotation signals generated by SPM5 after completion of the realignment operation during data preprocessing. Those six signals described the position and orientation of the head in each MRI volume with respect to its position and orientation in

the first volume of a run. The last six motion regressors were the squared values of the first six.

After completion of the preprocessing, the acausal data were statistically analysed in a subject-specific manner whereas the normalized control data were analysed concurrently in a FFX group analysis. Because the control group could be divided into an IQ-matched and high IQ subgroups of 6 and 5 subjects, respectively, we elected to use FFX instead of RFX group analysis given the small numbers involved.

The contrasts of interest were as follows: (1) for the verbal fluency task, the combination of activations in the 'letter' and the 'category' subvocal conditions versus the silent baseline condition and (2) for the syntactic decision task, the sentence reading condition versus the symbol search control condition. Lateralization indices (LIs) were calculated for each subject individually. A mean LI for each task was also calculated for the control groups.

## **2.6. Calculation of the lateralization index**

For each participant, a lateralization index (LI) was computed. The rationale of the lateralization index is based on the ratio of the active voxels in the left (L) and right (R) hemisphere ROIs. Classically, the LI is calculated as follows: 
$$\frac{(\sum \text{activation}_{\text{left}} - \sum \text{activation}_{\text{right}})}{(\sum \text{activation}_{\text{left}} + \sum \text{activation}_{\text{right}})}$$
. As reported previously (e.g., Seghier,

2008 and Wilke & Lidzba, 2007), the calculation of lateralization has major drawbacks including vulnerability to statistical outliers, data disparity, threshold effects and lack of taking into account the regional variability of activation. To avoid these issues, a Bootstrap approach was used in the present study for the calculation of the LI (Wilke & Lidzba, 2007; Wilke & Schmithorst, 2006). The bootstrap algorithm used computes indices that are iteratively calculated at different thresholds. This method makes no assumption on the distribution of the underlying data but instead iteratively re-samples, with replacement, the dataset to assess its structure. In other words, multiple re-samples are produced from the data sample in order to estimate a bootstrap distribution that allows the approximation of the 'real' distribution of the data sample. As described more extensively elsewhere (Janssen & Pauls, 2003), the bootstrap method does not add or replace data from the original distribution, but only uses multiple re-samples of the original to increase the statistical accuracy.

Thus, an overall weighted LI was calculated for each subject. Frontal and temporal regions of interest (ROI) were defined to compute LIs related to the expressive task (verbal fluency). For the receptive task (syntactic decision), frontal, temporal and parietal ROIs were used. The use of the word 'region of interest' refers to large regions defined as masks by Wilke and Lidzba (2007). In their paper, Wilke and Lidzba use the term mask to refer to the inclusion of a large region such as used in the present paper. The inclusion of large regions was deemed necessary to account for

possible cerebral reorganization that may have occurred in the acallosal brains. Moreover, as reported in the literature (Fernandez et al., 2001; Gartus, Foki, Geissler, & Beisteiner, 2009; Weber et al., 2006), large regions covering the anterior (Broca) and posterior (Wernicke) language networks are often used to calculate the LIs. For each task, LIs were thus obtained for each ROI, ranging from  $-1$  (completely right-lateralized) to  $+1$  (completely left-lateralized). Bilateral language representation was defined in the range of  $-.2$  to  $.2$  in concordance with previous studies (Ruff et al., 2008) and (Springer et al., 1999a). LI calculation was performed in the following manner. First, we used the bootstrap thresholding method. We then specified the mask of the corresponding defined area, frontal and temporal for the verbal fluency task and frontal, temporal and parietal for the syntactic decision task. The masks are given by the LI-toolbox for SPM5 (for a more detailed description see Wilke and Lidzba (2007)). The exclusive mask defined at midline is  $\pm 5$  mm. No additional optional steps were used. The calculation was done on non normalized images to respect the acallosal participants' specific anatomy (for instance, acallosal participant 1 has an enlargement of the left lateral ventricle; this condition, termed colpocephaly, is common in callosal agenesis).

## **2.7. Statistical analyses**

Non-parametric independent group comparisons were performed because of the violation of the assumption of normality in the data, and the small number of subjects per group. The Kruskal–Wallis test was used to



compare the three groups and whenever there were significant group effects, the Mann–Whitney test was used to isolate the differences between groups.

### **3. Results**

#### **3.1. Group comparisons**

Kruskal–Wallis analyses revealed a group difference on IQ ( $\chi^2(2) = 10.97, p = .004$ ), education levels ( $\chi^2(2) = 6.07, p = .048$ ) but not with regard to age although a tendency was observed ( $\chi^2(2) = 4.8, p = .09$ ). Follow-up contrast analyses (Mann–Whitney tests) indicated that the acallosal and IQ-matched participants did not differ on these variables (all  $ps > .05$ ). Importantly, there were an equal number of men and women as well as left and right-handers in the acallosal and IQ-matched controls (see [Table 1](#)).

#### **3.2. Verbal fluency task**

All participants became easily familiar with the tasks and tolerated the scanning procedure well. As depicted in [Table 1](#), their performance varied from one group to another. According to a Kruskal–Wallis analysis, the groups tended to differ in terms of performance ( $\chi^2(2): 4.812, p = .09$ ). Mann–Whitney contrasts revealed that the performance of the acallosal group was significantly lower than that of the high IQ participants ( $z = -2.25, p = .03$ ) but it was comparable to that of the IQ-matched controls whose performance, in turn, did not differ from either the acallosals and high IQ groups (all  $ps > .05$ ).

[Fig. 1](#) a and b displays the average activation results obtained by the high IQ and IQ-matched controls, respectively. [Fig. 1](#) c–h shows the individual results of the acallosal participants. Activations were typically found in frontal regions (inferior, middle, and superior gyri) and temporal areas (middle, superior, and inferior temporal gyri). Cortical activations similar to the ones we found have been reported in several studies (Binder, Swanson, Hammeke, & Sabsevitz, 2008; Brazdil et al., 2005; Chee et al., 1999; Chlebus et al., 2007; Schlosser et al., 1998; Springer et al., 1999a; Yetkin et al., 1995). In accordance with previous fMRI studies (e.g., Benke et al., 2006), individual patterns of language lateralization activations varied with respect to size and distribution (see [Table 2](#) and [Table 3](#)).

----- Insert Figure 1 about here -----

----- Insert Table 2 about here -----

-----Insert Table 3 about here -----

The laterality indices (LIs) of all participants are plotted in [Fig. 2](#). Kruskal–Wallis tests revealed that the three groups did not differ in terms of temporal activation in the verbal fluency task ( $\chi^2(2) = 1.46, p = .48$ ) but they differed in terms of frontal activation ( $\chi^2(2): 6.65, p = .036$ ), Mann–Whitney contrasts revealed that the frontal LI was more bilateral in the ACC group compared to the high IQ group ( $z = -2.73, p = .017$ ) but it did not differ from

the frontal LI in the IQ-matched participants ( $z = -1.6, p = .13$ ). The latter, in turn, did not differ from the high IQ participants ( $z = -1.278, p = .24$ ).

For the frontal and the temporal ROI in the verbal fluency task, four of the five subjects with a high IQ showed a left lateralization while one showed a bilateral pattern (see [Fig. 2](#)). For the frontal ROI, three IQ-matched participants showed a left hemisphere activation, two bilateral and one a right hemisphere activation. For the temporal ROI, four showed a left hemisphere activation, one a right hemisphere activation and one, a bilateral activation pattern (see [Fig. 2](#)). As can be seen in [Fig. 2](#), the pattern of activation varied among the acallosal subjects who often showed different LIs according to the ROI. Indeed, a bilateral activation was found for the frontal ROI in AC1, AC2, AC3 and AC5 whereas a left or right lateralization was found for the frontal ROI in AC4 and AC6, respectively. By contrast, with the exception of AC6 who showed a right hemisphere activation, four acallosal participants displayed a left hemisphere lateralization for the temporal ROI and one acallosal participant showed a bilateral activation. Hence, only the left-handed participant AC6 showed a clear right hemispheric lateralization index both in the frontal and temporal areas whereas the other participants generally showed a left temporal lateralization but a bilateral frontal activation, albeit not a different one from the IQ-matched participants, during this verbal fluency task.

### 3.3. Syntactic decision task

The Kruskal–Wallis test revealed that the performance of the three groups did not differ in this task ( $\chi^2(2)$ : .172,  $p = .92$ ). Most participants easily performed the task (see [Table 1](#)) with the exception of one of the IQ-matched control C6. Although he understood the instructions and succeeded well the pre-scan practice trials, he displayed a very low performance in the scanner, probably due to his slowness in responding.

[Fig. 3a](#) and [b](#) displays the average activation results obtained by the high IQ and IQ-matched controls, respectively. [Fig. 3 c–h](#) shows the individual results of the acallosal participants. Activations were typically found in frontal regions (inferior, middle, and superior gyri) and temporoparietal areas (middle, superior, and inferior temporal, angular, supramarginal, superior and mesial parietal gyri, see also [Table 4](#) and [Table 5](#)).

----- Insert Figure 3 about here -----

----- Insert Table 4 about here -----

----- Insert Table 5 about here -----

The LIs obtained by all participants are plotted in [Fig. 4](#). The Kruskal–Wallis analysis revealed no significant differences between groups for the syntactic decision task in the frontal ( $\chi^2(2)$ : 1.04,  $p = .59$ ), the temporal ( $\chi^2(2)$ : 2.24,  $p = .33$ ) or the parietal areas ( $\chi^2(2)$ : 3.69,  $p = .16$ ). For the frontal ROI, most high-IQ subjects showed a left lateralization with only one

showing a bilateral organization. For the temporal ROI, four subjects showed a left lateralization for language and one showed a bilateral pattern. A similar pattern was seen in the parietal ROI. Finally, three of the IQ-matched participants showed left lateralization on all three ROIs, one showed a right lateralization in the parietal ROI, two showed a bilateral activation in the frontal ROI and one showed a bilateral pattern in the parietal ROI. All six matched controls showed a left hemisphere lateralization for the temporal ROI.

----- Insert Figure 4 about here -----

Just as the controls, most acallosal participants (AC1, AC2, AC4 and AC5.) showed a clear left lateralization for the frontal, temporal and parietal ROIs. By contrast, AC3 displayed a bilateral pattern for the frontal and for the temporal ROIs while showing a right lateralized pattern for the parietal ROI. Similarly to what was found in the verbal fluency task, the left-handed participant AC6 showed a bilateral pattern in the frontal ROI but a right lateralization in the temporal and in the parietal ROIs.

### **3.4. Relationships between laterality indices and variables of interest**

Non-parametric Spearman correlations were conducted between laterality indices obtained in all ROIs and other variables susceptible to influence the magnitude of the LI. No correlations were found between LIs and performance on the syntactic decision task or the verbal fluency task (all *ps*

> .05). Although the LIs observed in the syntactic decision task did not vary as a function of age, IQ and education (all  $p$ s > .05), the verbal fluency LI observed in the frontal ROI varied as a function of all three variables (age,  $r_s = -.533$ ,  $p = .027$ ; IQ,  $r_s = .620$ ,  $p = .008$ ; education,  $r_s = .47$ ,  $p = .056$ ).

#### **4. Discussion**

While behavioural approaches provide indirect indication of hemispheric dominance for language, functional neuroimaging standardized protocols, as used herein, are best suited to directly assess the lateralization of regions engaged in language processing. To our knowledge, our fMRI study is the first to address the role of the corpus callosum in language lateralization using a large group of acallosal subjects, demonstrating also the feasibility of using MRI in individuals with limited intellectual abilities as suggested by others (Booth et al., 1999; Hertz-Pannier et al., 1997; Liegeois et al., 2004). The most salient finding in the present study is the presence of comparable laterality indices in the acallosal and IQ-matched participants in both the receptive and expressive language tasks. A difference of language organization was only observed between acallosal participants and neurologically intact high IQ controls when assessing expressive speech whereas language lateralization was found in all groups when assessing receptive speech. Although the acallosal group differed from the high IQ controls for the expressive speech, this effect was found only in the frontal region, the temporal region being lateralized in all groups. More importantly, the laterality indices of the acallosal individuals did not

differ from those of the IQ-matched controls on the verbal fluency task, thereby confirming a “normal” language lateralization in the acallosals in both the expressive and receptive tasks.

Interestingly, we found right-hemisphere lateralization in one left-handed acallosal subject for both tasks and a right lateralization in a right-handed acallosal one for the receptive task. This is not surprising since atypical language representation is also found in a certain proportion of the general population (Knecht et al., 2000). Furthermore, previous findings indicate that there seems to be a greater variety of cerebral organization in acallosal participants than in the neurologically intact population (Chiarello, 1980; Sauerwein & Lassonde, 1994).

Our findings are in agreement with previous behavioural studies (Ettlinger, Blakemore, Milner, & Wilson, 1974; Gazzaniga, 1970; Lassonde, Bryden, & Demers, 1990), which suggest hemispheric asymmetry for language functions in acallosal individuals. Although most of our results support this notion, the acallosal participants displayed a less lateralized organization than the high-IQ group in the frontal region for expressive language. The verbal fluency test has often been used in the assessment of language laterality (e.g., Fisher et al., 2008; Gallagher et al., 2007; Pelletier, Sauerwein, Lepore, Saint-Amour, & Lassonde, 2007; Yamamoto et al., 2006) and it did yield a clear left hemisphere laterality index in the reference group (high IQ). The verbal fluency task has, however, a

cognitive component, which has been linked to frontal executive functions (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001). In fact, a correlation was found between the frontal laterality indices and age, IQ and education in the verbal fluency task only, confirming the view that this task has a cognitive component involving the frontal regions. Interestingly, an alteration of hemispheric dominance during word generation has been observed in frontal areas in schizophrenic patients (Artiges et al., 2000). The authors argued that the reduction of language lateralization in the left side was due to compensation that would partially transfer language function to the right hemisphere, especially under heavy cognitive load. In the same vein, age-related changes in cerebral activity could account for these findings. Indeed, decreases in local regional activity have been linked to lesser efficient processing with age, and age-related increases in activity have been linked to functional compensation (Cabeza et al., 1997). It is possible that the acallosals and their age- and IQ-matched controls show a more bilateral pattern of frontal activation to compensate for their cognitive limitations in challenging tasks such as verbal fluency.

When compared to both the high-IQ and IQ-matched controls, the ACC group showed a completely typical pattern of language lateralization for receptive speech. This result is in line with the documented ACC case tested by Milner with the intracarotid amobarbital test (IAT) who clearly showed speech lateralization within only one hemisphere (reported in Gazzaniga, 1970). Both human and animal studies (Hofer & Frahm, 2006;



Pandya & Seltzer, 1986) indicate that the anterior commissure, which can be increased in size in callosal agenesis (Guenot, 1998), has abundant connections that interconnect the temporal regions. One may argue that these connections could be involved in the establishment of language lateralization, at least in the receptive language tasks. However, the fact that the acallosal participant AC1 with superior verbal abilities displays a clear left hemisphere lateralization and yet, has no anterior commissure, militates against such an interpretation.

In summary, our results indicate that acallosal individuals display a lateralized pattern of activation during receptive language processing and to a lesser extent, during expressive language processing. Thus, the assertion that the corpus callosum plays an *essential inhibitory role* in normal development in order to ensure cerebral lateralization of language is not supported by the present study.

### **Acknowledgments**

This work was supported by grants from the Natural Science and Engineering Research Council of Canada (ML, FL), the Canada Research Chair program (ML, FL), the Fonds de la Recherche en Santé du Québec and by a scholarships from the Canadian Institute of Health Sciences awarded to IP.

Table 1 Subject information.

	Age	Sex	Manual dominance	Education level	IQ	Verbal fluency (score 1-20)	Syntactic decision Sentences (max. 30)	Syntactic decision Symbols (max. 30)
Acalosal group								
AC1	46	M	Right	13 years	110	12	29	25
AC2	22	M	Right	11 years	65	8	29	24
AC3	41	F	Right	11 years	78	7	18	18
AC4	34	M	Left	11 years	77	8	20	24
AC5	42	F	Right	11 years	84	10	20	28
AC6	35	M	Left	9 years	75	9	30	27
Mean	36.67			11 years	81.5	9	24.3	24.3
SD	6.6			2.8	20.2	2.1	3.3	.5
High IQ group								
C1	26	F	Right	17 years	127	12	27	27
C2	29	M	Right	21 years	120	13	25	27
C3	27	F	Left	14 years	135	10	30	29
C4	23	F	Right	21 years	122	12	25	25
C5	30	M	Right	11 years	132	12	16	15
Mean	27			17.5 years	127	11.8	24.6	24.6
SD	.707			4.2	.1	.1	1.7	1.7
IQ-matched group								
C6	50	M	Right	9 years	50	8	1	0
C7	33	M	Left	13 years	102	8	21	29
C8	51	M	Right	12 years	102	15	30	29
C9	48	F	Right	14 years	92	12	27	10
C10	27	F	Left	19 years	115	12	30	26
C11	28	M	Right	21 years	110	14	27	24
Mean	39.5			13.8	95.2	11.5	22.7	19.7
SD	7.425			8	31.9	2.5	15.3	13.9

**Table 2 Eloquent brain areas and maximum z-values for the verbal fluency task.**

Group	Task	Anatomical region	Talairach coordinates	z-Max
High IQ	Verbal fluency	Precentral gyrus, Brodmann area 4, left	-53 -6 44	6.20
		Precentral gyrus, Brodmann area 6, right	59 -2 44	4.64
IQ-matched	Verbal fluency	Inferior temporal gyrus, Brodmann area 20, left	-42 -7 -25	3.26
		Superior frontal gyrus, Brodmann area 6, left	-1 13 49	3.98
		Precentral gyrus, Brodmann area 6, left	-58 0 29	3.98
		Precentral gyrus, Brodmann area 6, right	59 -3 35	3.19

**Table 3 Eloquent brain areas and maximum z-values for verbal fluency task.**

Subject	Anatomical region	z-Max
AC1	Inferior frontal gyrus – opercular part (right)	7.13
	Middle frontal gyrus (right)	5.78
	Inferior frontal gyrus – opercular part (left)	5.75
	Insula (left)	5.36
	Inferior frontal gyrus – triangular part (left)	4.41
AC2	Inferior frontal gyrus (left)	2.92
	Superior temporal gyrus (left)	2.76
	Temporal gyrus (left)	2.46
	Middle frontal gyrus (right)	2.46
	Inferior frontal gyrus, opercular part (right)	2.43
AC3	Superior frontal gyrus (left)	2.22
	Superior temporal gyrus (left)	2.53
	Cingulate gyrus (right)	2.35
	Middle frontal gyrus (left)	2.35
	Inferior frontal gyrus (left)	2.22
	Precentral gyrus (left)	2.18
	Middle frontal gyrus (right)	2.11
	Superior frontal gyrus (right)	2.06
	Superior temporal gyrus (right)	1.87
	Middle temporal gyrus (right)	1.69
AC4	Supramarginal gyrus (right)	3.18
	Inferior frontal gyrus (left)	3
	Inferior frontal gyrus (right)	2.95
	Superior temporal gyrus (right)	2.65
	Superior frontal gyrus (left)	2.56
	Supramarginal gyrus (left)	2.35
	Superior temporal gyrus (left)	2.28
	Middle temporal gyrus (left)	2.04
AC5	Middle frontal gyrus (left)	3.78
	Superior temporal gyrus (left)	3.65
	Supramarginal gyrus (left)	3.16
	Inferior frontal gyrus (left)	2.99
	Inferior frontal gyrus (right)	2.51
AC6	Superior temporal gyrus (right)	2.36
	Inferior frontal gyrus (left)	3.72
	Supramarginal gyrus (left)	2.82
	Inferior temporal gyrus (left)	2.54
	Angular gyrus (left)	2.4
	Inferior temporal gyrus (right)	6.31
	Inferior frontal gyrus (right)	2.26

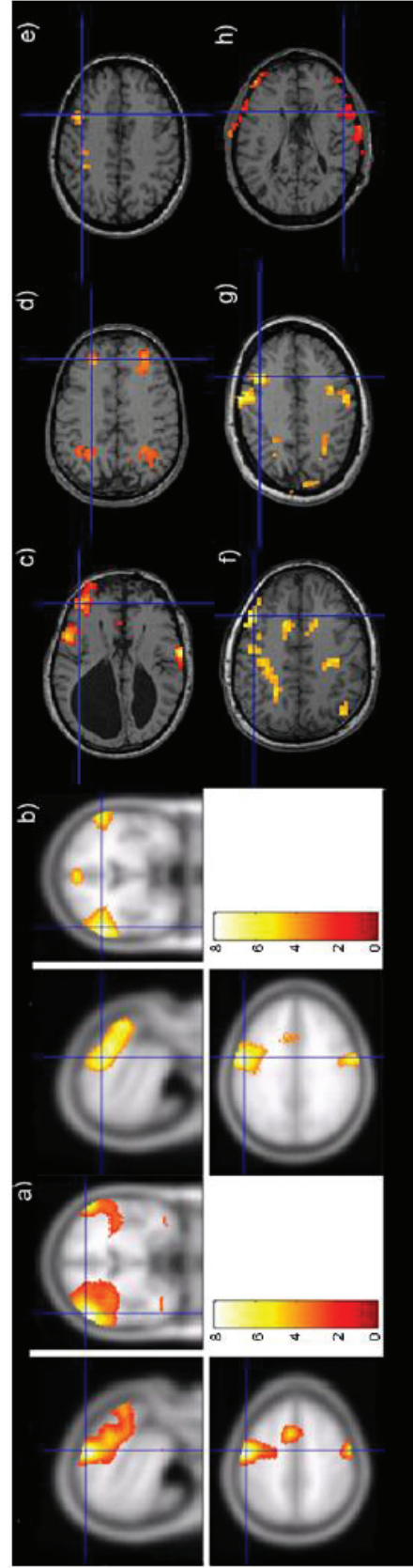
**Table 4 Eloquent brain areas and maximum z-values for syntactic decision task.**

Group	Task	Anatomical region	Talairach coordinates	z-Max
High IQ	Syntactic decision	Middle temporal gyrus, Brodmann area 21, left	-51 -42 8	7.36
		Inferior frontal gyrus, Brodmann area 45, left	-50 19 3	5.84
Mean IQ	Syntactic decision	Superior temporal gyrus, Brodmann area 22, left	-54 -30 5	7.76
		Superior temporal gyrus, Brodmann area 22, left	-54 12 1	7.38
		Superior frontal gyrus, Brodmann area 6, left	-5 8 56	7.21
		Superior temporal gyrus, Brodmann area 41, right	53 -26 6	5.8
		Inferior frontal gyrus, Brodmann area 45, right	50 30 5	5.58

**Table 5 Eloquent brain areas and maximum z-values for syntactic decision task.**

Subject	Anatomical region	z-Max
AC1	Superior temporal gyrus (left)	Inf
	Inferior frontal gyrus (left)	5.45
	Superior temporal gyrus (right)	5.43
	Middle frontal gyrus (right)	3.79
	Middle frontal gyrus (left)	3.73
AC2	Superior temporal gyrus (left)	4.98
	Superior frontal gyrus (left)	3.91
	Angular gyrus (right)	2.59
	Superior frontal gyrus (right)	2.18
AC3	Superior parietal gyrus (left)	4.99
	Middle parietal gyrus (right)	4.79
	Superior temporal gyrus (right)	4.22
	Superior temporal gyrus (left)	4.21
	Superior parietal gyrus (right)	4.98
	Middle temporal gyrus (left)	4.21
	Inferior frontal gyrus (left)	3.87
	Middle parietal gyrus (left)	3.11
	Inferior frontal gyrus (right)	3.03
AC4	Superior parietal lobule (left)	3.53
	Angular gyrus (left)	7.04
	Inferior frontal gyrus (left)	7.06
	Superior temporal gyrus (right)	4.31
	Middle temporal gyrus (right)	2.79
	Supramarginal gyrus (right)	2.79
	Inferior frontal gyrus (left)	2.36
AC5	Inferior frontal gyrus (left)	4.72
	Superior temporal gyrus (left)	4.23
	Inferior frontal gyrus (right)	4.17
	Superior temporal gyrus (right)	3.54
	Superior parietal gyrus (left)	2.51
AC6	Middle frontal gyrus (right)	2.45
	Inferior frontal gyrus (left)	2.98
	Inferior frontal gyrus (right)	2.49
	Superior temporal gyrus (right)	2.71
	Posterior parietal gyrus (right)	2.64
	Supramarginal gyrus (right)	2.59

Figure 1 Verbal fluency task.



**Fig. 1.** Verbal fluency task. Mean activation for the high IQ control (a) and IQ-matched control (b) groups. Activation patterns for (c) AC1, (d) AC2, (e) AC3, (f) AC4, (g) AC5, and (h) AC6. The scale of the color bar displayed for the group analysis is the same for the individual patients. The threshold used to display the fMRI images is fixed at uncorrected  $p < .05$ . The activations are not on the same slices since we display the regional maxima of activation in a subject-specific manner. See text and Tables 2 and 3 for details.

Figure 2 Lateralization indices for the verbal fluency task.

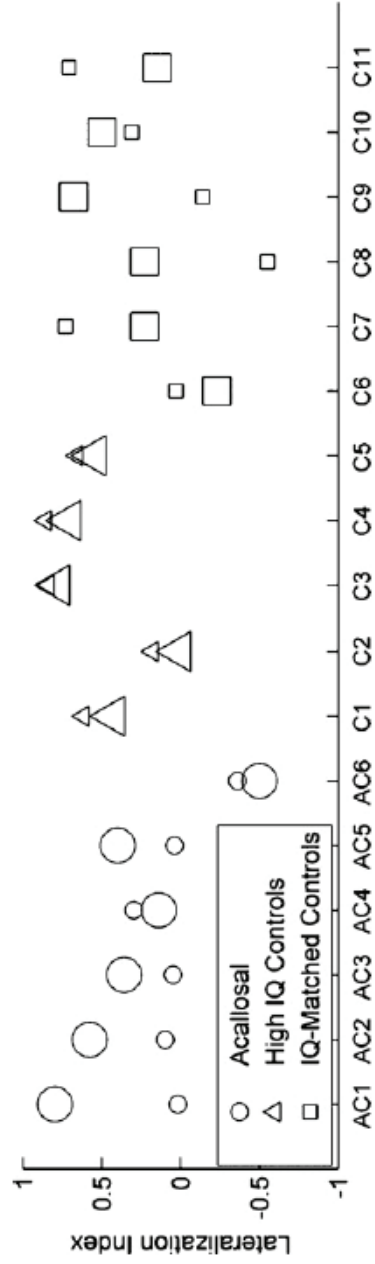


Fig. 2. Lateralization indices for the verbal fluency task. The small symbols are for the frontal region and the large symbols are for the temporal region.



Figure 3 Syntactic decision task.

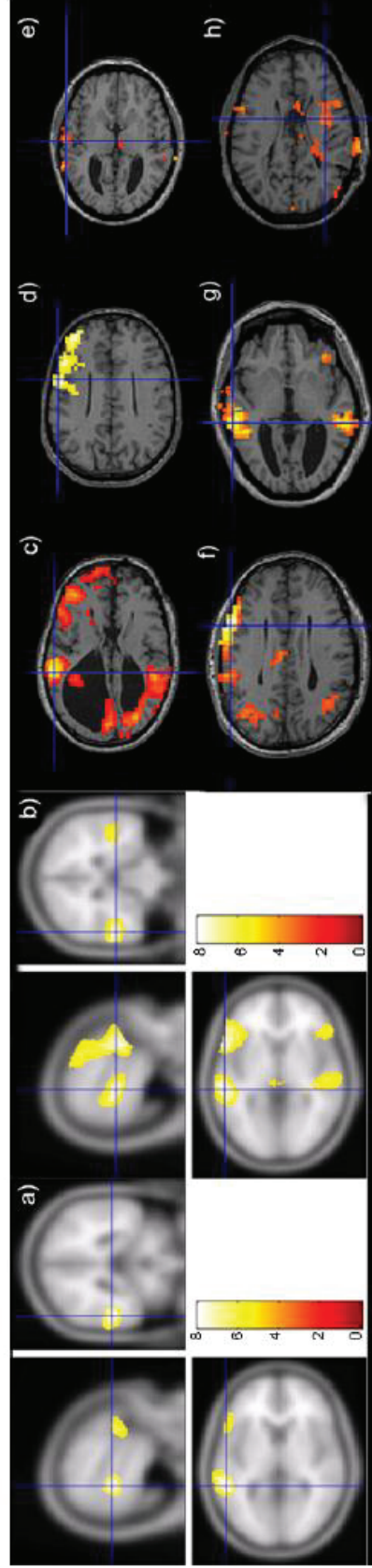
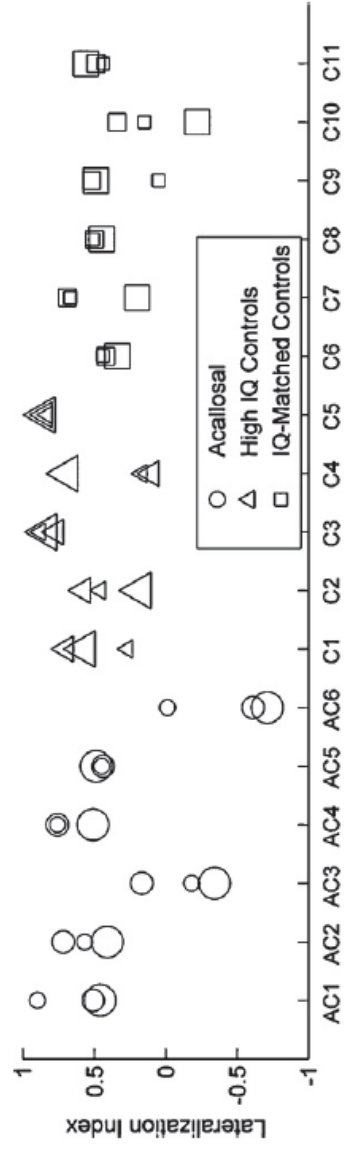


Fig. 3. Syntactic decision task. Mean activation for the high IQ control (a) and IQ-matched control (b) groups. Activation patterns for (c) AC1, (d) AC2, (e) AC3, (f) AC4, (g) AC5, and (h) AC6. The scale of the color bar displayed for the group analysis is the same for the individual participants. The threshold used to display the fMRI images is fixed at uncorrected  $p < .05$ . The activations are not on the same slices since we display the regional maxima of activation in a subject-specific manner. See text and Tables 4 and 5 for details.

**Figure 4** Lateralization indices for the syntactic decision task.



**Fig. 4.** Lateralization indices for the syntactic decision task. The small symbols are for the frontal region, the medium symbols are for the temporal region and the large symbols are for the parietal region.

## **DISCUSSION GÉNÉRALE**

### **Rappel des objectifs de la thèse**

L'objectif principal de cette thèse consistait à approfondir nos connaissances quant aux méthodes non-invasives d'évaluation de la latéralisation du langage et de la mémoire ainsi que d'appliquer une de ces méthodologies à une population clinique nous permettant d'approfondir notre compréhension de l'organisation cérébrale langagière.

### **Évaluation neurofonctionnelle des patients épileptiques**

**Dans un premier temps**, l'examen des différentes technologies actuellement utilisées dans le bilan préchirurgical des patients épileptiques nous a permis d'acquérir une compréhension critique des méthodes contemporaines utilisées pour évaluer le langage et la mémoire dans ce contexte.

### **Risques**

Plusieurs aspects positifs majeurs sont ressortis de cette étude du potentiel de remplacement du TAI par des alternatives non-invasives. Un avantage sans équivoque des nouvelles méthodes d'imagerie fonctionnelle lors du bilan pré-chirurgical des patients épileptiques est de diminuer les risques associés à la méthode invasive qu'est le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI) ainsi qu'une certaine possibilité de contamination des résultats par des effets non désirés de la sédation. Dans la même veine, l'aspect non-invasif de ces nouvelles technologies rend les possibilités de retest des mêmes fonctions possibles ce qui est désirable dans une évaluation aussi

importante. La décision de l'utilisation du TAI comme outil d'évaluation préchirurgical devrait ultimement se baser sur une analyse individuelle des coûts/bénéfices associés en tenant compte des alternatives non-invasives disponibles afin de s'assurer d'offrir l'évaluation optimale à chaque patient.

### **Localisation anatomique**

Les méthodologies d'imagerie cérébrale développées à ce jour nous permettent d'analyser de manière précise l'activité cérébrale associée à des régions anatomiques précises de l'ensemble du cerveau plutôt que de se limiter à un seul hémisphère comme c'est le cas avec le TAI. En effet, elles permettent non seulement de se prononcer sur la latéralisation, mais également de mettre en lumière certains patrons de réorganisation fonctionnelle tant intra qu'inter-hémisphérique. La visualisation des aires de traitement impliquées plutôt que l'unique latéralisation que permet le TAI apporte une précision supplémentaire qui est particulièrement importante lorsque le foyer épileptique se retrouve près du réseau langagier ou mnésique évalué. Ce raffinement peut certainement aider à rendre les décisions chirurgicales plus claires et permettre l'amélioration du pronostic cognitif post-opératoire du patient.

### **Patients pédiatriques**

Compte tenu de la grande plasticité cérébrale s'opérant en bas âge, il est souhaitable que l'intervention chirurgicale se fasse aussi jeune que possible lorsque nécessaire. Les patients pédiatriques sont certainement

ceux qui pourront le plus bénéficier de la mise en place des nouvelles technologies d'imagerie fonctionnelle puisque l'inconfort créé par le TAI diminue souvent de manière importante leur collaboration, rendant ainsi les résultats beaucoup moins fiables. À cet effet, les protocoles de latéralisation du langage en imagerie optique peuvent assurément contribuer à l'évaluation du langage dans le bilan pré-chirurgical de jeunes enfants. En effet, suite à l'analyse des différentes technologies actuellement disponible auprès de cette population, de la collaboration dans certaines recherches en ce sens dans notre laboratoire, la relative liberté de mouvement, ainsi que le contact direct avec le patient lors de l'enregistrement font de l'imagerie optique une technique de choix auprès des plus jeunes enfants. Puisqu'il s'agit encore d'une technologie relativement jeune, de grandes études de comparaison des résultats entre les données de l'imagerie optique et du Wada sont encore nécessaires.

### **Combinaison des méthodes**

Tel qu'il a été mis en lumière dans le premier article de cette thèse, l'IRMf, la MEG, le Doppler fonctionnel et de manière prometteuse l'imagerie optique, montrent tous une bonne concordance avec le TAI rendant ainsi la perspective de remplacement effective du Wada une avenue potentiellement rapprochée. En ce sens, la combinaison de plus d'une technique d'imagerie fonctionnelle est certainement souhaitable puisqu'à ce jour aucune ne semble remplir tous les critères nécessaires à cet effet. Les quatre conditions qui nous semblaient essentielles à considérer sont

les suivantes : (1) la grande valeur prédictive de la présence ou de l'absence des régions critiques pour le langage ou la mémoire dans une région spécifique du cerveau, (2) une méthodologie statistique indépendante de l'analyste, (3) une grande résolution spatiale et finalement, (4) la possibilité d'obtenir des cartes d'activation précises à un niveau individuel.

Cette recherche nous a permis de constater que certaines des technologies actuellement disponibles sont limitées par leurs qualités physiques dans leur possibilité d'évaluation aussi exacte des deux fonctions cognitives principalement évaluées par le TAI. À titre d'exemple, l'imagerie optique semble certainement démontrer un potentiel prometteur en regard de l'évaluation du langage, mais elle est en contrepartie largement limitée par sa profondeur de pénétration cérébrale dans l'évaluation des fonctions mnésiques. N'oublions pas que les différentes techniques abordées varient également dans leur résolution spatiale et temporelle, aspect militant également en faveur de la combinaison des méthodes fonctionnelles dans la mise en place d'un bilan pré-chirurgical non-invasif. À cet effet, donnons en exemple la précision de résolution temporelle de la MEG combinée à une résolution spatiale non-optimale alors que nous assistons aux caractéristiques inverses avec l'IRMf. La combinaison de ces deux technologies est d'ailleurs une perspective encourageante.

À ce jour, les bilans d'évaluation pré-chirurgicaux des patients épileptiques qui utilisent une combinaison des différentes techniques, mettant au premier plan tant une bonne résolution spatiale que temporelle, ainsi qu'une combinaison de différentes tâches permettant une approche multimodale, sont vraisemblablement sur la bonne voie d'amélioration de la procédure pour le patient. La combinaison d'au moins deux paradigmes d'évaluation tant réceptifs qu'expressifs combinant tant la modalité visuelle, qu'auditive est à souhaiter. D'ailleurs, il a été démontré que la combinaison de plusieurs paradigmes langagiers est plus sensible pour détecter les régions critiques de traitement du langage qu'une tâche unique (Rutten, Ramsey, van Rijen, & van Veelen, 2002).

Mentionnons également que certains facteurs simples à contrôler influencent la validité des résultats des investigations de neuroimagerie fonctionnelle notamment la longueur de la séance d'évaluation et ceci est davantage vrai auprès de la population pédiatrique. En effet, la validité des activations retrouvées est intimement liée à la capacité du sujet à investir la tâche, et cette dernière s'amenuise avec le passage du temps.

En ce qui a trait à l'évaluation de la mémoire dans le contexte de l'évaluation pré-chirurgicale de l'épilepsie, le chemin à parcourir est encore long avant de penser pouvoir remplacer le TAI. Alors que la TEP et l'IRMf sont potentiellement intéressantes, l'imagerie optique et la MEG sont limitées par leur distance de pénétration et donc n'arrivent pas à accéder

aux structures mnésiques profondes. Cette limite des méthodes d'imagerie fonctionnelle est d'autant plus importante qu'une grande proportion des patients évalués pour une chirurgie ont un foyer épileptique situé dans les lobes temporaux nécessitant par le fait même la plus grande attention à ces structures internes nécessaires au traitement mnésique.

### **Ajout ou remplacement ?**

En somme, les méthodes d'imageries fonctionnelles approfondies dans cette thèse présentent certainement toutes un bon potentiel de combinaison aux méthodes actuellement utilisées cliniquement dans le bilan pré-chirurgical des patients épileptiques. Cependant, la plus grande rigueur, prudence et réserve doit être au premier plan lorsqu'il s'agit d'une perspective de *remplacement* du TAI qui a indubitablement montré son efficacité clinique au fil du temps. Certaines méta-analyses (Medina, Bernal, & Ruiz, 2007) ont montré l'apport substantiel de l'ajout des protocoles d'imagerie fonctionnelle à l'évaluation préchirurgicale lorsqu'utilisé en combinaison aux méthodes invasives traditionnelles (IAT et stimulation électrocorticale). Alors que d'autres méta-analyses s'intéressant au remplacement des méthodes d'évaluation préchirurgicales par l'imagerie fonctionnelle (Dym, Burns, Freeman, & Lipton, 2011) font ressortir les aspects plus pratiques d'application clinique tel qu'évoqués dans cette thèse. L'application directe dans une routine clinique comporte plusieurs éléments allant au-delà de la valeur potentiellement intéressante d'un protocole de neuroimagerie utilisable en recherche. Un défi dans la mise



en place d'une procédure clinique en regard des nombreux protocoles proposés dans la littérature réside dans l'utilisation actuelle de méthodologies hautement variables à travers les différentes études. L'état de la situation actuelle force donc chaque centre à refaire ses propres études de validation en tenant compte de ses installations technologiques ainsi que de la coordination de l'expertise dans un contexte de routine clinique réaliste. L'uniformisation de la méthodologie clinique dans le contexte de l'analyse individuelle demeurera certainement un défi. Soulignons également que la combinaison de personnel hautement qualifié méthodologiquement ainsi qu'à l'expertise clinique sera essentielle dans cette approche. Aux premiers stades d'implantation clinique, ces procédures seront assurément très coûteuses en termes de temps d'évaluation du patient, d'analyse et d'organisation, mais compte tenu du grand potentiel de diminution des risques et de spécificité clinique, ce changement sera certainement une avancée considérable dans l'amélioration du bilan préchirurgical des patients épileptiques.

Un long processus de cumul des données de validation des résultats obtenus entre les techniques, et ce, dans chacun des centres où les nouvelles méthodologies sont utilisées reste à faire avant de tirer des conclusions hâtives avec des résultats qui nous semblent souvent prometteurs. L'étape ultime de validation des résultats d'imagerie fonctionnelle serait certainement la comparaison des résultats à ceux de la stimulation intracrânienne puisqu'il s'agit sans aucun doute de la méthode

la plus fiable de localisation des fonctions langagières. De manière intéressante, la possibilité de localisation fonctionnelle avec l'IRMf combinée aux toutes récentes méthodologies de connectivité ouvre certainement une toute nouvelle perspective de compréhension des fonctions cognitives du patient.

### **Étude neurofonctionnelle des sujets acalleux**

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'application d'un de ces paradigmes de latéralisation du langage à une population clinique. En effet, puisqu'il a été démontré dans la littérature qu'il est maintenant possible d'investiguer la latéralisation du langage de manière valide et fidèle à l'aide de l'IRMf, nous avons utilisé cette technologie dans le deuxième article de cette thèse dans le but d'approfondir notre compréhension de l'origine de la spécialisation hémisphérique pour le langage via l'étude de sujets acalleux. À notre connaissance, cette étude IRMf est la première à approfondir l'impact de l'absence congénitale du corps calleux dans l'établissement de la latéralisation du langage chez un grand groupe de sujets.

### **Principaux résultats**

Cette étude a notamment permis de démontrer la faisabilité de l'utilisation de paradigmes IRMf de latéralisation du langage auprès de sujets ayant des capacités intellectuelles limitées tel qu'il avait été suggéré par d'autres groupes (Booth et al., 1999; Hertz-Pannier et al., 1997; Liegeois et al.,

2004). Les résultats d'imagerie fonctionnelle ont révélé des indices de latéralité comparables entre les sujets acalleux et le groupe contrôle apparié pour le QI, et ce, tant au niveau expressif qu'au niveau réceptif. Ce résultat est majeur puisqu'il appuie ainsi l'hypothèse d'une latéralisation du langage «normale» chez les sujets acalleux. Par ailleurs, une différence est retrouvée au niveau de la mesure des indices de latéralité lors de la tâche de langage expressif entre les sujets acalleux et le groupe contrôle de QI élevé alors qu'aucune différence n'est relevée en regard de la tâche de langage réceptif lors de la comparaison de ces deux mêmes groupes. Plus précisément, ce n'est que la région frontale lors de la tâche de langage expressif qui diffère. Dans notre perspective, le résultat le plus important tient au fait que les indices de latéralité des sujets acalleux ne diffèrent pas de son groupe contrôle apparié pour le QI, et ce, tant lors de la tâche de langage expressif que lors de la tâche de langage réceptif. De même, lorsque comparé au groupe de sujets de haut fonctionnement intellectuel, ce n'est que lors de la tâche de langage expressif et uniquement dans la région frontale qu'une différence est observée. Globalement, les résultats de cette deuxième étude, en accord avec les nombreuses études comportementales, pointent donc en faveur d'une latéralisation du langage normale chez les sujets acalleux. L'hypothèse du rôle essentiel d'inhibition du corps calleux dans le développement d'une latéralisation du langage normale n'est en conséquence pas soutenue par la présente thèse.

### **Langage expressif**

Alors que dans la littérature, la tâche de fluence verbale a été utilisée à maintes reprises dans l'évaluation de la latéralisation du langage (Fisher et al., 2008; Gallagher et al., 2007; Yamamoto et al., 2006) et a démontré des patrons d'activations constants (Costafreda et al., 2006), différentes raisons peuvent expliquer la différence observée entre les sujets acalleux et le groupe contrôle de QI élevé dans la région frontale lors de la tâche de langage expressif. Afin de mieux comprendre cette différence, analysons tout d'abord le processus cognitif impliqué dans cette tâche. Principalement, la tâche de fluence verbale requière une composante cognitive frontale liée aux fonctions exécutives (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001). Le gyrus frontal inférieur, principalement ciblé par cette tâche, est impliqué dans la composante langagière tant au niveau du traitement phonologique que du traitement sémantique (Costafreda et al., 2006). La capacité d'effectuer cette tâche classique de fluence verbale est médiée par l'utilisation de stratégies de recherche et de récupération efficace, fonction exécutive sou-tendue par les lobes frontaux. L'élaboration de stratégies de recherche serait d'ailleurs particulièrement critique dans la condition phonologique (Baldo, Schwartz, Wilkins, & Dronkers, 2006). Soulevons que nous avons retrouvé une corrélation entre l'indice de latéralité obtenu lors de la tâche de fluence verbale et les variables d'âge, de QI et de niveau de scolarité, ceci allant dans le sens de l'implication de la composante cognitive frontale dans l'exécution de cette tâche. Il est possible que l'importante charge cognitive suscitée par cette tâche mène

les sujets acalex étant plus âgés et ayant un plus faible QI (que le groupe contrôle jeune et de QI élevé) à recruter les aires controlatérales afin de compenser pour leurs difficultés à exécuter la tâche.

### **Compensation fonctionnelle**

L'hypothèse de plus grand recrutement des aires corticales lors du traitement d'une tâche cognitive plus exigeante pour le sujet a été élaborée sous le terme de compensation fonctionnelle par Cabeza et son équipe dans leurs études sur le vieillissement. Dans leurs études, une diminution de l'activation locale d'une région a été liée à un traitement cognitif moins efficace alors que l'augmentation de l'activation a été liée à ce processus de compensation fonctionnelle (Cabeza et al., 1997).

Par ailleurs, on retrouve également une diminution de la latéralisation hémisphérique pour le langage lors d'une tâche de fluence verbale chez les patients schizophrènes (Artiges et al., 2000). Artiges et son équipe interprètent également ce résultat en fonction de la compensation nécessaire chez ces patients lors de cette tâche qui demande un grand effort cognitif.

De même, soulignons que les régions du cortex dorso-latéral préfrontal droit sont activées lors des paradigmes d'imagerie fonctionnelle où les sujets doivent activement récupérer différents types d'information en mémoire

(Fletcher et al., 1995; Kapur et al., 1994; Shallice et al., 1994; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch, & Houle, 1994). L'activation du gyrus frontal inférieur droit a également été liée à l'allocation des ressources attentionnelles (Tzourio et al., 1997). Les activations frontopariétales droites ont également été liées à l'effort de récupération intentionnel chez les sujets normaux (Nyberg et al., 1995; Rugg, Fletcher, Frith, Frackowiak, & Dolan, 1997; Schacter, Alpert, Savage, Rauch, & Albert, 1996). Suivant cet état des connaissances, il est donc possible que chez les sujets agnésiques et chez les sujets contrôles de plus faible QI, l'activation des régions frontales droites soit liée à cet effort qu'ils doivent déployer pour générer les mots sous les conditions de recherche spécifiques.

Selon Stern et coll. (2003), la compensation fonctionnelle permettrait non seulement à l'individu ayant une pathologie mais également à l'individu normal de faire face au défi cognitif associé aux changements neuronaux observés selon la difficulté de la tâche pour le sujet.

Alors qu'il a été démontré dans la littérature que la tâche de fluence verbale est bien réussie même chez les patients de faible QI (Sabbah et al., 2003), il est possible que l'investissement cognitif que ces derniers doivent y mettre nécessite le recrutement d'aires corticales plus larges et donc qu'il résulte en une mesure de l'indice de latéralité différente de celle retrouvée chez les sujets de haut fonctionnement intellectuel. Il est alors réaliste de penser que ce soit plus spécifiquement l'effort déployé pour accomplir une

tâche qui soit en cause puisqu'il a été démontré que même chez des sujets de très haut niveau de fonctionnement intellectuel, l'augmentation de la charge cognitive donne lieu à une augmentation de l'activation cérébrale mesurée bilatéralement dans le réseau fronto-pariétal lors de tâches de raisonnement (Lee et al., 2006). Lee et coll. (2006) soulèvent également l'hypothèse de la présence de différences d'activations cérébrales en fonction du niveau de fonctionnement intellectuel.

Selon les résultats de latéralisation du langage obtenus chez les patients agnésiques lors d'une étude d'écoute dichotique (Lassonde, Bryden, & Demers, 1990) et des évidences de la présente étude à l'aide de l'IRMf (Pelletier et al., 2011), il nous apparaît de plus en plus clair que la diminution de latéralité du langage observée dans certaines conditions chez les sujets agnésiques serait davantage attribuable au plus grand investissement cognitif qu'ils doivent déployer, composante largement liée au niveau de fonctionnement intellectuel plutôt qu'à une fonction sous-tendue par le corps calleux.

### **Niveau de fonctionnement intellectuel**

Dans la littérature, certaines études se sont intéressées au lien entre le fonctionnement intellectuel et le patron d'activation cérébral chez des patients ayant un niveau de fonctionnement intellectuel supérieur à la moyenne (Geake & Hansen, 2005; Lee et al., 2006), mais il semble qu'aucune ne se soit intéressée aux sujets ayant un niveau de

fonctionnement intellectuel plus faible que la moyenne en n'ayant aucune autre pathologie associée. Des études en ce sens sont certainement nécessaires pour clarifier les résultats discutés dans cette thèse.

Tel qu'il a déjà été argumenté dans la littérature, si la même condition neurologique produit le faible niveau de fonctionnement intellectuel tant dans le groupe des sujets agénésiques que dans le groupe de sujets appariés pour le QI, nos conclusions seraient plus clairement posées sur le fait qu'il n'existe aucune différence quant à la magnitude de latéralisation du langage entre les sujets acalleux et leurs contrôles. Soulevons d'ailleurs que le faible QI objectivé chez certains sujets agénésiques faisant partie de notre étude serait fort probablement attribuable à une déficience mentale familiale et non à l'agénésie du corps calleux en tant que tel. En particulier, AC3 (QI 78) et AC4 (QI 77) qui avaient un QI légèrement supérieur à celui de leur père qui ne présente pas d'agénésie du corps calleux. Ces résultats vont donc dans le sens de plusieurs autres auteurs qui proposent que le faible QI retrouvé chez certains sujets acalleux serait plutôt attribuable à des dommages cérébraux extracalleux ou à une composante familiale (Ettlinger, 1977; Loeser & Alvord, 1968; Temple, Jeeves, & Vilarroya, 1989). Dans la littérature, beaucoup d'incongruités demeurent encore dans les conclusions des différentes études tentant de démontrer un lien clair entre le corps calleux et l'intelligence, ces disparités sont possiblement attribuables aux différentes méthodologies utilisées (Ganjavi et al., 2011).



### **Langage réceptif**

Au niveau du langage réceptif, lorsque l'on compare les sujets agnésiques tant au groupe contrôle apparié pour le QI qu'au groupe de haut fonctionnement intellectuel, on observe un patron tout à fait typique de latéralisation du langage. Ce résultat est en harmonie avec le cas du sujet acalieux testé par Milner à l'aide du TAI et qui avait démontré une claire latéralisation du langage chez ce sujet (cas rapporté dans Gazzaniga, 1970). Des études tant chez l'humain que chez l'animal (Hofer & Frahm, 2006; Pandya & Seltzer, 1986) montrent d'ailleurs que la commissure antérieure qui peut être plus grosse chez les sujets agnésiques (Guenot, 1998), aurait des connections abondantes liées aux régions temporales. Suivant cela, il serait donc possible de penser que ces connections pourraient être impliquées dans l'établissement de la latéralisation du langage réceptif. Quoi qu'il en soit, le cas du sujet agnésique AC1 ayant des bonnes habiletés de langage et qui présente une latéralisation du langage gauche claire, n'a pas de commissure antérieure, ce qui est en défaveur de la possibilité d'un tel réseau. Dans la même perspective que les résultats présentés dans cette thèse, soulevons que des résultats récents s'intéressant aux réseaux cérébraux de repos vont aussi dans la veine de l'intégration fonctionnelle interhémisphérique normale en l'absence de corps calleux (Tyszka, Kennedy, Adolphs, & Paul, 2011).

### **Niveau de performance**

Au niveau de la performance, une hypothèse commune dans la littérature est qu'une plus grande latéralité serait liée à un plus grand développement cérébral et donc à une meilleure performance (Boles, Barth, & Merrill, 2008). Les études s'intéressant au lien entre la latéralité et la performance n'ont pourtant pas toujours trouvé de lien entre ces variables (Birkett, 1977; Bryden & Sprott, 1981; Springer & Searleman, 1978). Les études plus actuelles font d'ailleurs ressortir de manière inconsistantes des liens positif ou négatifs entre performance et latéralité (Boles, Barth, & Merrill, 2008; Chiarello et al., 2009). Ces inconsistances laissent croire à l'effet d'autres facteurs encore mal compris pouvant affecter ces relations. Dans la présente étude, aucune corrélation n'a été retrouvée entre les indices de latéralité mesurés et la performance aux tâches.

## **CONCLUSION**

Avec l'avènement des nouvelles technologies d'imagerie fonctionnelle, la latéralisation de la fonction langagière a largement été étudiée au cours de la dernière décennie. Ces études non-invasives ont montrés une sensibilité et une spécificité prometteuse lorsque comparés aux méthodes traditionnelles plus invasives. Ces nouvelles approches permettent donc d'avoir un accès plus complet du fonctionnement cognitif permettant une mesure individuelle tenant compte de l'ensemble de l'activation cérébrale. Elle permet également d'aborder une panoplie de questions spécifiques en permettant la comparaison du sujet ayant une atteinte neurologique au sujet sain. Un monde stimulant de possibilités s'offre donc au chercheur du domaine.

Nous sommes actuellement au printemps du développement d'études raffinées tenant réellement en compte la variabilité inter-individuelle dans l'étude des réseaux neuronaux intégrés. Avec les nouvelles approches (Ethofer, Van De Ville, Scherer, & Vuilleumier, 2009; Hickok, Okada, & Serenes, 2009; Morgan, Mishra, Newton, Gore, & Ding, 2009; Obleser & Eisner, 2009) permettant maintenant d'analyser le pattern d'activation variant en fonction des stimuli et de la tâche, les chercheurs arriveront non seulement à une compréhension plus approfondie du système de traitement du langage mais également à une application clinique précise et sécuritaire.

## Références

- Aicardi, J. (1992). Abnormalities associated migration disorders. In M. Bax. (Ed.), *Diseases of the nervous system in childhood* (pp. 164-202). Oxford: Mac Keith Press.
- Aalto, S., Naatanen, P., Wallius, E., Metsahonkala, L., Stenman, H., Niem, P. M., et al. (2002). Neuroanatomical substrata of amusement and sadness: a PET activation study using film stimuli. *Neuroreport*, *13*(1), 67-73.
- Abou-Khalil, B. (2007). An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer noninvasive alternatives. *Epilepsia*, *48*(3), 442-455.
- Adcock, J. E., Wise, R. G., Oxbury, J. M., Oxbury, S. M., & Matthews, P. M. (2003). Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, *18*(2), 423-438.
- Aicardi, J. (1987). The future of clinical child neurology. *J Child Neurol*, *2*(2), 152-159.
- Aicardi, J. (1992). Abnormalities associated migration disorders. In C. G. H. O. M. Bax. (Ed.), *Diseases of the nervous system in childhood* (pp. 164-202). London Oxford: Mac Keith Press.
- Akanuma, N., Koutroumanidis, M., Adachi, N., Alarcon, G., & Binnie, C. D. (2003). Presurgical assessment of memory-related brain structures: the Wada test and functional neuroimaging. *Seizure*, *12*(346-358).
- Aldenkamp, A. P., Boon, P. A., Deblaere, K., Achten, E., Backes, W. H., Boon, P., et al. (2003). Usefulness of language and memory testing during intracarotid amobarbital testing: observations from an fMRI study. *Acta Neurol Scand*, *108*(3), 147-152.
- Andelman, F., Kipervasser, S., Neufeld, M., Kramer, U., & Fried, I. (2006). Predictive value of Wada memory scores on postoperative learning and memory abilities in patients with intractable epilepsy. *Journal of neurosurgery*, *104*, 20-26.
- Andermann, E., & Matrakos, J. D. (1972). Proceedings: A multifactorial analysis of focal and generalized cortico-reticular (centrencephalic) epilepsy. *Epilepsia*, *13*(2), 348-349.
- Arnold, S., Schlaug, G., Niemann, H., Ebner, A., Luders, H., Witte, O. W., et al. (1996). Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy. *Neurology*, *46*, 1422-1430.
- Artiges, E., Martinot, J. L., Verdys, M., Attar-Levy, D., Mazoyer, B., Tzourio, N., et al. (2000). Altered hemispheric functional dominance during word generation in negative schizophrenia. *Schizophr Bull*, *26*(3), 709-721.
- Atlas, S. W., Zimmerman, R. A., Bilaniuk, L. T., Rorke, L., Hackney, D. B., Goldberg, H. I., et al. (1986). Corpus callosum and limbic system: neuroanatomic MR evaluation of developmental anomalies. *Radiology*, *160*(2), 355-362.
- Badaruddin, D. H., Andrews, G. L., Bolte, S., Schilmoeller, K. J., Schilmoeller, G., Paul, L. K., et al. (2007). Social and behavioral

- problems of children with agenesis of the corpus callosum. *Child Psychiatry Hum Dev*, 38(4), 287-302.
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(6), 896-900.
- Bamforth, F., Bamforth, S., Poskitt, K., Applegarth, D., & Hall, J. (1988). Abnormalities of corpus callosum in patients with inherited metabolic diseases. *Lancet*, 2(8608), 451.
- Banich, M. T., & Brown, W. S. (2000). A life-span perspective on interaction between the cerebral hemispheres. *Dev Neuropsychol*, 18(1), 1-10.
- Barkovich, A. J., & Norman, D. (1988). Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. *AJR Am J Roentgenol*, 151(1), 171-179.
- Barr, W. B. (1997). Examining the right temporal lobe's role in nonverbal memory. *Brain & Cognition*, 35, 26-41.
- Belin, C., Jullien, S., Perrier, D., & Larmande, P. (1990). [Tachistoscopy: an experimental method for studying cerebral hemispheric specialization]. *J Fr Ophtalmol*, 13(5), 293-297.
- Ben Shalom, D., & Poeppel, D. (2008). Functional Anatomic Models of Language: Assembling the Pieces. *The Neuroscientist*, 14(1), 119-127.
- Benbadis, S. R., Binder, J. R., Swanson, S. J., Fischer, M., Hammeke, T. A., Morris, G. L., et al. (1998). Is speech arrest during wada testing a valid method for determining hemispheric representation of language? *Brain Lang*, 65(3), 441-446.
- Benke, T., Koylu, B., Visani, P., Karner, E., Brenneis, C., Bartha, L., et al. (2006). Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia*, 47(8), 1308-1319.
- Benson, R. R., FitzGerald, D. B., LeSueur, L. L., Kennedy, D. N., Kwong, K. K., Buchbinder, B. R., et al. (1999). Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology*, 52(4), 798-809.
- Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Curra, A., Gilio, F., et al. (1998). Facilitation of motor evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Experimental Brain Research*, 122, 79-84.
- Berl, M. M., Balsamo, L. M., Xu, B., Moore, E. N., Weinstein, S. L., Conry, J. A., et al. (2005). Seizure focus affects regional language networks assessed by fMRI. *Neurology*, 65(10), 1604-1611.
- Beversdorf, D., Metzger, S., Nelson, D., Alonso, R., & Kight, J. (1995). Single-word auditory stimulation and regional cerebral blood flow as studied by SPECT. *Psychiatry Res*, 61(3), 181-189.
- Binder, J. (1997a). Functional magnetic resonance imaging. Language mapping. *Neurosurg Clin N Am*, 8(3), 383-392.

- Binder, J. R. (1997b). Neuroanatomy of language processing studied with functional MRI. *Clin Neurosci*, 4(2), 87-94.
- Binder, J. R. (2010). Preoperative Prediction of Verbal Episodic Memory Outcome Using fMRI. *Neurosurgery clinics of North America*, 22(2), 219-232.
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Cox, R. W., Rao, S. M., & Prieto, T. (1997). Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 17(1), 353-362.
- Binder, J. R., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Morris, G. L., Mueller, W. M., Fischer, M., et al. (1996). Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology*, 46(4), 978-984.
- Binder, J. R., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., & Sabsevitz, D. S. (2008). A comparison of five fMRI protocols for mapping speech comprehension systems. *Epilepsia*, 49(12), 1980-1997.
- Binner, R. A., Jr., Ginsberg, B., Bloch, E. C., & Mason, D. G. (1992). Anesthetic management of a pediatric Wada test. *Anesth Analg*, 74(4), 621-622.
- Birkett, P. (1977). Measures of laterality and theories of hemispheric processes. *Neuropsychologia*, 15(4-5), 693-696.
- Black, P. M., Black, S. E., & Droge, J. A. (1986). Three models of human language. *Neurosurgery*, 19(2), 308-315.
- Blume, W. T., Luders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., & Engel, J., Jr. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42(9), 1212-1218.
- Blumstein, S., Goodglass, H., & Tartter, V. (1975). The reliability of ear advantage in dichotic listening. *Brain Lang*, 2(2), 226-236.
- Boles, D. B., Barth, J. M., & Merrill, E. C. (2008). Asymmetry and performance: toward a neurodevelopmental theory. *Brain Cogn*, 66(2), 124-139.
- Bonelli, S. B., Powell, R. H., Yogarajah, M., Samson, R. S., Symms, M. R., Thompson, P. J., et al. (2010). Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain*, 133(Pt 4), 1186-1199.
- Bookheimer, S. Y., Zeffiro, T. A., Blaxton, T., Malow, B. A., Gaillard, W. D., Sato, S., et al. (1997). A direct comparison of PET activation and electrocortical stimulation mapping for language localization. *Neurology*, 48(4), 1056-1065.
- Booth, J. R., Macwhinney, B., Thulborn, K. R., Sacco, K., Voyvodic, J., & Feldman, H. M. (1999). Functional organization of activation patterns in children: Whole brain fMRI imaging during three different cognitive tasks. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 23(4), 669-682.
- Borbely, K., Gjedde, A., Nyary, I., Czirjak, S., Donauer, N., & Buck, A. (2003). Speech activation of language dominant hemisphere: a

- single-photon emission computed tomography study. *Neuroimage*, 20(2), 987-994.
- Brannen, J. H., Badie, B., Moritz, C. H., Quigley, M., Meyerand, M. E., & Haughton, V. M. (2001). Reliability of functional MR imaging with word-generation tasks for mapping Broca's area. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(9), 1711-1718.
- Brazdil, M., Chlebus, P., Mikl, M., Pazourkova, M., Krupa, P., & Rektor, I. (2005). Reorganization of language-related neuronal networks in patients with left temporal lobe epilepsy - an fMRI study. *Eur J Neurol*, 12(4), 268-275.
- Breier, J. I., Simos, P. G., Wheless, J. W., Constantinou, J. E., Baumgartner, J. E., Venkataraman, V., et al. (2001). Language dominance in children as determined by magnetic source imaging and the intracarotid amobarbital procedure: a comparison. *Journal of Child Neurology*, 16(2), 124-130.
- Breier, J. I., Simos, P. G., Zouridakis, G., Wheless, J. W., Willmore, L. J., Constantinou, J. E., et al. (1999). Language dominance determined by magnetic source imaging: a comparison with the Wada procedure. *Neurology*, 53(5), 938-945.
- Briellmann, R. S., Labate, A., Harvey, A. S., Saling, M. M., Sveller, C., Lillywhite, L., et al. (2006). Is language lateralization in temporal lobe epilepsy patients related to the nature of the epileptogenic lesion? *Epilepsia*, 47(5), 916-920.
- Brown, L. N., & Sainsbury, R. S. (2000). Hemispheric equivalence and age-related differences in judgments of simultaneity to somatosensory stimuli. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22(5), 587-598.
- Bryden, M. P. (1982). *Laterality : functional asymmetry in the intact brain*. New York ; Toronto: Academic Press.
- Bryden, M. P., & Sprott, D. A. (1981). Statistical determination of degree of laterality. *Neuropsychologia*, 19(4), 571-581.
- Bryden, M. P., & Zurif, E. B. (1970). Dichotic listening performance in a case of agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia*, 8(3), 371-377.
- Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., et al. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci*, 17(1), 391-400.
- Castillo, E. M., Simos, P. G., Wheless, J. W., Baumgartner, J. E., Breier, J. I., Billingsley, R. L., et al. (2004). Integrating sensory and motor mapping in a comprehensive MEG protocol: Clinical validity and replicability. *NeuroImage*, 21, 973-983.
- Catani, M., Jones, D. K., & ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol*, 57(1), 8-16.
- Channon, S., Schugens, M. M., Daum, I., & Polkey, C. E. (1990). Lateralisation of language functioning by the Wada procedure and



- divided visual field presentation of a verbal task. *Cortex*, 26(1), 147-151.
- Chee, M. W. L., Caplan, D., Soon, C. S., Sriram, N., Tan, E. W. L., Thiel, T., et al. (1999). Processing of Visually Presented Sentences in Mandarin and English Studied with fMRI. *Neuron*, 23(1), 127-137.
- Chiaravalloti, N., & Glosser, G. (2001). Material-specific memory changes after anterior temporal lobectomy as predicted by the intracarotid amobarbital test. *Epilepsia*, 2001(42), 902-911.
- Chiarello, C. (1980). A house divided? Cognitive functioning with callosal agenesis. *Brain Lang*, 11(1), 128-158.
- Chiarello, C., Welcome, S. E., Halderman, L. K., Towler, S., Julagay, J., Otto, R., et al. (2009). A large-scale investigation of lateralization in cortical anatomy and word reading: are there sex differences? *Neuropsychology*, 23(2), 210-222.
- Chiron, C. (2004). [Functional neuroimaging in children]. *Rev Neurol (Paris)*, 160 Spec No 1, 5S131-137.
- Chlebus, P., Mikl, M., Brazdil, M., Pazourkova, M., Krupa, P., & Rektor, I. (2007). fMRI evaluation of hemispheric language dominance using various methods of laterality index calculation. *Exp Brain Res*, 179(3), 365-374.
- Chomsky, N. (1980). *Rules and representations*. New York: Columbia University Press.
- Chow, C. W., Anderson, R. M., & Kenny, G. C. (1987). Neuropathology in cerebral lactic acidosis. *Acta Neuropathol*, 74(4), 393-396.
- Cook, N. D., Brugger, P., Regard, M., & Landis, T. (1990). On the role of the corpus callosum in cerebral laterality: a comment on Lassonde, Bryden, and Demers. *Brain Lang*, 39(3), 471-474; discussion 475-481.
- Corbalis, M. C., & Morgan, M. J. (1978). On the biological basis of human laterality. Evidence for a maturational left-right gradient. *Behavioral and Brain Sciences*, 1, 261-269.
- Costafreda, S. G., Fu, C. H. Y., Lee, L., Everitt, B., Brammer, M. J., & David, A. S. (2006). A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: Role of the left inferior frontal gyrus. *Human Brain Mapping*, 27(10), 799-810.
- Csaba, J. (2003). Positron emission tomography in pre-surgical localization of epileptic foci. *Ideggyogy Sz.*, 56(7-8), 249-254.
- Damasio, A. R., & Damasio, H. (1992). Brain and language. *Sci Am*, 267(3), 88-95.
- Damasio, A. R., & Geschwind, N. (1984). The neural basis of language. *Annu Rev Neurosci*, 7, 127-147.
- David, A. S., Wacharasindhu, A., & Lishman, W. A. (1993). Severe psychiatric disturbance and abnormalities of the corpus callosum: review and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56(1), 85-93.



- Davidson, H. D., Abraham, R., & Steiner, R. E. (1985). Agenesis of the corpus callosum: magnetic resonance imaging. *Radiology*, *155*(2), 371-373.
- de Guibert, C., Maumet, C., Ferré, J.-C., Jannin, P., Biraben, A., Allaire, C., et al. (2010). fMRI language mapping in children: A panel of language tasks using visual and auditory stimulation without reading or metalinguistic requirements. *NeuroImage*, *51*(2), 897-909.
- de Leon, G. A., de Leon, G., Grover, W. D., Zaeri, N., & Alburger, P. D. (1987). Agenesis of the corpus callosum and limbic malformation in Apert syndrome (type I acrocephalosyndactyly). *Arch Neurol*, *44*(9), 979-982.
- Deblaere, K., Backes, W., Hofman, P., Vandemeale, P., Boon, P., Vonck, K., et al. (2002). Developing a comprehensive presurgical functional MRI protocol for patients with intractable temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Neuroradiology*, *44*, 667-673.
- Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, & L., H.-P. (2002). Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*, *298*(5600), 2013-2015.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., & Hertz-Pannier, L. (2002). Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*, *298*(5600), 2013-2015.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. (2001). *Delis Kaplan executive function system*. San Antonio, Tx: The Psychological Corporation.
- Demonet, J. F., Thierry, G., & Cardebat, D. (2005). Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev*, *85*(1), 49-95.
- Denis, M. (1981). Language in a congenitally acallosal brain. *Brain and Language*, *12*, 33-53.
- Dennis, M. (1977). Cerebral dominance in three forms of early brain disorder. In M. E. Blae, I. Rapin & M. Kinsbourne (Eds.), *Topics in Child neurology* (pp. 189-212). New-York: Spectrum.
- Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Lohmann, H., Fleischer, H., Heindel, W., et al. (2000). Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *J Cereb Blood Flow Metab*, *20*(2), 263-268.
- Desmond, J. E., Sum, J. M., Wagner, A. D., Demb, J. B., Shear, P. K., Glover, G. H., et al. (1995). Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain*, *118* ( Pt 6), 1411-1419.
- Desmond, J. E., Sum, J. M., Wagner, A. D., Demb, J. B., Shear, P. K., Glover, G. H., et al. (1998). Functional MRI measurement of language lateralization in Wada tested patients. *Brain*, *118*, 1411-1419.
- Dinner, D. S., Luders, H., & Morris, H. H. (1987). Validity of intracarotid amobarbital (Wada test) for evaluation of memory function. *Neurology, Suppl 1*, 142.

- Dodrill, C. B. (2001). Overview: presurgical neuropsychological evaluation. In H. O. Luders & Y. G. Comair (Eds.), *Epilepsy Surgery*. (2nd ed., pp. 475-480). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Doty, R. W., Negrao, N., & Yamaga, K. (1973). The unilateral engram. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 33(4), 711-728.
- Duncan, J. (1997a). Imaging and epilepsy. *Brain*, 120, 339-377.
- Duncan, J. S. (1997b). Imaging and epilepsy. *Brain*(120), 339-377.
- Dym, R. J., Burns, J., Freeman, K., & Lipton, M. L. (2011). Is Functional MR Imaging Assessment of Hemispheric Language Dominance as Good as the Wada Test?: A Meta-Analysis. *Radiology*, 261(2), 446-455.
- Earnest, M. P., Thomas, G. E., Eden, R. A., & Hossack, K. F. (1992). The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical, and postmortem features. *Epilepsia*, 33(2), 310-316.
- Eimas, P. D., Siqueland, E. R., Jusczyk, P., & Vigorito, J. (1971). Speech perception in infants. *Science*, 171(968), 303-306.
- Engel, J. (1997). *Surgical treatment of the epilepsies*. New-York: Raven Press.
- Engel, J., Jr. (1996). Surgery for seizures. *N Engl J Med*, 334(10), 647-652.
- Engel, J., Jr. (2006). ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*, 70 Suppl 1, S5-10.
- Engel, J. J., Rausch, R., Lieb, J. P., Khul, D. E., & Crandall, P. H. (1981). Correlation of criteria used for localizing epileptic foci in patients considered for surgical therapy in epilepsy. *Annals of Neurology*, 9, 215-224.
- Entus, A. K. (1977). Hemispheric asymmetry in processing of dichotically presented speech and nonspeech stimuli by infants. In F. A. Gruber & S. J. Segalowitz (Eds.), *Language development and neurological theory* (pp. 63-73). New York: Academic Press.
- Epstein, C. M., Woodard, J. L., Stringer, A. Y., Bakay, R. A. E., Henry, T. R., Pennell, P. B., et al. (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation does not replicate the Wada test. *Neurology*, 55, 1025-1027.
- Ethofer, T., Van De Ville, D., Scherer, K., & Vuilleumier, P. (2009). Decoding of Emotional Information in Voice-Sensitive Cortices. *Current Biology*, 19(12), 1028-1033.
- Ettlinger, G. (1977). Agenesis of the corpus callosum. In P. J. Vinken & G. H. Bruyn (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 30, pp. 285-297).
- Ettlinger, G., Blakemore, C. B., Milner, A. D., & Wilson, J. (1972). Agenesis of the corpus callosum: a behavioural investigation. *Brain*, 95(2), 327-346.
- Ettlinger, G., Blakemore, C. B., Milner, A. D., & Wilson, J. (1974). Agenesis of the corpus callosum: a further behavioural investigation. *Brain*, 97(2), 225-234.
- Fernandes, M. A., & Smith, M. L. (2000). Comparing the Fused Dichotic Words Test and the Intracarotid Amobarbital Procedure in children with epilepsy. *Neuropsychologia*, 38(9), 1216-1228.

- Fernandes, M. A., Smith, M. L., Logan, W., Crawley, A., & McAndrews, M. P. (2006). Comparing language lateralization determined by dichotic listening and fMRI activation in frontal and temporal lobes in children with epilepsy. *Brain Lang*, *96*(1), 106-114.
- Fernandez, G., de Greiff, A., von Oertzen, J., Reuber, M., Lun, S., Klaver, P., et al. (2001). Language Mapping in Less Than 15 Minutes: Real-Time Functional MRI during Routine Clinical Investigation. *NeuroImage*, *14*(3), 585-594.
- Fisher, A. E., Furlong, P. L., Seri, S., Adjajian, P., Witton, C., Baldeweg, T., et al. (2008). Interhemispheric differences of spectral power in expressive language: A MEG study with clinical applications. *International Journal of Psychophysiology*, *68*(2), 111-122.
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., Grasby, P. M., Shallice, T., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1995). Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory. An in vivo study in humans. *Brain*, *118* ( Pt 2), 401-416.
- Fried, I. (1993). Anatomic temporal lobe resections for temporal lobe epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* *4*, 233-242.
- Friederici, A. D. (2002a). Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends Cogn Sci*, *6*(2), 78-84.
- Friederici, A. D. (2002b). Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(2), 78-84.
- Gaillard, W. D., Balsamo, L., Xu, B., McKinney, C., Papero, P. H., Weinstein, S., et al. (2004). fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology*, *63*(8), 1403-1408.
- Gaillard, W. D., Bookheimer, S. Y., Hertz-Pannier, L., & Blaxton, T. A. (1997). The Noninvasive Identification of Language Function. Neuroimaging and Rapid Transcranial Magnetic Stimulation. *Neurosurgery Clinics of North America*, *8*(3), 321-335.
- Galaburda, A. M. (1995). Anatomic basis of cerebral dominance. In R. J. Davidson & K. Hugdahl (Eds.), *Brain asymmetry* (pp. 51-74). Cambridge: MIT Press.
- Gallagher, A., Theriault, M., Maclin, E., Low, K., Gratton, G., Fabiani, M., et al. (2007). Near-infrared spectroscopy as an alternative to the Wada test for language mapping in children, adults and special populations. *Epileptic Disord*, *9*(3), 241-255.
- Ganjavi, H., Lewis, J. D., Bellec, P., MacDonald, P. A., Waber, D. P., Evans, A. C., et al. (2011). Negative associations between corpus callosum midsagittal area and IQ in a representative sample of healthy children and adolescents. *PLoS One*, *6*(5), e19698.
- Gartus, A., Foki, T., Geissler, A., & Beisteiner, R. (2009). Improvement of clinical language localization with an overt semantic and syntactic language functional MR imaging paradigm. *AJNR Am J Neuroradiol*, *30*(10), 1977-1985.
- Gates, J., & Dunn, M. (1999). Presurgical assessment and surgical treatment for epilepsy. *Acta Neurologica Belgica* *4*, 281-294.

- Gazzaniga, M. S. (1970). *The bisected brain*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Gazzaniga, M. S., Bogen, J. E., & Sperry, R. W. (1962). Some functional effects of sectioning the cerebral commissures in man. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *48*, 1765-1769.
- Geake, J. G., & Hansen, P. C. (2005). Neural correlates of intelligence as revealed by fMRI of fluid analogies. *Neuroimage*, *26*(2), 555-564.
- Geffen, G. (1980). Phonological fusion after partial section of the corpus callosum. *Neuropsychologia*, *18*(6), 613-620.
- Geffen, G. M., Forrester, G. M., Jones, D. L., & Simpson, D. A. (1994). Auditory Verbal Learning and memory in cases of callosal agenesis. In M. Lassonde & M. A. Jeeves (Eds.), *Callosal agenesis : a natural split brain?* (pp. vi, 308 p.). New York: Plenum Press.
- Geoffroy, G. (1994). Other syndromes frequently associated with callosal agenesis. . In M. Lassonde & M. A. Jeeves (Eds.), *Callosal agenesis : a natural split brain?* (pp. vi, 308 p.). New York: Plenum Press.
- Geschwind, N. (1983). [Biological foundations of hemispheric specialization]. *Rev Neurol (Paris)*, *139*(1), 11-14.
- Geschwind, N., & Galaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol*, *42*(5), 428-459.
- Geschwind, N., & Levitsky, W. (1968). Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science*, *161*(837), 186-187.
- Gonzalez, L. M., Anderson, V. A., Wood, S. J., Mitchell, L. A., & Harvey, A. S. (2007). The localization and lateralization of memory deficits in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *48*(1), 124-132.
- Gott, P. S., & Saul, R. E. (1978). Agenesis of the corpus callosum: limits of functional compensation. *Neurology*, *28*(12), 1272-1279.
- Griffith, H. R., Perlman, S. B., Woodard, A. R., Rutecki, P. A., Jones, J. C., Ramirez, L. F., et al. (2000). Preoperative FDG-PET temporal lobe hypometabolism and verbal memory after temporal lobectomy. *Neurology*, *54*(5), 1161-1165.
- Griffith, H. R., Pyzalski, R. W., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2004). Memory relationships between MRI volumes and resting PET metabolism of medial temporal lobe structures. *Epilepsy & Behavior*, *5*, 669-676.
- Grote, C. L., & Meador, K. (2005). Has amobarbital expired? Considering the future of the Wada. *Neurology*, *65*(11), 1692-1693.
- Guenot, M. (1998). [Interhemispheric transfer and agenesis of the corpus callosum. Capacities and limitations of the anterior commissure]. *Neurochirurgie*, *44*(1 Suppl), 113-115.
- Han, J. S., Benson, J. E., Kaufman, B., Rekate, H. L., Alfydi, R. J., Huss, R. G., et al. (1985). MR imaging of pediatric cerebral abnormalities. *J Comput Assist Tomogr*, *9*(1), 103-114.
- Harner, R. N. (1977). Agenesis of the corpus callosum and associated defects. In E. S. Goldensohn & S. H. Appel (Eds.), *Scientific*

- approaches to clinical neurology* (pp. 616-627). Philadelphia: Lea & Febiger.
- Hécaen, H., De Agostini, M., & Monzo-Montes, A. (1981). Cerebral organization in left-handers. *Brain and Language*, *12*, 261-284.
- Hécaen, H., & Sauguet, J. (1971). Cerebral dominance in left-handed subjects. *Cortex*, *7*, 19-48.
- Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (1997). Patterns of Language Dominance in Focal Left and Right Hemisphere Epilepsies: Relation to MRI Findings, EEG, Sex, and Age at Onset of Epilepsy. *Brain and Cognition* *33*, 135-150.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., & Elger, C. E. (1999). Sex differences in material-specific cognitive functions related to language dominance: an intracarotid amobarbital study in left temporal lobe epilepsy. *Laterality*, *4*(1), 51-63.
- Hermann, B. P., Wyler, A. R., Richey, E. T., & Rea, J. M. (1987). Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia*, *28*, 547-554.
- Hernanz-Schulman, M., Dohan, F. C., Jr., Jones, T., Cayea, P., Wallman, J., & Teele, R. L. (1985). Sonographic appearance of callosal agenesis: correlation with radiologic and pathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, *6*(3), 361-368.
- Hertz-Pannier, L., Gaillard, W. D., Mott, S. H., Cuenod, C. A., Bookheimer, S. Y., Weinstein, S., et al. (1997). Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology*, *48*(4), 1003-1012.
- Hickok, G., Okada, K., & Serenes, J. T. (2009). Area Spt in the Human Planum Temporale Supports Sensory-Motor Integration for Speech Processing. *Journal of Neurophysiology.*, *101*, 2725-2732.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, *92*(1-2), 67-99.
- Hietala, S. O., Silfvenius, A., J., Olivecrona, M., & Jonsson, L. (1990). Brain perfusion with intracarotid injection of 99mTc-HM-PAO in partial epilepsy during amobarbital testing. *Nuclear Medicine* *16*, 683-687.
- Hilpert, P. L., & Kurtz, A. B. (1990). The role of transvaginal ultrasound in the second and third trimesters. *Semin Ultrasound CT MR*, *11*(1), 59-70.
- Hinke, R. M., Hu, X., Stillman, A. E., Kim, S. G., Merkle, H., Salmi, R., et al. (1993). Functional magnetic resonance imaging of Broca's area during internal speech. *Neuroreport*, *4*(6), 675-678.
- Hofer, S., & Frahm, J. (2006). Topography of the human corpus callosum revisited—Comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, *32*(3), 989-994.
- Holliday, S., & Brey, R. (2003). Patient Page. Memory problems after epilepsy surgery. *Neurology*, *60*, E3-E5.



- Hong, S. B., Roh, S. Y., Kim, S. E., & Seo, D. W. (2000). Correlation of temporal lobe glucose metabolism with the Wada memory test. *Epilepsia*, *41*(12), 1554-1559.
- Horwitz, B., & Braun, A. R. (2004). Brain network interactions in auditory, visual and linguistic processing. *Brain and Language*, *89*(2), 377-384.
- Hugdahl, K., Carlsson, G., Uvebrant, P., & Lundervold, A. J. (1997). Dichotic-listening performance and intracarotid injections of amobarbital in children and adolescents. Preoperative and postoperative comparisons. *Arch Neurol*, *54*(12), 1494-1500.
- Hugdahl, K. (2003). Dichotic listening in the study of auditory laterality. In K. Hugdahl & R. J. Davidson (Eds.), *The asymmetrical brain* (pp. 441-475). Cambridge, MA: MIT Press.
- Hund-Georgiadis, M., Lex, U., Friederici, A. D., & von Cramon, D. Y. (2002). Non-invasive regime for language lateralization in right- and left-handers by means of functional MRI and dichotic listening. *Exp Brain Res*, *145*(2), 166-176.
- Hunter, K. E., Blaxton, T. A., Bookheimer, S. Y., Figlozzi, C., Gaillard, W. D., Grandin, C., et al. (1999). (15)O water positron emission tomography in language localization: a study comparing positron emission tomography visual and computerized region of interest analysis with the Wada test. *Ann Neurol*, *45*(5), 662-665.
- Imamura, T., Yamadori, A., Shiga, Y., Sahara, M., & Abiko, H. (1994). Is disturbed transfer of learning in callosal agenesis due to a disconnection syndrome? *Behavioral Neurology*, *7*, 43-48.
- Indefrey, P., & Levelt, W. J. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*, *92*(1-2), 101-144.
- Jallon, P. (2001). *Épidémiologie descriptive, facteurs de risque et prévention des épilepsies*. (Vol. 17-045-A-35). Paris.
- Jallon, P., Goumaz, M., Haenggeli, C., & Morabia, A. (1997). Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia*, *38*(5), 547-552.
- Jallon, P., Hauser, A. W., Dulac, O., & Berg, A. (2003). Prognosis of epilepsies and epileptic syndromes. *John Libbey Eurotext*.
- Jäncke, L., Wunderlich, G., Schlaug, G., & Steinmetz, H. (1997). A case of callosal agenesis with strong anatomical and functional asymmetries. *Neuropsychologia*, *35*(10), 1389-1394.
- Janssen, A., & Pauls, T. (2003). How do bootstrap and permutation test work? *The annals of Statistics*, *31*, 768-806.
- Janszky, J., Mertens, M., Janszky, I., Ebner, A., & Woermann, F. G. (2006). Left-sided interictal epileptic activity induces shift of language lateralization in temporal lobe epilepsy: an fMRI study. *Epilepsia*, *47*(5), 921-927.
- Jeeves, M. A. (1979). Some limits to interhemispheric interaction in case of agenesis and partial commissurotomy. In I. S. Russel, v. H. M.W. & G. Berlucchi (Eds.), *Structure and function of cerebral commissures* (pp. 449-474). London: MacMillan.

- Jeffery, P. J., Monsein, L. H., Szabo, Z., Hart, J., Fisher, R. S., Lesser, R. P., et al. (1991). Mapping the distribution of amobarbital sodium in the intracarotid Wada test by use of Tc-99m HMPAO with SPECT. *Radiology*, *178*(3), 847-850.
- Jennum, P., Friberg, L., Fuglsang-Frederiksen, A., & Dam, M. (1994). Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *44*, 269-273.
- Jeret, J. S., Serur, D., Wisniewski, K., & Fisch, C. (1985). Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosci*, *12*(2), 101-103.
- Jokeit, H., Seitz, R. J., Markowitsch, H. J., Neumann, N., Witte, O. W., & Ebner, A. (1997). Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*, *120*, 2283-2294.
- Jones-Gotman, M., Barr, W., & Dodrill, C. (1993). Controversies concerning the use of intraarterial amobarbital procedures. In J. Engel (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies*. (pp. 445-449). New-York: Raven Press.
- Jones, K. L., Smith, D. W., Ulleland, C. N., & Streissguth, P. (1973). Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*, *1*(7815), 1267-1271.
- Josse, G., Hervé, P.-Y., Crivello, F., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Hemispheric specialization for language: Brain volume matters. *Brain Research*, *1068*(1), 184-193.
- Kakigi, R., Hoshiyama, M., Shimojo, M., Naka, D., Yamasaki, H., Watanabe, S., et al. (2000). The somatosensory evoked magnetic fields. *Progress in Neurobiology*, *61*, 495-523.
- Kamada, K., Sawamura, Y., Takeuchi, F., Kuriki, S., Kawai, K., Morita, A., et al. (2007). Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Neurosurgery*, *60*(2), 296-305; discussion 305-296.
- Kapur, S., Craik, F. I., Tulving, E., Wilson, A. A., Houle, S., & Brown, G. M. (1994). Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: levels of processing effect. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(6), 2008-2011.
- Kennan, R. P., Kim, D., Maki, A., Koizumi, H., & Constable, R. T. (2002). Non-Invasive assessment of Language Lateralization by Transcranial Near Infrared Optical Topography and Functional MRI. *Human Brain Mapping*(16), 183-189.
- Kessler, J., Huber, M., Pawlik, G., Heiss, W. D., & Markowitsch, H. J. (1991). Complex sensory cross integration deficits in a case of corpus callosum agenesis with bilateral language representation: positron-emission-tomography and neuropsychological findings. *Int J Neurosci*, *58*(3-4), 275-282.

- Kim, H., Yi, S., Son, E. I., & Kim, J. (2003). Material-specific memory in temporal lobe epilepsy: effects of seizure laterality and language dominance. *Neuropsychology*, *17*(1), 59-68.
- Kimura, D. (1963). Speech Lateralization in Young Children as Determined by an Auditory Test. *J Comp Physiol Psychol*, *56*, 899-902.
- Kimura, D. (1967). Functional asymmetry of the brain in dichotic listening. *Can J Psychol*, *15*, 156-165.
- Knake, S., Haag, A., Hamer, H. M., Dittmer, C., Bien, S., Oertel, W. H., et al. (2003). Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage*, *19*(3), 1228-1232.
- Knecht, S., Deppe, M., Drager, B., Bobe, L., Lohmann, H., Ringelstein, E., et al. (2000). Language lateralization in healthy right-handers. *Brain*, *123* ( Pt 1), 74-81.
- Knecht, S., Deppe, M., Ebner, A., Henningsen, H., Huber, T., Jokeit, H., et al. (1998a). Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke*, *29*(1), 82-86.
- Knecht, S., Deppe, M., Ringelstein, E. B., Wirtz, M., Lohmann, H., Drager, B., et al. (1998b). Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. *Stroke*, *29*(6), 1155-1159.
- Knecht, S., Henningsen, H., Deppe, M., Huber, T., Ebner, A., & Ringelstein, E. B. (1996). Successive activation of both cerebral hemispheres during cued word generation. *Neuroreport*, *7*(3), 820-824.
- Kneebone, A. C., Chelune, G. J., Dinner, D. S., Naugle, R. I., & Awad, I. A. (1995). Intracarotid amobarbital procedure as a predictor of material-specific memory change after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, *46*, 97-103.
- Komaba, Y., Senda, M., Ohyama, M., Mori, T., Ishii, K., Mishina, M., et al. (1998). Bilateral representation of language function. Agenesis of corpus callosum by Wada and PET activation. *J Neuroimaging*, *8*(4), 246-249.
- Kurthen, M. (1992). The intra-carotid amobarbital test--indications--procedure--results. *Nervenartz*, *63*(12), 713-724.
- Kurthen, M., Solymosi, L., & Linke, D. (1993). [The intracarotid amobarbital test. Neuroradiologic and neuropsychologic aspects]. *Radiologe*, *33*(4), 204-212.
- Lassonde, M., Bryden, M. P., & Demers, P. (1990). The corpus callosum and cerebral speech lateralization. *Brain Lang*, *38*(2), 195-206.
- Lassonde, M., Sauerwein, H., McCabe, N., Laurencelle, L., & Geoffroy, G. (1988). Extent and limits of cerebral adjustment to early section or congenital absence of the corpus callosum. *Behav Brain Res*, *30*(2), 165-181.
- Lassonde, M. C., Lortie, J., Pitto, M., & Geoffroy, G. (1981). Hemispheric asymmetry in callosal agenesis as revealed by dichotic listening performance. *Neuropsychologia*, *19*(3), 455-458.



- Lebel, C., & Beaulieu, C. (2009). Lateralization of the arcuate fasciculus from childhood to adulthood and its relation to cognitive abilities in children. *Hum Brain Mapp*, *30*(11), 3563-3573.
- Lee, D., Sawrie, S. M., Simos, P. G., Killen, J., & Knowlton, R. C. (2006). Reliability of language mapping with magnetic source imaging in epilepsy surgery candidates. *Epilepsy & Behavior*, *8*, 742-749.
- Lee, G. P., Westerveld, M., Blackburn, L. B., Park, Y. D., & Loring, D. W. (2005). Prediction of verbal memory decline after epilepsy surgery in children: effectiveness of Wada memory asymmetries. *Epilepsia*, *46*, 97-103.
- Lee, I., Jerman, T. S., & Kesner, R. P. (2005). Disruption of delayed memory for a sequence of spatial locations following CA1- or CA3-lesions of the dorsal hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory*, *84*, 138-147.
- Lee, K. H., Choi, Y. Y., Gray, J. R., Cho, S. H., Chae, J.-H., Lee, S., et al. (2006). Neural correlates of superior intelligence: Stronger recruitment of posterior parietal cortex. *NeuroImage*, *29*(2), 578-586.
- Lessard, N., Lepore, F., Poirier, P., Villemagne, J., & Lassonde, M. (1999). Localization of moving sounds by hemispherectomized subjects. *Behav Brain Res*, *104*(1-2), 37-49.
- Lessard, N., Lepore, F., Villemagne, J., & Lassonde, M. (2002). Sound localization in callosal agenesis and early callosotomy subjects: brain reorganization and/or compensatory strategies. *Brain*, *125*(Pt 5), 1039-1053.
- Liederman, J., Merola, J., & Martinez, S. (1985). Interhemispheric collaboration in response to simultaneous bilateral input. *Neuropsychologia*, *23*(5), 673-683.
- Liegeois, F., Connelly, A., Cross, J. H., Boyd, S. G., Gadian, D. G., Vargha-Khadem, F., et al. (2004). Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain*, *127*(Pt 6), 1229-1236.
- Lineweaver, T. T., Morris, H. H., Naugle, R. I., Najm, I. M., Diehl, B., & Bingaman, W. (2006). Evaluating the contributions of state-of-the-art assessment techniques to predicting memory outcome after unilateral anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, *47*(11), 1895-1903.
- Loddenkemper, T., Morris, H. H., 3rd, & Perl, J., 2nd. (2002). Carotid artery dissection after the intracarotid amobarbital test. *Neurology*, *59*(11), 1797-1798.
- Loeser, J. D., & Alvord, E. C. (1968). Agenesis of the corpus callosum. *Brain*(91), 553-570.
- Lohmann, H., Drager, B., Muller-Ehrenberg, S., Deppe, M., & Knecht, S. (2005). Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. *Neuroimage*, *24*(3), 780-790.
- Loring, D. W., Lee, G. P., Meador, K. J., Flanigin, H. F., Smith, J. R., Figueroa, R. E., et al. (1990a). The intracarotid amobarbital

- procedure as a predictor of memory failure following unilateral temporal lobectomy. *Neurology*, 40, 605-610.
- Loring, D. W., Meador, K., Lee, G. P., King, D. W., Nichols, M. E., Park, Y. D., et al. (1995). Wada memory asymmetries predict verbal memory decline after anterior temporal lobectomy. *Neurology*, 45, 1329-1333.
- Loring, D. W., & Meador, K. J. (2000). Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery. *Saudi Medical Journal* 21(7), 609-616.
- Loring, D. W., Meador, K. J., & Lee, G. P. (1992). Criteria and validity issues in Wada assessment. In I. Bennett (Ed.), *The neuropsychology of epilepsy* (pp. 233-245). New York: Plenum Press.
- Loring, D. W., Meador, K. J., Lee, G. P., Murro, A. M., Smith, J. R., Flanigin, H. F., et al. (1990b). Cerebral language lateralization: evidence from intracarotid amobarbital testing. *Neuropsychologia*, 28(8), 831-838.
- Maestú, F., Ortiz, T., Fernandez, A., Amo, C., Martin, P., Fernández, S., et al. (2002). Spanish language mapping using MEG : a validation study. *NeuroImage*, 17, 1579-1586.
- Maldjian, J. A., Schulder, M., Liu, W. C., Mun, I. K., Hirschorn, D., Murthy, R., et al. (1997). Intraoperative functional MRI using a real-time neurosurgical navigation system. *J Comput Assist Tomogr*, 21(6), 910-912.
- Marshall, J. C., & Fink, G. R. (2003). Cerebral localization, then and now. *Neuroimage*, 20 Suppl 1, S2-7.
- Medina, L. S., Bernal, B., & Ruiz, J. (2007). Role of functional MR in determining language dominance in epilepsy and nonepilepsy populations: a Bayesian analysis. *Radiology*, 242(1), 94-100.
- Melanson, D., & Salazar, A. (1994). CT findings in callosal agenesis. In M. Lassonde & M. A. Jeeves (Eds.), *Callosal agenesis : a natural split brain?* (pp. 77-82). New York: Plenum Press.
- Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Annals of Neurology*, 28, 597-613.
- Meyer, B. U., Roricht, S., & Niehaus, L. (1998). Morphology of acallosal brains as assessed by MRI in six patients leading a normal daily life. *J Neurol*, 245(2), 106-110.
- Michelucci, R., Valzania, F., Passarelli, D., Santangelo, M., Rizzi, R., Buzzi, A. M., et al. (1994). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: Usefulness and safety in epilepsy. *Neurology*, 44, 1697-1700.
- Milner, B., Branch, C., & Rasmussen, T. (1962). Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Transactions of the American Neurological association*, 87, 224-226.
- Milner, B., Branch, C., & Rasmussen, T. (1964). Observations on cerebral dominance. In A. V. S. de Reuck & M. O'Connor (Eds.), *Ciba Symposium on Disorders of Language*. London: J & A Churchill.

- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, 273(5660), 297-298.
- Morgan, V. L., Mishra, A., Newton, A. T., Gore, J. C., & Ding, Z. (2009). Integrating functional and diffusion magnetic resonance imaging for analysis of structure-function relationship in the human language network. *PLoS One*, 4(8), e6660.
- Moscovitch, M. (1977). The development of lateralisation of language functions and its relation to cognitive and linguistic development. A review and some theoretical speculations. In F. A. Gruber & S. J. Segalowitz (Eds.), *Language development and neurological theory* (pp. xv, 376). New York: Academic Press.
- Muller, E., Huk, W., Pauli, E., & Wenkel, H. (2000). Maculo-papillary branch retinal artery occlusions following the Wada test. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 238(8), 715-718.
- Nashef, L., Fish, D. R., Sander, J. W., & Shorvon, S. D. (1995). Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(4), 462-464.
- Newhart, M., Ken, L., Kleinman, J. T., Heidler-Gary, J., & Hillis, A. E. (2007). Neural networks essential for naming and word comprehension. *Cogn Behav Neurol*, 20(1), 25-30.
- Noguchi, Y., Takeuchi, T., & Sakai, K. L. (2002). Lateralized Activation in Inferior Frontal Cortex during Syntactic Processing: Event-Related Optical Topography Study. *Human Brain Mapping*(17), 89-99.
- Novelly, R. A., & Williamson, P. D. (1989). Incidence of false-positive memory impairment in the intracarotid amobarbital procedure. *Epilepsia*, 30, 7-11.
- Nyberg, L., Tulving, E., Habib, R., Nilsson, L. G., Kapur, S., Houle, S., et al. (1995). Functional brain maps of retrieval mode and recovery of episodic information. *Neuroreport*, 7(1), 249-252.
- O'Brien, G. (1994). The behavioral and developmental consequences of callosal agenesis and aicardi syndrome. In M. Lassonde & M. A. Jeeves (Eds.), *Callosal agenesis : a natural split brain?* (pp. vi, 308 p.). New York: Plenum Press.
- Obleser, J., & Eisner, F. (2009). Pre-lexical abstraction of speech in the auditory cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(1), 14-19.
- Ogden, J. A. (1988). Language and memory functions after long recovery periods in left hemispherectomized subjects. *Neuropsychologia*, 26(5), 645-659.
- Ojemann, G. A. (1993). Functional mapping of cortical language areas in adults. Intraoperative approaches. *Adv Neurol*, 63, 155-163.
- Oxbury, S. M., & Oxbury, J. M. (1984). Intracarotid amytal test in the assessment of language dominance. *Adv Neurol*, 42, 115-123.
- Paglioli, E., Palmmini, A., Portuguese, M., Paglioli, E., Azambuja, N., da Costa, J. C., et al. (2006). Seizure and memory outcome following

- temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg*, 104(1), 70-78.
- Palez, J. M., Geller, E. B., Wong, O., & al., e. (1998). Relationship of quantitative FDG-PET temporal lobe metabolism and lateralized memory function and Wada testing. *Epilepsia*, 39(suppl 6), 246.
- Pandya, D. N., & Seltzer, B. (1986). The topography of commissural fibers. In F. Lepore, M. Ptito & H. H. Jasper (Eds.), *Two hemispheres – One brain. Functions of the corpus callosum*. New-York: Allan R. Liss Inc.
- Papanicolaou, A. C., Simos, P. G., Breier, J. I., Zouridakis, G., Willmore, J., Wheless, J. W., et al. (1999). Magnetoencephalographic mapping of the language specific cortex. *Journal of Neurosurgery*, 90, 85-93.
- Papanicolaou, A. C., Simos, P. G., Castillo, E. M., Breier, J. I., Sarkari, S., Patarraia, E., et al. (2004). Magnetoencephalography: a non-invasive alternative to the Wada procedure. *Journal of Neurosurgery*, 100, 867-876.
- Pascual-Leone, A., Gates, J. R., & Dhuna, A. (1991). Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 41, 697-702.
- Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., & Catala, M. D. (1998). Study and Modulation of Human Cortical Excitability With Transcranial Magnetic Stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15(4), 333-343.
- Pelletier, I., Paquette, N., Lepore, F., Rouleau, I., Sauerwein, C. H., Rosa, C., et al. (2011). Language lateralization in individuals with callosal agenesis: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 49(7), 1987-1995.
- Pelletier, I., Sauerwein, H. C., Lepore, F., Saint-Amour, D., & Lassonde, M. (2007). Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disord*, 9(2), 111-126.
- Peña, M., Maki, A., Kovacic, D., Dehaene-Lambertz, G., Koizumi, H., Bouquet, F., et al. (2003). Sounds and silence: an optical topography study of language recognition at birth. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(20), 11702-11705.
- Penfield, W., & Roberts, L. (1959). *Speech and brain mechanisms*. Princeton: Princeton univ. pr.
- Perrine, K., Gershengorn, J., Brown, E. R., Choi, I. S., Luciano, D. J., & Devinsky, O. (1993). Material-specific memory in the intracarotid amobarbital procedure. *Neurology*, 43(4), 706-711.
- Petrovich, N. M., Holodny, A. I., Brennan, C. W., & Gutin, P. H. (2004). Isolated translocation of Wernicke's area to the right hemisphere in a 62-year-man with a temporo-parietal glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25(1), 130-133.
- Phelps, E. A., Hyder, F., Blamire, A. M., & Shulman, R. G. (1997). fMRI of the prefrontal cortex during overt verbal fluency. *Neuroreport*, 8(2), 561-565.

- Poeppel, D., & Hickok, G. (2004). Towards a new functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1-2), 1-12.
- Poline, J. B., Vandenberghe, R., Holmes, A. P., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (1996). Reproducibility of PET activation studies: lessons from a multi-center European experiment. EU concerted action on functional imaging. *Neuroimage*, 4(1), 34-54.
- Powell, H. W., Koepp, M. J., Symms, M. R., Boulby, P. A., Salek-Haddadi, A., Thompson, P. J., et al. (2005). Material-specific lateralization of memory encoding in the medial temporal lobe: blocked versus event-related design. *Neuroimage*, 27(1), 231-239.
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *1191*, 62-88.
- Pujol, J., Deus, J., Losilla, J. M., & Capdevila, A. (1999). Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*, 52(5), 1038-1043.
- Rabin, M. L., Narayan, V. M., Kimberg, D. Y., Casasanto, D. J., Glosser, G., Tracy, J. I., et al. (2004). Functional MRI predicts post-surgical memory following temporal lobectomy. *Brain* 127, 2286-2298.
- Ramsey, N. F., Sommer, I. E., Rutten, G. J., & Kahn, R. S. (2001). Combined analysis of language tasks in fMRI improves assessment of hemispheric dominance for language functions in individual subjects. *Neuroimage*, 13(4), 719-733.
- Rasmussen, T., & Milner, B. (1977a). The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *N.Y. Acad. Sci*, 29, 355-369.
- Rasmussen, T., & Milner, B. (1977b). The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci*, 299, 355-369.
- Rausch, R., Henry, T. R., Ary, C. M., Engel, J. J., & Maziotta, J. (1994). Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Archives of Neurology*, 51, 139-144.
- Reggia, J. A., Goodall, S. M., Shkuro, Y., & Glezer, M. (2001). The callosal dilemma: explaining diaschisis in the context of hemispheric rivalry via a neural network model. *Neurol Res*, 23(5), 465-471.
- Richardson, M. P., Stange, B. A., Thompson, P. J., Baxendale, S. A., Duncan, J. S., & Dolan, R. J. (2004). Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain*, 127, 2419-2426.
- Riecker, A., Ackermann, H., Schmitz, B., Kassubek, J., Herrnberger, B., & Steinbrink, C. (2007). Bilateral language function in callosal agenesis: an fMRI and DTI study. *J Neurol*, 254(4), 528-530.
- Rihs, F., Sturzenegger, M., Gutbrod, K., Schroth, G., & Mattle, H. P. (1999). Determination of language dominance: Wada test confirms functional transcranial Doppler sonography. *Neurology*, 52(8), 1591-1596.



- Risse, G. L., & Hempel, A. (2001). Early signs of lateralization in focal epilepsy. In I. Jambaqué, M. Lassonde & O. Dulac (Eds.), *Neuropsychology of childhood epilepsy*. (pp. 85-96). New-York: Jluver Academic/Plenum Publishers.
- Rossi, G. F., & Rosadini, G. (1967). Experimental analysis of cerebral dominance in man. In F. L. Darley (Ed.), *Brain mechanisms underlying speech and language : proceedings of a conference held at Princeton, New Jersey, November 9-12, 1965* (pp. x, 261). New York: Grune and Stratton.
- Ruff, I. M., Petrovich Brennan, N. M., Peck, K. K., Hou, B. L., Tabar, V., Brennan, C. W., et al. (2008). Assessment of the language laterality index in patients with brain tumor using functional MR imaging: effects of thresholding, task selection, and prior surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*, *29*(3), 528-535.
- Rugg, M. D., Fletcher, P. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1997). Brain regions supporting intentional and incidental memory: a PET study. *Neuroreport*, *8*(5), 1283-1287.
- Rutten, G. J., Ramsey, N. F., van Rijen, P. C., & van Veelen, C. W. (2002). Reproducibility of fMRI-determined language lateralization in individual subjects. *Brain Lang*, *80*(3), 421-437.
- Rutten, G. J. M., Ramsey, N. F., Rijen, P. C., Noordmans, H. J., & van Veelen, C. W. M. (2002). Developpement of a Functional Magnetic Resonance Imaging Protocol for Intraoperative localization of critical Temporoparietal Language Areas. *Annals of Neurology*, *51*, 350-360.
- Sabbah, P., Chassoux, F., Leveque, C., Landre, E., Baudoin-Chial, S., Devaux, B., et al. (2003). Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. *Neuroimage*, *18*(2), 460-467.
- Saint-Amour, D., Walsh, V., Guillemot, J. P., Lassonde, M., & Lepore, F. (2005). Role of primary visual cortex in the binocular integration of plaid motion perception. *European Journal of Neuroscience*, *21*, 1107-1115.
- Salanova, V., Markand, O., Worth, R., Garg, B., Patel, H., Asconape, J., et al. (1999). Presurgical Evaluation and Surgical Outcome of Temporal Lobe Epilepsy. *Pediatr Neurol*, *20*, 179-184.
- Sander, J., & Shorvon, S. (1996). Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *61*, 433-443.
- Sanders, R. J. (1989). Sentence comprehension following agenesis of the corpus callosum. *Brain Lang*, *37*(1), 59-72.
- Sandri, F., Pilu, G., Cerisoli, M., Bovicelli, L., Alvisi, C., & Salvioli, G. P. (1988). Sonographic diagnosis of agenesis of the corpus callosum in the fetus and newborn infant. *Am J Perinatol*, *5*(3), 226-231.
- Sauerwein, H. C., & Lassonde, M. (1994). Cognitive and sensori-motor functioning in the absence of the corpus callosum: neuropsychological studies in callosal agenesis and callosotomized patients. *Behav Brain Res*, *64*(1-2), 229-240.

- Sauerwein, H. C., Lassonde, M. C., Cardu, B., & Geoffroy, G. (1981). Interhemispheric integration of sensory and motor functions in agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia*, *19*(3), 445-454.
- Sauerwein, H. C., Nolin, P., & Lassonde, M. (1994). Cognitive functioning in callosal agenesis. In M. Lassonde & M. A. Jeeves (Eds.), *Callosal agenesis: A Natural Split Brain?* (pp. 221-233). New-York: Plenum.
- Schacter, D. L., Alpert, N. M., Savage, C. R., Rauch, S. L., & Albert, M. S. (1996). Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(1), 321-325.
- Schlosser, R., Hutchinson, M., Joseffer, S., Rusinek, H., Saarimaki, A., Stevenson, J., et al. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *64*(4), 492-498.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *20*(1), 11-21.
- Seghier, M. L. (2008). Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn Reson Imaging*, *26*(5), 594-601.
- Seghier, M. L., Lazeyras, F., Annami, J. M., & Khateb, A. (2002). Inter-individual variability of fMRI activations in phonologic and semantic judgement tasks. *Int J Psychophysiol*, *45*, 121.
- Shallice, T., Fletcher, P., Frith, C. D., Grasby, P., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1994). Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature*, *368*(6472), 633-635.
- Shankweiler, D., & Studdert-Kennedy, M. (1975). A continuum of lateralization for speech perception? *Brain Lang*, *2*(2), 212-225.
- Shkuro, Y., Glezer, M., & Reggia, J. A. (2000). Interhemispheric effects of simulated lesions in a neural model of single-word reading. *Brain Lang*, *72*(3), 343-374.
- Simos, P. G., Papanicolaou, A. C., Breier, J. I., Wheless, J. W., Constantinou, J. E., Gormley, W. B., et al. (1999). Localization of language-specific cortex by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. *J Neurosurg*, *91*(5), 787-796.
- Solursh, L. P., Margulies, A. I., Ashem, B., & Stasiak, E. A. (1965). The relationships of agenesis of the corpus callosum to perception and learning. *J Nerv Ment Dis*, *141*(2), 180-189.
- Sommer, I. E., Ramsey, N. F., Mandl, R. C., & Kahn, R. S. (2002). Language lateralization in monozygotic twin pairs concordant and discordant for handedness. *Brain*, *125*, 2710-2718.
- Sperry, R. W. (1970). Perception in the absence of neocortical commissures. . In *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease*. (Vol. 48, pp. 123-138). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Spinelli, L., Lazeyras, F., Willi, J. P., Slosman, D. O., Delavelle, J., Seeck, M., et al. (2003). [New brain imaging techniques]. *Rev Med Suisse Romande*, *123*(1), 53-61.

- Spreer, J., Arnold, S., Quiske, A., Wohlfarth, R., Ziyeh, S., Altenmuller, D., et al. (2002). Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology*, *44*(6), 467-474.
- Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S., et al. (1999a). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain*, *122* ( Pt 11), 2033-2046.
- Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S. F., et al. (1999b). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects : a functional MRI study. *Brain*, *122*, 2033-2046.
- Springer, S. P., & Deutsch, G. (2000). *Cerveau gauche, cerveau droit : à la lumière des neurosciences* (1re éd. ed.). Paris: De Boeck Université.
- Springer, S. P., & Searleman, A. (1978). The ontogeny of hemispheric specialization: evidence from dichotic listening in twins. *Neuropsychologia*, *16*(3), 269-281.
- Squire, L. R., & Wixted, J. T. (2011). The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu Rev Neurosci*, *34*, 259-288.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, *253*(5026), 1380-1386.
- Stanford, L. D., Chelune, G. J., & Wyllie, E. (1998). Neuropsychological functioning of children with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, *39* (Suppl 6), 249.
- Staz, P., Strauss, E., Wada, J., & Orsini, D. L. (1988). Some correlations of intra- and interhemispheric speech organization after focal brain injury. *Neuropsychologia*, *26*(2), 345-350.
- Stephan, K. E., Fink, G. R., & Marshall, J. C. (2007). Mechanisms of hemispheric specialization: insights from analyses of connectivity. *Neuropsychologia*, *45*(2), 209-228.
- Stickles, J. L., Schilmoeller, G. L., & Schilmoeller, K. J. (2002). A 23-year review of communication development in an individual with agenesis of the corpus callosum. *International Journal of Disability, Development & Education*, *49*, 367-383.
- Strauss, E., Gaddes, W. H., & Wada, J. (1987). Performance on a free-recall verbal dichotic listening task and cerebral dominance determined by the carotid amytal test. *Neuropsychologia*, *25*(5), 747-753.
- Suarez, R., Whalen, S., O'Shea, J., & Golby, A. (2008). A Surgical Planning Method for Functional MRI Assessment of Language Dominance: Influences from Threshold, Region-of-Interest, and Stimulus Mode. *Brain Imaging and Behavior*, *2*(2), 59-73.
- Szabo, C. A., & Wyllie, E. (1993). Intracarotid amobarbital testing for language and memory dominance in children. *Epilepsy Res*, *15*(3), 239-246.



- Szaflarski, J. P., Binder, J. R., Possing, E. T., McKiernan, K. A., Ward, B. D., & Hammeke, T. A. (2002). Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology*, *59*(2), 238-244.
- Szaflarski, J. P., Holland, S. K., Schmithorst, V. J., & Byars, A. W. (2006). fMRI study of language lateralization in children and adults. *Hum Brain Mapp*, *27*(3), 202-212.
- Tatlidil, R., Luther, S., West, A., Jadvar, H., & Kingman, T. (2000). Comparison of fluorine-18 deoxyglucose and O-15 water PET in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Belg*, *100*(4), 214-220.
- Temple, C. M., & Ilesley, J. (1993). Phonemic discrimination in callosal agenesis. *Cortex*, *29*(2), 341-348.
- Temple, C. M., Jeeves, M. A., & Vilarroya, O. (1989). Ten pen men: rhyming skills in two children with callosal agenesis. *Brain Lang*, *37*(4), 548-564.
- Temple, C. M., Jeeves, M. A., & Vilarroya, O. O. (1990). Reading in callosal agenesis. *Brain Lang*, *39*(2), 235-253.
- Théoret, H., & Pascual-Leone, A. (2002). *Transcranial Magnetic stimulation in the study of cognition. In Experimental Methods in Neuropsychology*. . Netherlands 1-24.
- Thomas, P., & Arzimanoglou, A. (2003). Épidémiologie des épilepsies. In *Épilepsies*. Paris: Masson.
- Tonini, C., Beghi, E., Berg, A. T., Bogliun, G., Giordano, L., Newton, R. W., et al. (2004). Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res*, *62*(1), 75-87.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(6), 2016-2020.
- Tyszka, J. M., Kennedy, D. P., Adolphs, R., & Paul, L. K. (2011). Intact bilateral resting-state networks in the absence of the corpus callosum. *J Neurosci*, *31*(42), 15154-15162.
- Tzourio, N., Crivello, F., Mellet, E., Nkanga-Ngila, B., & Mazoyer, B. (1998). Functional anatomy of dominance for speech comprehension in left handers vs right handers. *Neuroimage*, *8*, 1-16.
- Tzourio, N., Massiou, F. E., Crivello, F., Joliot, M., Renault, B., & Mazoyer, B. (1997). Functional anatomy of human auditory attention studied with PET. *Neuroimage*, *5*(1), 63-77.
- Valton, L., & Mascott, C.-R. (2004). Quelle est la place du test de Wada dans le bilan préchirurgical des épilepsies pharmaco-résistantes chez l'adulte? *Revue Neurologique*, *160*(Hors série 1), 5S164-165S169.
- Van Paesschen, W., Revesz, T., Duncan, J. S., King, M. D., & Connely, A. (1997). Quantitative neuropathology and quantitative magnetic resonance imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *42*, 756-766.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Herve, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O., et al. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas:

- phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30(4), 1414-1432.
- Wada, J., & Rasmussen, T. (1960). Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *Journal of neurosurgery*, 17, 266-282.
- Wahlsten, D. (1989). Genetic and developmental defects of the mouse corpus callosum. *Experientia*, 45(9), 828-838.
- Wassermann, E. M., Blaxton, T. A., Hoffman, E. A., Berry, C. D., Oletsky, H., Pascual-Leone, A., et al. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dominant hemisphere can disrupt visual naming in temporal lobe epilepsy patients. *Neuropsychologia*, 37, 537-544.
- Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Takashiro, K., Yamashita, Y., Koizumi, H., et al. (1998). Non-Invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neuroscience Letters*(256), 49-52.
- Watson, N., Dodrill, C., Farrel, D., Holmes, M. D., & Miller, J. W. (2004). Determination of language dominance with near-infrared spectroscopy: comparison with the intracarotid amobarbital procedure. *Seizure*(13), 399-402.
- Weber, B., Wellmer, J., Schur, S., Dinkelacker, V., Ruhlmann, J., Mormann, F., et al. (2006). Presurgical language fMRI in patients with drug-resistant epilepsy: effects of task performance. *Epilepsia*, 47(5), 880-886.
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., & Eliasziw, M. (2001). Effectiveness and efficacy of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 345(5), 311-318.
- Wilke, M., & Lidzba, K. (2007). LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *J Neurosci Methods*, 163(1), 128-136.
- Wilke, M., Pieper, T., Lindner, K., Dushe, T., Holthausen, H., & Krageloh-Mann, I. (2010). Why one task is not enough: Functional MRI for atypical language organization in two children. *European Journal of Paediatric Neurology*, 14(6), 474-478.
- Wilke, M., & Schmithorst, V. J. (2006). A combined bootstrap/histogram analysis approach for computing a lateralization index from neuroimaging data. *Neuroimage*, 33(2), 522-530.
- Wisniewski, K., & Jeret, J. S. (1994). Callosal agenesis: Review of clinical, pathological and cytogenetic features. In M. Lassonde & M. A. Jeeves (Eds.), *Callosal agenesis. A natural split brain?* (pp. 7-19). New-York: Plenum Press.
- Witelson, S. F. (1989). Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*, 112 ( Pt 3), 799-835.

- Woermann, F. G., Jokeit, H., Luerding, R., Freitag, H., Schulz, R., Guertler, S., et al. (2003). Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology*, *61*(5), 699-701.
- Wyllie, E., Naugle, R., Awad, I., Chelune, G., Luders, H., & Dinner, D., et al. (1991). Intracarotid amobarbital procedure: I. Prediction of decreased modality-specific memory scores after temporal lobectomy. *Epilepsia*, *32*, 857-864.
- Yamamoto, M., Ukai, S., Shinosaki, K., Ishii, R., Kawaguchi, S., Ogawa, A., et al. (2006). Spatially filtered magnetoencephalographic analysis of cortical oscillatory changes in basic brain rhythms during the Japanese 'Shiritori' Word Generation Task. *Neuropsychobiology*, *53*(4), 215-222.
- Yetkin, F. Z., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Morris, G. L., Mueller, W. M., McAuliffe, T. L., et al. (1995). A comparison of functional MR activation patterns during silent and audible language tasks. *AJNR Am J Neuroradiol*, *16*(5), 1087-1092.
- Yetkin, F. Z., Swanson, S., Fischer, M., Akansel, G., Morris, G., Mueller, W., et al. (1998). Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results. *AJNR Am J Neuroradiol*, *19*(6), 1095-1098.
- Yuan, W., Szaflarski, J. P., Schmithorst, V. J., Schapiro, M., Byars, A. W., Strawsburg, R. H., et al. (2006). fMRI shows atypical language lateralization in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*, *47*(3), 593-600.
- Zatorre, R. J. (1989). Perceptual asymmetry on the dichotic fused words test and cerebral speech lateralization determined by the carotid sodium amytal test. *Neuropsychologia*, *27*(10), 1207-1219.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Ramus, S. J. (1994). Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus*, *4*(4), 483-495.





