

Université de Montréal

**Localisation du langage et de la mémoire verbale en
magnétoencéphalographie**

par

Mona Pirmoradi

Département de psychologie

Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en psychologie
option neuropsychologie recherche-intervention

Juillet, 2015

© Mona Pirmoradi, 2015

Résumé

Dans le cadre de l'évaluation pré-chirurgicale de patients épileptiques, il est impératif de déterminer la spécialisation hémisphérique du langage, ainsi que de localiser les aires du langage au sein de cet hémisphère. De nouvelles méthodes d'évaluation non-invasives doivent être mises au point afin de diminuer les risques associés aux méthodes plus invasives telles que le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI).

L'objectif principal de cette thèse est donc de développer un protocole d'évaluation pré-chirurgicale alternatif et non-invasif à l'aide de la magnétoencéphalographie (MEG) pour la latéralisation et la localisation du langage, incluant la mémoire verbale qui serait éventuellement accessible à une population pédiatrique francophone épileptique.

L'article 1 présente une recension de la littérature résumant les différentes études en MEG ayant pour objectif l'évaluation pré-chirurgicale du langage. Trente-sept articles en MEG ont été analysés pour déterminer quelles tâches permettaient d'obtenir les meilleurs résultats de latéralisation intrahémisphérique et de localisation du langage pour l'évaluation du langage réceptif et expressif chez des sujets neurologiquement sains et épileptiques. Parmi les tests retenus, l'épreuve de reconnaissance de mots permet d'évaluer le langage réceptif et la mémoire verbale, tandis que des épreuves de fluence verbale telles que la génération de verbes permettent d'évaluer le langage expressif de façon à obtenir de très bons résultats.

L'article 2 a permis de valider un protocole auprès de sujets neurologiquement sains à l'aide des épreuves identifiées dans l'article 1. Le protocole utilisé comprend une tâche de langage réceptif et de mémoire verbale (une épreuve de reconnaissance de mots) et une tâche de langage expressif (une épreuve de fluence verbale). Suite à la validation du protocole à l'aide d'analyses par composantes principales, les épreuves ont été administrées à un groupe de patients épileptiques. Les index de latéralité et les analyses de sources

révèlent que la MEG permet de localiser et de latéraliser les fonctions langagières et pourrait donc être utilisée comme méthode d'évaluation du langage lors de l'évaluation pré-chirurgicale auprès de patients épileptiques. Toutefois, alors que l'épreuve de mémoire verbale a permis d'obtenir les meilleurs résultats auprès de l'ensemble des participants, l'épreuve de fluence verbale n'a fourni des informations supplémentaires que chez un seul patient et chez aucun participant neurologiquement sain.

En résumé, les deux articles de cette thèse démontrent le potentiel clinique de la MEG pour l'évaluation pré-chirurgicale de patients souffrant d'une épilepsie réfractaire.

Mots-clés : épilepsie, évaluation pré-chirurgicale, MEG, langage, mémoire verbale, fluence verbale, langage réceptif, langage expressif

Abstract

It is imperative to determine hemispheric dominance of language and to localize language areas in this hemisphere as part of the presurgical evaluation of epileptic patients. New non-invasive evaluation methods should be developed to reduce the risks associated with more invasive methods such as the intracarotid sodium amobarbital procedure (ISAP).

The main objective of this dissertation is to develop an alternative non-invasive presurgical evaluation protocol using magnetoencephalography (MEG) to determine the lateralisation and localization of language and verbal memory that would eventually be accessible to a French-speaking paediatric population suffering from epilepsy.

Article 1 is a literature review summarizing MEG studies on the presurgical evaluation of language. Thirty-seven articles were analyzed to determine which tasks allow to obtain the best results with regards to language lateralization and localization with MEG in the assessment of receptive and expressive language in neurologically healthy individuals as well as epileptic patients. We conclude that the word recognition task is well suited to assess receptive language and verbal memory, while a verbal fluency task, such as the verb generation task allows the assessment of expressive language with very good results.

Article 2 allowed the validation of a language protocol with neurological healthy participants based on the tasks identified in article 1. The protocol included a task evaluating receptive language functions and verbal memory (word recognition task) and a task evaluation expressive language (verbal fluency). After having validated the tasks using principal component analysis, they were administered to a group of patients with epilepsy. Laterality findings and source analysis showed that MEG can be used to lateralize and localize language and could therefore be used in the presurgical assessment of patients with epilepsy. However, the verbal fluency task, when compared to the verbal memory task,

provided additional information for only one patient and in none of the neurologically healthy participants.

In summary, the two articles of this dissertation demonstrate the clinical potential of MEG for the presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy.

Keywords : epilepsy, presurgical evaluation, MEG, language, verbal memory, verbal fluency, receptive language, expressive language

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des sigles.....	x
Liste des abréviations	xi
Remerciements	xiii
Chapitre 1	1
Introduction	1
1.1 L'ÉPILEPSIE	2
1.1.1 Définition et classification.....	2
1.1.2 Évaluation pré-chirurgicale	4
1.2 LE LANGAGE.....	6
1.2.1 Représentation anatomique du langage.....	6
1.2.1 Évaluation pré-chirurgicale du langage.....	9
1.3 TECHNIQUES D'INVESTIGATION DU LANGAGE.....	11
1.3.1 Techniques invasives.....	11
1.3.1.1 Le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI)	11
1.3.1.2 Stimulation électrique.....	12
1.3.2 Techniques non-invasives	12
1.3.2.1 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).....	13
1.3.2.2 L'imagerie optique (IO)	15
1.3.2.3 La stimulation transcrânienne magnétique répétée (STMr)	17

1.3.2.4 La tomographie par émission de positons (TEP).....	18
1.3.2.5 L'électroencéphalographie (EEG).....	19
1.4. LA MAGNÉTOENCÉPHALOGRAPHIE (MEG).....	20
1.4.1 Analyses des données.....	24
1.4.1.1 Analyses de sources.....	25
1.4.1.2 Index de latéralité.....	26
1.4.1.3 Analyses factorielles.....	27
1.4.2 Protocoles de langage utilisés en MEG : latéralisation et localisation.....	28
1.5 LES OBJECTIFS EXPÉRIMENTAUX.....	33
1.5.1 Premier article.....	33
1.5.2 Deuxième article.....	33
Chapitre 2.....	35
Article 1 : Language tasks used for the presurgical assessment of epileptic patients with MEG.....	35
Chapitre 3.....	64
Article 2 : Verbal memory and verbal fluency tasks used for language lateralization and localization during magnetoencephalography.....	64
Chapitre 4.....	101
Discussion.....	101
4.1 Rappel des objectifs expérimentaux, des principaux résultats et des retombées cliniques.....	102
4.1.2 Article 1.....	102
4.1.2 Article 2.....	105
4.2 Critiques et limites des études.....	110
4.3 Directions futures.....	112
4.3.1 Le choix des épreuves.....	113
4.3.2 Utilisation combinée de techniques d'investigation.....	115
4.3.3 L'évaluation de la mémoire.....	116

4.3.4 Les méthodes d'analyse de données MEG	117
4.3.5 Évaluation du langage post-chirurgie	118
4.4 Conclusion	118
Bibliographie	119

Liste des tableaux

Article 1 : Language tasks used for the presurgical assessment of epileptic patients with MEG

Table 1. MEG studies investigating hemispheric language lateralization..... 61

Table 2. MEG studies investigating intrahemispheric localization of language..... 62

Article 2 : Verbal memory and verbal fluency tasks used for language lateralization and localization during magnetoencephalography

Table 1. Gender, age, seizure location and age of onset of seizures..... 97

Table 2. Laterality Index's in controls (C) and patients (P)..... 98

Table S1. Laterality index's obtained with dipoles, wMNE and sensor level data in controls (C) and patients (P).....99

Liste des figures

Introduction

Figure 1. Modèle classique Broca-Wernicke-Litchtheim-Geschwind	7
Figure 2. (a) Magnétoencéphalographie; (b) Capteurs MEG	21
Figure 3. L'activité électrique du cerveau	22
Figure 4. Le problème inverse	25

Article 2 : Verbal memory and verbal fluency tasks used for language lateralization and localization during magnetoencephalography

Figure 1. Sensors used for the calculation of laterality indexes	92
Figure 2. tsPCA results for the verbal memory task.	93
Figure 3. tsPCA results for the verbal fluency task.....	94
Figure 4. Verbal memory task	94
Figure 5. Verbal fluency task	96

Liste des sigles

ILAE : International League Against Epilepsy

SQUID : Superconducting quantum interference device

Liste des abréviations

ACP : Analyses par composante principale

EEG : Électroencéphalographie

EHD : Électrophysiologie de haute densité

HbO : Hémoglobine oxygénée

HbR : Hémoglobine déoxygénée

IL : Index de latéralité

IO : Imagerie optique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MEG : Magnétoencéphalographie

N : Négative

P : Positive

SMT : Stimulation magnétique transcrânienne

SMT_r : Stimulation magnétique transcrânienne répétée

TAI : Test à l'amobarbital intracarotidien

TEP : Tomographie par émission de positron

Study the sciences, acquire more and more knowledge. Assuredly one may learn to the end of one's life! Use your knowledge always for the benefit of others ... Abdu'l-Baha

Remerciements

Plusieurs personnes ont grandement contribué à l'accomplissement de cette thèse. Tout d'abord, j'aimerais exprimer toute ma reconnaissance à Dr Maryse Lassonde, ma directrice. Elle a su m'aider à toutes les étapes de mon doctorat et m'a offert soutien et conseils tant au niveau de la recherche que pour le volet clinique de ma formation. Je ne sais pas comment cette femme aux accomplissements remarquables arrive à veiller à toutes ses occupations. J'apprécie énormément votre aide jusqu'à la toute fin! Dr Renée Béland, ma co-directrice, m'a énormément aidée au cours de mon cheminement académique et elle a toujours été présente pour m'offrir son aide, son temps et des suggestions très pertinentes à l'amélioration de mon travail. Malgré des changements au niveau professionnel, elle a également été présente jusqu'à la toute fin et m'a énormément aidée dans la rédaction de cette thèse et des articles qui la composent. Dr Boutheina Jemel s'est joint à nous en milieu de parcours doctoral en tant que co-directrice et sa contribution m'a également été précieuse pour terminer cette thèse. J'aimerais également remercier Dr Benoit-Antoine Bacon pour m'avoir encouragé à poursuivre mes études à l'Université de Montréal. Il m'a permis de connaître le CERNEC et m'a offert des opportunités indispensables. Son soutien au baccalauréat et à la maîtrise m'a également permis de faire ce doctorat. Finalement, un grand merci à Dr Anne Gallagher qui m'a permis de surmonter les derniers obstacles auxquels j'ai fait face. Sans ses conseils, je n'aurais pu terminer le deuxième article de cette thèse.

Plusieurs personnes m'ont également aidée lors du testing en MEG et des analyses de données. Tout d'abord, de l'Hôpital Notre-Dame, merci à Dr Dang Khoa Nguyen qui nous a référé les patients épileptiques et qui a contribué au travail de rédaction des articles avec une rapidité hors paire, malgré toutes ses autres responsabilités professionnelles. Un grand merci à Manon Robert, Nathalie Bouloute et Ping Hei Lam pour toute leur aide lors du testing. À l'Hôpital Sainte-Justine, Julie Tremblay m'a été indispensable pour l'analyse souvent trop compliquée des données MEG. Elle m'a offert de nombreux conseils et a

accepté d'essayer toutes les analyses imaginables afin d'arriver au résultat final! Finalement, merci à Fabien D'Hondt pour toute son aide dans les analyses de données et dans la rédaction de mon deuxième article.

Je dois également souligner le soutien de trois personnes qui font du CERNEC un milieu très chaleureux, soit Franco, Maria et Stéphane. Vous êtes toujours là pour mettre de la vie dans le labo, aider les étudiants, discuter avec nous au dîner et pour nous offrir soutien et conseils.

Je remercie tous les organismes subventionnaires qui m'ont permis de compléter mon doctorat : le Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et Génie du Canada, les Instituts de Recherche en Santé du Canada, le Réseau de Bio-imagerie du Québec, le Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, le Département de Psychologie de l'Université de Montréal et le CERNEC.

Finalement, le soutien de mes amis(es) et de ma famille m'a permis de profiter de ces dernières années, de garder le sourire et de terminer un projet qui m'apparaissait parfois interminable. Vous êtes trop nombreux pour être tous mentionnés ici... Merci à tous les amis(es) du CERNEC et de l'Université de Montréal, particulièrement à Geneviève, Sara, Audrey, Emmanuelle, Valérie, Laura, Synthia, Mathilde et Simon. Un grand merci à toutes les personnes qui ont également toujours été là pour moi (Alissa, Yovania, Clara, Mona, Amelia, Mitra) et merci à Natalia pour m'avoir tenu compagnie durant la rédaction de cette thèse dans différents cafés de Montréal! Merci à mon papa et à ma maman qui m'ont toujours encouragé dans mes études, à mon grand frère et à sa femme qui sont toujours là pour moi, à ma grand-mère que j'admire énormément et à mes oncles, mes tantes, mes cousins et mes cousines! Je suis vraiment chanceuse d'être entourée de personnes aussi extraordinaires!

Chapitre 1

Introduction

1.1 L'ÉPILEPSIE

1.1.1 Définition et classification

D'après le Dictionnaire de l'épilepsie de l'Organisation Mondiale de la Santé (1973), l'épilepsie est une « affection chronique d'étiologies diverses, caractérisée par la répétition de crises résultant d'une décharge excessive de neurones cérébraux... » (Sillamy, 1980). L'*International League Against Epilepsy* (ILAE) a proposé une nouvelle définition opérationnelle clinique de l'épilepsie (Fisher, 2015). Selon cette définition, l'épilepsie est un désordre du cerveau défini par au moins l'une des conditions suivantes : (1) au moins deux crises non provoquées survenant à plus de 24 heures d'intervalle (2) une crise non provoquée et une probabilité de nouvelle crise similaire avec risque de récurrence générale (au moins 60%) après deux crises non provoquées survenant aux cours des 10 prochaines années et/ou (3) un diagnostic d'un syndrome épileptique. On estime que ce désordre neurologique toucherait un enfant sur 100 (Jambaqué, Lassonde et Dulac, 2001).

Il existe différentes formes d'épilepsie. La méthode de classification qui a longtemps été utilisée a récemment été révisée (Berg et Scheffer, 2011). On ne parle donc plus d'une classification rigide en catégories, mais plutôt d'une approche multidimensionnelle qui met l'accent sur les caractéristiques les plus pertinentes. Conceptuellement, il est toutefois possible de distinguer les différentes formes d'épilepsie. Les crises focales ont un point d'origine précis dans des réseaux qui se limitent à un seul hémisphère du cerveau. Les crises généralisées ont un point d'origine précis et évoluent rapidement de façon à impliquer des réseaux dans les deux hémisphères du cerveau (crises tonique, clonique, tonico-clonique). Cependant, il est important de rappeler que plusieurs syndromes impliquent les deux types de crises et que les crises focales peuvent évoluer et atteindre les deux hémisphères.

Suite aux lignes directrices de l'ILAE de 2010, les termes idiopathique, symptomatique et cryptogénique ont été éliminés pour décrire l'étiologie de l'épilepsie. On parle plutôt de causes génétique, métabolique/structurale et de cause inconnue (Berg et Scheffer, 2011). Les lésions structurelles incluant des malformations corticales développementales ont souvent des causes génétiques (Barkovich, Kuzniecky, Jackson, Guerrini et Dobyns, 2005), et plusieurs désordres métaboliques sont également d'origine génétique. En 2013, Scheffer a proposé d'élargir la définition de Berg et Scheffer (2011) pour parler de l'étiologie de l'épilepsie selon six catégories : génétique, structurale, métabolique, immunitaire, infectieuse et inconnue. Par ailleurs, Shorvon (2011) a proposé une classification des épilepsies selon l'étiologie. Il parle de quatre catégories : l'étiologie idiopathique, symptomatique, provoquée et l'étiologie cryptogénique. Les épilepsies idiopathiques peuvent être de cause génétique ou présumée génétique sans anomalie neuroanatomique ou neuropathologique observable. On parle donc d'épilepsie dont la cause génétique n'est pas claire mais pour laquelle on présume une cause héréditaire multigénique ou complexe. Les épilepsies symptomatiques peuvent avoir une cause génétique ou être acquises (ex. malformations du développement cérébral, tumeurs cérébrales, traumatismes crâniens, maladies cérébrovasculaires). L'épilepsie peut être provoquée, c'est-à-dire qu'elle est causée par un facteur environnemental ou systémique. Finalement l'épilepsie cryptogénique est de cause inconnue.

Puisque l'épilepsie apparaît souvent au cours de l'enfance (O'Donohoe, 1994), ce trouble neurologique est hautement susceptible d'interférer avec le développement cérébral normal et la maladie peut donc résulter en d'importants problèmes cognitifs (problèmes d'apprentissage et moteurs) et sociaux (troubles de comportements) (Gallagher et Lassonde, 2005). Les conséquences sur le fonctionnement neuropsychologique varient selon le type d'épilepsie (Gallagher et Lassonde, 2005). Par exemple, dans le cas d'une épilepsie focale, les déficits vont généralement être spécifiques à la région impliquée. Ainsi, l'épilepsie temporale peut entraîner des troubles de la mémoire, alors qu'une épilepsie généralisée causera des déficits plus diffus pouvant affecter le fonctionnement

intellectuel. Comme l'épilepsie peut causer des déficits autant cognitifs que moteurs et sensoriels, l'évaluation neuropsychologique des patients épileptiques doit permettre d'investiguer les conséquences de la maladie sur le plan moteur, sensoriel, attentionnel, mnésique, exécutif, de même que celles pouvant affecter la personnalité, l'affect, la qualité de vie et l'ajustement social (Gallagher et Lassonde, 2005). Différents facteurs doivent donc être considérés. Par exemple, Griffin et Tranel (2007) ont étudié des patients ayant une épilepsie temporale. Après la chirurgie (lobectomies temporales antérieures), ils ont trouvé que le groupe qui était épileptique depuis leur jeune âge avait de meilleures performances aux tests neuropsychologiques, particulièrement dans les tests de mémoire verbale, comparativement aux groupes ayant eu leurs premières crises après l'âge de neuf ans. De plus, plusieurs patients (35/66) avaient une représentation corticale atypique du langage et ceux-ci avaient de meilleurs résultats aux tests neuropsychologiques après la chirurgie que le groupe avec une représentation typique du langage. Ainsi, la réorganisation du langage semble être un facteur qui explique un meilleur fonctionnement cognitif après une lobectomie temporale antérieure.

Le traitement généralement utilisé chez les patients épileptiques est la pharmacothérapie. On estime toutefois qu'environ 30% des patients sont réfractaires aux anticonvulsivants (Killgore et al., 1999; Kwan et Brodie, 2000). En conséquence, des solutions alternatives doivent être envisagées.

1.1.2 Évaluation pré-chirurgicale

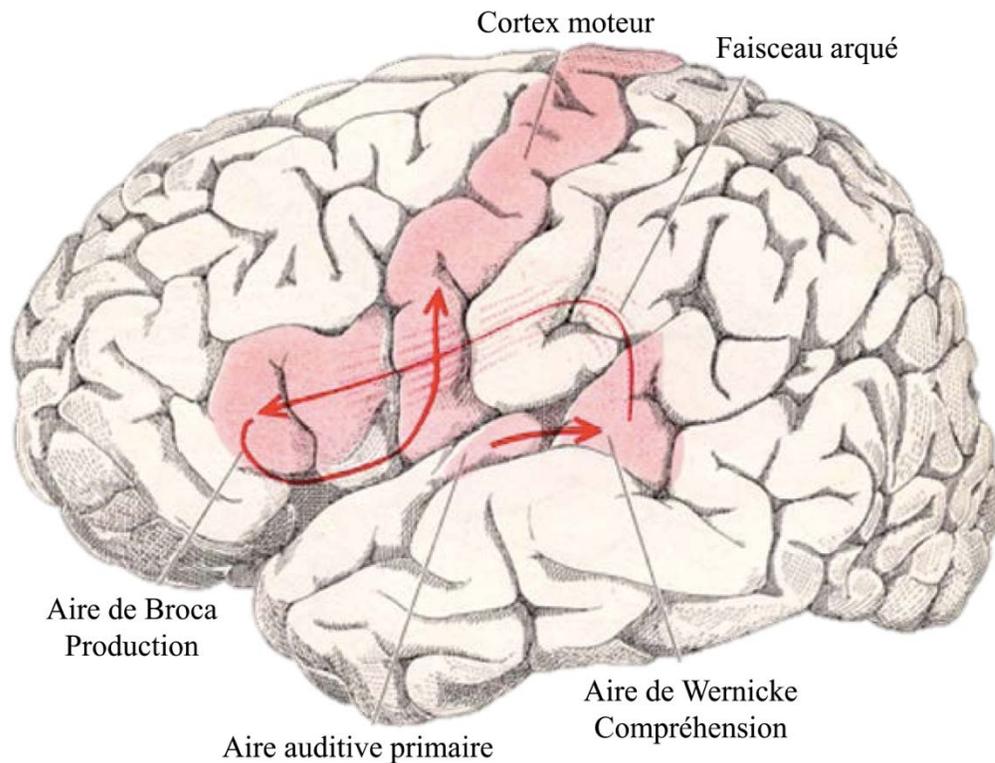
Chez les patients ayant une épilepsie focale pharmacorésistante, la chirurgie constitue le meilleur traitement alternatif (Engel, 1996). Celle-ci permet d'éliminer ou de diminuer significativement la fréquence des crises dans 50% à 90% des cas (Smith, 2001). Cette approche consiste en une résection du tissu cérébral responsable de l'épilepsie. Avant de procéder, il faut localiser la zone épileptogène. La région la plus fréquemment réséquée est le lobe temporal, suivi du lobe frontal. Les coûts et les avantages d'une telle opération

doivent toutefois être considérés attentivement puisque les régions généralement opérées dans le lobe temporal sont impliquées dans le langage et la mémoire. L'ampleur de l'évaluation pré-chirurgicale dépend de la complexité du cas. Elle inclut généralement l'histoire clinique, un enregistrement vidéo, une analyse de l'électroencéphalogramme, des examens en neuro-imagerie, telle qu'une imagerie par résonance magnétique (IRM) de haute résolution, ainsi qu'une évaluation neuropsychologique (Rathore et Radhakrishnan, 2015). L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la localisation de sources sur l'activité électrique et magnétique et la stimulation électrique peuvent également être utilisées afin de fournir des informations supplémentaires. De façon impérative, il faut s'assurer que le geste chirurgical n'aura pas de séquelles sur les fonctions cognitives telles que le langage et la mémoire.

1.2 LE LANGAGE

1.2.1 Représentation anatomique du langage

La première grande découverte dans le domaine du langage fut réalisée par Paul Broca (1865). Il a démontré que les lésions unilatérales gauches de la troisième convolution frontale causaient plus fréquemment des aphasies que celles de l'hémisphère droit (Finger et Roe, 1999). Le concept de dominance ou de spécialisation hémisphérique a ainsi émergé reflétant le rôle plus important d'un hémisphère pour une fonction cognitive donnée. Par la suite, Karl Wernicke (1974) a noté un lien entre la présence de lésions dans le cortex temporal gauche et celle de déficits comportementaux comprenant une atteinte de la compréhension du langage et de la fluidité verbale (Marshall et Fink, 2003). La majorité des modèles de localisation des aires cérébrales du langage inclut une composante frontale (l'aire de Broca localisée dans le gyrus frontal inférieur) associée au langage expressif et une composante postérieure associée au langage réceptif (l'aire de Wernicke localisée dans le gyrus temporal supérieur). Le modèle de Lichtheim (1885), ajoute à ces deux aires le faisceau arqué, une région qui relie les aires de Wernicke et de Broca et qui serait responsable du traitement sémantique (Shalom et Poeppel, 2008). Les travaux de Geschwind (1974) appuient les propositions de Lichtheim tout en précisant le rôle du cortex pariétal inférieur dans le traitement sémantique, rôle qui a d'ailleurs été confirmé plus récemment dans les travaux de Shalom et Poeppel (2008). Le modèle classique de la localisation du langage dans le cerveau, « Broca-Wernicke-Lichtheim-Geschwind » est établi depuis 1967 (voir Figure 1).



Shalom, D. B. et Poeppel, D. (2008). Functional anatomic models of language: assembling the pieces. *Neuroscientist*, 14(1), 119-127. doi: 10.1177/1073858407305726

Figure 1. Modèle classique Broca-Wernicke-Lichtheim-Geschwind.

Avec l'avènement de la neuro-imagerie et les développements de la neurolinguistique, la compréhension du traitement langagier n'a cessé de se raffiner et d'autres modèles ont émergé. Le traitement langagier étant très complexe, il implique non seulement d'autres structures corticales et sous-corticales localisées principalement dans l'hémisphère gauche, mais également des structures localisées dans l'hémisphère droit. Les travaux de Shalom et Poeppel (2008) présentent quatre modèles, celui de Price (2000), de Friederici (2002), de Hickok et Poeppel (2004) et de Indefrey et Levelt (2004), tout en y intégrant des éléments issus d'autres modèles. Parmi les autres structures qui ont été mises à jour, mentionnons l'implication du gyrus pariétal angulaire et du cortex inféro-temporal

antérieur dans le traitement sémantique (Price, 2000). Hickok et Poeppel (2004) distinguent la voie ventrale de la voie dorsale dans le traitement langagier. La voie ventrale avec des projections dans le lobe temporal serait liée à la reconnaissance auditive, tandis que la voie dorsale, avec des projections allant du cortex auditif vers les lobes pariétaux et frontaux, servirait d'interface entre les traitements auditif et moteur.

Friederici (2002) tente de comprendre les bases neuronales du traitement langagier oral au-delà d'un seul mot en étudiant le traitement des phrases. Son modèle suggère que le traitement syntaxique et sémantique est soutenu par un réseau temporo-frontal. Le lobe temporal serait impliqué dans l'identification syntaxique et sémantique (accès en mémoire de la forme syntaxique et sémantique) et le lobe frontal dans la construction de relations syntaxique et sémantique. Au niveau temporel, Friederici (2002) s'est également intéressée à la séquence de traitement syntaxique et sémantique et à l'interaction entre ces deux processus. En se basant sur les études électrophysiologiques, elle suggère que la construction de structures syntaxiques précède les processus sémantiques et que ceux-ci interagissent de façon plus tardive.

D'autres précisions sur la localisation des aires impliquées dans le langage nous proviennent des travaux menés en psycholinguistique qui s'intéressent au déroulement temporel des étapes impliquées dans la production du langage oral. Par exemple, Indefrey et Levelt (2004) ont proposé un modèle de production orale qui implique cinq types de représentations. Celles-ci seraient supportées par des structures cérébrales distinctes qui s'activent successivement. Ainsi, 1) l'accès lexical se ferait vers 175 ms après la présentation d'un mot au niveau du gyrus temporal moyen (partie plus antérieure), 2) le lemma cible, activé vers 250 ms après le stimulus serait localisé dans le gyrus temporal moyen (partie plus postérieure), 3) le code de sortie phonologique lexical activé 330 ms après le stimulus impliquerait la partie postérieure du gyrus temporal moyen et supérieur), 4) la sortie phonologique syllabique qui survient 445 ms après la présentation du stimulus dépendrait des structures du cortex frontal postérieur et inférieur) et enfin, 5) le

processus d'articulation, environ 600 ms après la présentation du stimulus, impliquerait l'activation du gyrus precentral inférieur et postcentral.

Shalom et Poeppel (2008) proposent un modèle qui intègre les différentes données de la littérature. Ces auteurs distinguent trois fonctions dans le langage : a) la mémorisation qui est sous-tendue par le lobe temporal, b) l'analyse, sous-tendue par le lobe pariétal et c) la synthèse sous-tendue par le lobe frontal. Les régions dorsales de ces trois systèmes (temporal, pariétal et frontal) seraient également impliquées dans le traitement phonologique. Les régions centrales pour leur part, seraient impliquées dans le traitement morphosyntaxique, alors que les régions ventrales seraient responsables du traitement sémantique.

1.2.1 Évaluation pré-chirurgicale du langage

L'évaluation pré-chirurgicale du langage est d'autant plus importante qu'on observe une plus grande variabilité quant à la spécialisation hémisphérique chez les patients épileptiques que chez les individus neurologiquement sains (Springer et al., 1999). Dans ce contexte, l'évaluation pré-chirurgicale vise à déterminer la latéralisation et la localisation du langage et de la mémoire (Engel, 1996). L'hémisphère gauche est habituellement dominant pour le langage réceptif et expressif. Ainsi, on estime que 94% à 96% des individus droitiers neurologiquement sains et 74% des gauchers ont une spécialisation hémisphérique gauche pour le langage. En comparaison, 4% à 37% des patients épileptiques droitiers et 25% à 52% des patients épileptiques gauchers ou ambidextres ont une spécialisation hémisphérique droite pour le langage (Pujol, Deus, Losilla et Capdevila, 1999; Springer et al., 1999). L'âge d'apparition de l'épilepsie semble également contribuer à une représentation atypique du langage. Plus précisément, les personnes chez qui les crises ont débuté en bas âge auraient plus souvent une représentation atypique du langage, soit dans 70% des cas comparativement à 50% des patients chez qui les crises d'épilepsie

ont débuté après l'âge de 9 ans (Griffin et Tranel, 2007). Une étude récente en IRMf (Berl et al., 2014) a été complétée auprès de 220 patients ayant une épilepsie focale et 118 sujets contrôles. Une représentation atypique du langage a été observée chez 2,5% des sujets contrôles comparativement à 24,5% chez les patients épileptiques. Les auteurs ont identifié jusqu'à six patrons de latéralisation atypiques différents, incluant une activation symétrique bilatérale, un patron unilatéral croisé et un patron avec une activation plus importante à droite. Ils affirment que le fait d'être gaucher, d'avoir une épilepsie ayant débuté en bas âge et d'avoir un foyer épileptique à gauche sont des facteurs qui contribuent à une latéralisation atypique du langage. Plus précisément, une association a été trouvée entre le fait d'être gaucher et une latéralisation frontale droite, entre un début des crises en bas âge et une latéralisation temporale droite, et enfin, entre un foyer à gauche et des patrons de latéralisation à droite.

De façon générale toutefois, il n'existe pas de véritable consensus quant aux raisons de la représentation atypique du langage chez les patients épileptiques. Selon Miller, D'Souza et Zaninelli (2003), des accidents cérébraux ou des complications développementales contribueraient à cette localisation atypique.

Des hypothèses cliniques, génétiques, évolutionnistes, hormonales et anatomiques (Josse et Tzourio-Mazoyer, 2004) ont également été soulevées pour expliquer la représentation atypique langagière chez des sujets sains. La variabilité qui existe quant à la spécialisation hémisphérique pourrait être liée à la dominance manuelle ou encore au sexe. En effet, la spécialisation hémisphérique gauche pour le langage semblerait moins prononcée chez les femmes, dans les études anatomiques et d'imagerie (Josse et Tzourio-Mazoyer, 2004).

1.3 TECHNIQUES D'INVESTIGATION DU LANGAGE

Il existe différentes techniques d'investigation du langage. Celles-ci peuvent être qualifiées comme étant invasives pour le patient, peu invasives ou entièrement non-invasives. Différents protocoles d'imagerie sont en développement afin de compléter et/ou remplacer les méthodes utilisées plus couramment qui sont invasives. Dans un article récent (Papanicolaou et al., 2014), les auteurs suggèrent d'utiliser en premier lieu les méthodes telles que l'imagerie par résonance magnétique l'IRMf, la magnétoencéphalographie (MEG) et la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) et de ne recourir au test à l'amobarbital intracarotidien (TAI) et à la stimulation électrique que lorsque les résultats demeurent ambigus, même quand l'imagerie fonctionnelle est répétée.

1.3.1 Techniques invasives

1.3.1.1 Le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI)

Le test à l'amobarbital intracarotidien (TAI) était jusqu'à récemment reconnu comme le *gold standard* pour déterminer la spécialisation hémisphérique langagière et les fonctions mnésiques de chaque hémisphère. Le TAI consiste à injecter du sodium amyral dans le système carotidien. L'injection cause une anesthésie hémisphérique unilatérale d'environ 10 minutes. Durant cette période, les habiletés langagières et mnésiques de l'hémisphère non-anesthésié peuvent être évaluées (Binder et al., 1996). Différentes épreuves de langage réceptif et expressif sont utilisées incluant, par exemple, la lecture, la répétition de mots ou de phrases, les commandes verbales, la dénomination et la reconnaissance d'objets. Ainsi, le TAI permet d'évaluer directement la spécialisation hémisphérique.

Toutefois, cette technique est très invasive et des risques d'infarctus du myocarde, d'infection et d'hémorragie y sont associés (English et Davis, 2010). Certains patients ressentent un inconfort et peuvent réagir au TAI. Par ailleurs, tous les centres n'utilisent pas le même protocole pour évaluer le langage et la mémoire et l'interprétation demeure subjective. Lorsque les résultats sont ambigus, il n'est pas possible de répéter le test. De plus, le TAI ne permet pas la localisation intrahémisphérique des aires du langage et de la mémoire. Par ailleurs, il peut être difficile d'utiliser cette technique avec des enfants étant donné qu'il faut bien comprendre les consignes à suivre, demeurer immobile et participer aux épreuves durant la période d'anesthésie. La période d'évaluation est également très courte, puisque l'anesthésie ne dure que quelques minutes et celle-ci peut varier d'une personne à une autre. Enfin, la pénurie de sodium amytal à travers le monde rend l'utilisation de ce test plus difficile (Baxendale, 2009).

1.3.1.2 Stimulation électrique

Lorsque la chirurgie pose des risques pour les fonctions langagières, la stimulation électrique (*intraoperative electrocortical stimulation mapping*) est utilisée afin d'obtenir des informations précises concernant les aires du langage. Un courant électrique est appliqué aux régions corticales exposées pendant que le patient effectue une tâche de langage. Cette méthode est la plus fiable et la plus directe pour localiser les régions impliquées dans le langage. Cependant, cette technique est très invasive et la stimulation électrique peut provoquer des crises épileptiques. Ajoutons que cette méthode est coûteuse et que les résultats de la stimulation, lorsqu'ils sont ambigus, peuvent difficilement être répliqués (McDermott, Watson et Ojemann, 2005).

1.3.2 Techniques non-invasives

De nouvelles méthodes d'imagerie, peu ou entièrement non-invasives, sont utilisées de façon complémentaire dans le cadre de l'évaluation pré-chirurgicale des patients

épileptiques. Ces méthodes incluent l'IRMf, la tomographie par émission de positron (TEP), l'imagerie optique (IO), la MEG, la stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr), les potentiels évoqués et l'électrophysiologie de haute densité (EHD).

Les informations recueillies avec ces différentes méthodes sont complémentaires. Chacune des méthodes présente ses avantages et ses limites. Aucune de ces méthodes ne présente à la fois une excellente résolution temporelle et une excellente résolution spatiale. Par exemple, la MEG et l'électroencéphalographie (EEG) offrent une bonne résolution temporelle, elles enregistrent la synchronisation de potentiels évoqués cérébraux, mais elles offrent toutes deux une résolution spatiale limitée. L'IRMf mesure l'activité hémodynamique et permet d'étudier toute la surface corticale avec une résolution spatiale au mm près, mais le signal est lent puisqu'il dépend de la réponse hémodynamique. La combinaison de méthodes permet une investigation plus complète de l'activation cérébrale. Certains auteurs ont combiné des techniques d'imagerie auprès des patients afin de comparer l'apport de chacune des techniques. Par exemple, Shinshi et collaborateurs (2015) ont comparé la MEG et la STMr, Grummich, Nimsky, Pauli, Buchfelder et Ganslandt (2006) ont comparé l'IRMf et la MEG, Wallois, Mahmoudzadeh, Patil et Grebe (2012) et Nguyen et collaborateurs (2013) ont comparé l'EEG et l'imagerie optique (IO).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur les méthodes non-invasives à utiliser. L'IRMf et la MEG sont deux méthodes qui ont été utilisées par différents groupes de chercheurs et qui offrent des informations complémentaires pour évaluer les fonctions langagières.

1.3.2.1 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

L'IRMf permet de visualiser de façon indirecte l'activité cérébrale en enregistrant l'activité hémodynamique, c'est-à-dire en mesurant les variations des propriétés du flux sanguin pendant que le patient réalise une tâche cognitive. Typiquement, les régions qui

sont impliquées dans une tâche cognitive provoquent une augmentation du flux sanguin. L'IRMf remplace graduellement le TAI dans certains centres d'épilepsie et les études démontrent de bonnes corrélations entre ces deux méthodes (entre 80-100%) (Lassonde, Sauerwein, Gallagher, Theriault et Lepore, 2006). Les résultats d'IRMf concorderaient toutefois moins avec le TAI lorsque le foyer épileptique est situé dans l'hémisphère gauche et lorsque la représentation du langage est bilatérale (Benke et al., 2006).

Différents protocoles faisant appel à des tâches langagières ont été utilisés en IRMf (Benson et al., 1999; Binder et al., 1996; Binder, Swanson, Hammeke et Sabsevitz, 2008; Desmond et al., 1995; Rutten, Ramsey, van Rijen, Alpherts et van Veelen, 2002; Yetkin et al., 1998). Parmi les tâches de langage utilisées, la tâche de fluence verbale à partir d'un critère sémantique a permis d'identifier une spécialisation hémisphérique et de localiser les zones cérébrales impliquées dans la production du langage. Cette tâche consiste à demander aux participants de produire « subvocalement » le plus de mots possible dans une catégorie donnée (ex. fruits, légumes) présentée auditivement. Suite à cette tâche effectuée en IRMf, les chercheurs ont observé une activation du lobe frontal chez tous les participants et du lobe temporal dans 50% des cas (Lehericy et al., 2000).

Une tâche de compréhension auditive permettant de déterminer la spécialisation hémisphérique du langage et les zones du langage réceptif a été utilisée par un autre groupe de chercheurs (Schlosser, Hutchinson, et al., 1998). Les participants devaient écouter des segments d'une histoire dans leur langue maternelle. La tâche contrôle consistait à écouter les mêmes segments dans la langue turque. Suite à cette tâche de compréhension, les auteurs rapportent une activation dans la partie postérieure de la circonvolution temporale gauche chez tous les participants lors de l'écoute dans leur langue maternelle.

Les études récentes ont évalué l'utilité des différentes tâches langagières le plus fréquemment utilisées pour évaluer le langage réceptif et expressif (Black et al., 2015, Nadkarni et al., 2015, Korostenskaja et al., 2014, Pillai 2010). Pour l'évaluation du langage expressif, des épreuves de génération de mots (phonémique), de génération d'antonymes,

de génération de verbes et de dénomination d'images ont été utilisées. Le langage réceptif a été évalué à l'aide d'épreuves de décision sémantique, de compréhension de phrases, d'écoute passive d'histoires, de lecture de textes et de détection de rimes. Pillai (2010), suggèrent que les épreuves de génération de verbes et d'identification de rimes sont les deux épreuves de langage expressif permettant de bien latéraliser le langage. Les épreuves évaluant le langage réceptif n'ont pas fourni d'aussi bons résultats de latéralisation. Black et collaborateurs (2015) ont toutefois obtenu de une franche latéralisation avec l'épreuve de décision sémantique (nom d'une catégorie avec un mot subordonné, ex. : fruit-pomme) et de bons résultats d'activation avec une épreuve de compréhension de phrases. En fait, ces épreuves de langage réceptif ont permis d'obtenir de meilleurs résultats de latéralisation que l'épreuve de génération de mots (phonémique).

L'IRMf semble donc permettre la localisation des fonctions langagières avec une très bonne résolution spatiale. Cependant, cette méthode présente certains désavantages. Par exemple, les patients doivent demeurer immobiles pendant une longue période de temps (jusqu'à une heure) dans l'appareil. Lorsqu'utilisée auprès de jeunes enfants, d'individus claustrophobes ou de personnes avec des limitations mentales, cette technique nécessite parfois de recourir à la sédation. L'IRMf est également très coûteuse et n'offre pas une très bonne résolution temporelle. Finalement, le nombre de tâches qui peuvent être utilisées est limité puisque les patients doivent demeurer immobiles.

1.3.2.2 L'imagerie optique (IO)

L'IO repose sur la mesure des paramètres de migration des photons à travers les tissus biologiques. Ces photons proviennent de sources de lumière près du spectre de l'infrarouge (680-1000 nanomètres). Ainsi, le cortex est éclairé perpendiculairement au crâne à l'aide de sources à plusieurs points du scalp. Les photons émis par les sources doivent traverser la peau, les os et les tissus cérébraux (Ferrari, Mottola et Quaresima, 2004). Les détecteurs mesurent la quantité de photons absorbés dans les zones cérébrales

(Villringer, Planck, Hock, Schleinkofer et Dirnagl, 1993). Comme pour l'IRMf, l'activité cérébrale est mesurée de façon indirecte et l'on regarde les changements hémodynamiques associés à l'activité neuronale. Les changements de concentration d'hémoglobine oxygénée (HbO) et d'hémoglobine déoxygénée (HbR) en lien avec une fluctuation du volume sanguin cérébral sont donc étudiés. Ainsi, suite à l'activation cérébrale dans une région donnée, on note une augmentation du flux sanguin cérébral et du taux métabolique cérébral en oxygène (augmentation de la concentration de HbO et diminution de HbR) (Gratton et al., 1997).

L'IO a été utilisée pour étudier le langage auprès de personnes de tout âge, soit de la période néo-natale jusqu'à l'âge adulte (Wallois et al., 2012). Différents groupes de chercheurs ont eu recours à cette méthode pour évaluer le langage réceptif et expressif (Bortfeld, Fava et Boas, 2009; Gallagher, Bastien, et al., 2008) et démontrent que l'IO est efficace pour latéraliser le langage (Kennan, Kim, Maki, Koizumi et Constable, 2002; Watanabe et al., 1998). Les résultats obtenus avec l'IO corrélerent avec ceux obtenus avec le TAI et l'IRMf (Gallagher, Bastien, et al., 2008; Gallagher, Lassonde, et al., 2008; Gallagher et al., 2007; Kennan et al., 2002)

L'IO est une technique d'investigation cérébrale non-invasive qui ne présente aucun risque pour la santé des participants. Un avantage important de l'IO est la portabilité du matériel et le coût peu élevé en comparaison avec l'IRMf et la MEG. En outre, cette méthode est beaucoup plus facilement utilisable auprès d'une population pédiatrique parce qu'elle n'impose pas de restriction de mouvements durant l'enregistrement (Gallagher, Beland et Lassonde, 2012). Ainsi, des tâches de langage expressif peuvent être accomplies plus facilement et les sujets peuvent s'exprimer à voix haute sans causer d'artéfact. Un désavantage de cette méthode est la faible pénétration des photons qui ne permet pas l'enregistrement de l'activité cérébrale sous-corticale ou en provenance des structures profondes (Koizumi et al., 1999), ce qui la rend moins efficace pour localiser les structures impliquées dans les tâches de mémoire. De plus, les caractéristiques physiques des

participants peuvent limiter l'utilisation de cette méthode (Ferrari et al., 2004; Kameyama, Fukuda, Uehara et Mikuni, 2004; Strangman, Boas et Sutton, 2002). La couleur de la peau (peaux foncées) ainsi que la couleur et la densité de la chevelure (cheveux noirs ou denses) peuvent limiter la pénétration de la lumière à travers le scalp.

1.3.2.3 La stimulation transcrânienne magnétique répétée (STMr)

La STMr est la seule technique non-invasive qui, comme la stimulation électrique, permet d'interférer temporairement avec l'activité cérébrale dans le but de créer des lésions virtuelles. Ces lésions virtuelles constituent une façon de simuler la performance du patient s'il subissait une résection de la région cérébrale dans laquelle on a induit des lésions virtuelles. La STMr a recours à un stimulateur constitué d'une bobine de cuivre recouverte d'une gaine isolante dans laquelle on induit des changements de courants électriques. Lorsque placé sur le scalp, le stimulateur induit un champ magnétique qui dépolarise des populations neuronales et interfère avec l'activité cérébrale. En ciblant une région cérébrale spécifique et en mesurant les effets de l'interférence créée sur l'activité cérébrale dans cette région, cette méthode permet de vérifier l'impact que pourrait avoir la résection de la région cérébrale sur l'activité langagière du patient épileptique.

Différentes études ont évalué l'utilisation de la STMr dans le contexte de l'évaluation pré-chirurgicale des patients épileptiques (Epstein et al., 2000; Jennum, Friberg, Fuglsang-Frederiksen et Dam, 1994; Michelucci et al., 1994; Pascual-Leone, Gates et Dhuna, 1991). Plusieurs tâches verbales ont été expérimentées. Par exemple, durant la stimulation du lobe frontal et temporal de chaque hémisphère, on a demandé au patient de compter à voix haute pour examiner si la stimulation aurait pour effet d'arrêter la parole (Jennum et al., 1994; Pascual-Leone et al., 1991). Dans une autre étude, Epstein et collaborateurs (1996) ont demandé au patient de lire à voix haute durant la stimulation. Lorsque les auteurs ont comparé les résultats de latéralisation du langage obtenus avec

l'IAT et la STMr, la concordance des résultats obtenus avec les deux techniques variait d'une étude à l'autre. Le taux de concordance atteignait 95% dans l'étude de Jennum et collaborateurs (1994) et 71% dans l'étude de Epstein et collaborateurs (2000).

En plus d'interférer directement avec l'activité cérébrale, la STMr est peu coûteuse, facilement transportable et c'est la seule technique non-invasive qui permette d'interférer avec l'activité cérébrale pour une courte période de temps. Cette technique présente toutefois certains inconvénients rapportés par Abou-Khalil (2007). Elle peut en effet causer des céphalées, de la douleur de l'inconfort, ou générer de l'anxiété chez le sujet. Enfin, la STMr peut provoquer des crises épileptiques ou des symptômes transitoires et n'est généralement pas recommandée auprès de patients épileptiques (Michelucci et al., 1994; Theodore et al., 2002).

1.3.2.4 La tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP est une méthode d'imagerie qui permet de mesurer l'activité métabolique du cerveau. Cette méthode repose sur la détection de positons produits par une substance radioactive administrée au patient par voie intraveineuse. La TEP permet d'obtenir une image de l'activité cellulaire à l'intérieur du cerveau pour évaluer les fonctions cérébrales et l'intégrité du cerveau.

Différentes études ont évalué l'utilité de cette technique pour l'évaluation pré-chirurgicale du langage chez les patients épileptiques (Duncan et al., 1997; Ohta et al., 2003). Hunter et collaborateurs (1999) et Tatlidil, Xiong et Luther (2000) rapportent une forte concordance entre les résultats obtenus en TEP et ceux obtenus avec la TAI. Dans une étude menée auprès de 12 patients épileptiques, Hunter et collaborateurs (1999) ont en effet rapporté une valeur prédictive positive pour la latéralisation du langage se situant entre 88 et 91% lorsque les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec le TAI. Dans une autre étude, Tatlidil et collaborateurs (2000) ont utilisé une épreuve de génération de verbes à

partir de mots ou d'images et rapportent un taux de concordance de 95% entre les résultats obtenus en TEP et au TAI.

Il importe de noter que l'utilisation de traceurs radioactifs et la faible résolution temporelle et spatiale représentent des limites importantes de cette méthode.

1.3.2.5 L'électroencéphalographie (EEG)

L'EEG est une méthode d'enregistrement entièrement non-invasive. Elle repose sur l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau générée par l'activité des neurones. Plus précisément, le signal électrique est obtenu suite à la sommation des potentiels d'action postsynaptiques synchrones issus d'un grand nombre de neurones. Il s'agit de la technique la plus fréquemment utilisée pour détecter la présence d'anomalie cérébrale électrique, telle que de l'activité épileptique. Ainsi, des électrodes sont placées sur le scalp et permettent d'obtenir un tracé de l'activité électrique. L'EEG est une méthode très accessible et peu coûteuse. Par ailleurs, elle n'impose pas de contrainte quant aux mouvements étant donné que les électrodes sont placées directement sur la tête des sujets.

Les protocoles de recherche permettent d'étudier l'activité cognitive. Ainsi, le moyennage de plusieurs essais permet d'obtenir des potentiels évoqués ou ERP (*event-related potentials*) en réponse à des stimuli donnés. Les potentiels évoqués peuvent donc être utilisés afin d'évaluer le langage. Le moyennage de plusieurs essais permet d'identifier des patrons d'activation avec une très bonne résolution temporelle (Radeau, Besson, Fonteneau et Castro, 1998).

Les études en EEG permettent d'identifier des composantes qui sont définies selon leur latence d'apparition suite à la présentation d'un stimulus. Ainsi, on parle de déflexion

négative (N) et positive (P) selon leur niveau d'amplitude comparativement au niveau de base. Plus précisément, dans le contexte de l'évaluation du langage, des épreuves de fluence verbale et de mémoire sémantique ont été utilisées avec l'EEG. On regarde donc l'asymétrie du potentiel évoqué telle qu'enregistrée sur le scalp à l'aide de l'EEG. En général, les potentiels évoqués associés à une tâche verbale sont plus négatifs dans l'hémisphère gauche et ceux associés avec du matériel non-verbal sont plus négatifs dans l'hémisphère droit (Gerschlager et al., 1998). Par exemple, la N400 est une onde négative que l'on observe généralement 400 ms après la présentation d'un stimulus (Auchterlonie, Phillips et Chertkow, 2002; Phillips et Lesperance, 2003) dans la région centro-pariétale suite à la détection d'une erreur sémantique (Connolly, D'Arcy, Lynn Newman et Kemps, 2000) ou phonologique (Gallagher et al., 2014; Radeau et al., 1998).

Dans une revue de la littérature sur les techniques non-invasives d'investigation du langage (Abou-Khalil, 2007), l'auteur conclut que l'EEG ne permet pas de déterminer de façon fiable la spécialisation hémisphérique langagière au niveau individuel lorsque les résultats sont comparés à ceux obtenus avec le TAI. De plus, l'EEG ne permet pas de localiser de façon précise l'activité langagière car l'activité épileptique peut interférer avec la localisation des zones impliquées dans la fonction cognitive évaluée (Abou-Khalil, 2007).

1.4. LA MAGNÉTOENCÉPHALOGRAPHIE (MEG)

La MEG a été développée dans les années 1970 par des physiciens afin de localiser la source de l'activité électrique donnant naissance aux signaux magnétiques dans le cerveau (Figure 2a). Avec le développement de cette technologie, le nombre de capteurs a augmenté progressivement de sorte que les appareils commercialisés comptent aujourd'hui entre 100 et 300 capteurs (Figure 2b).

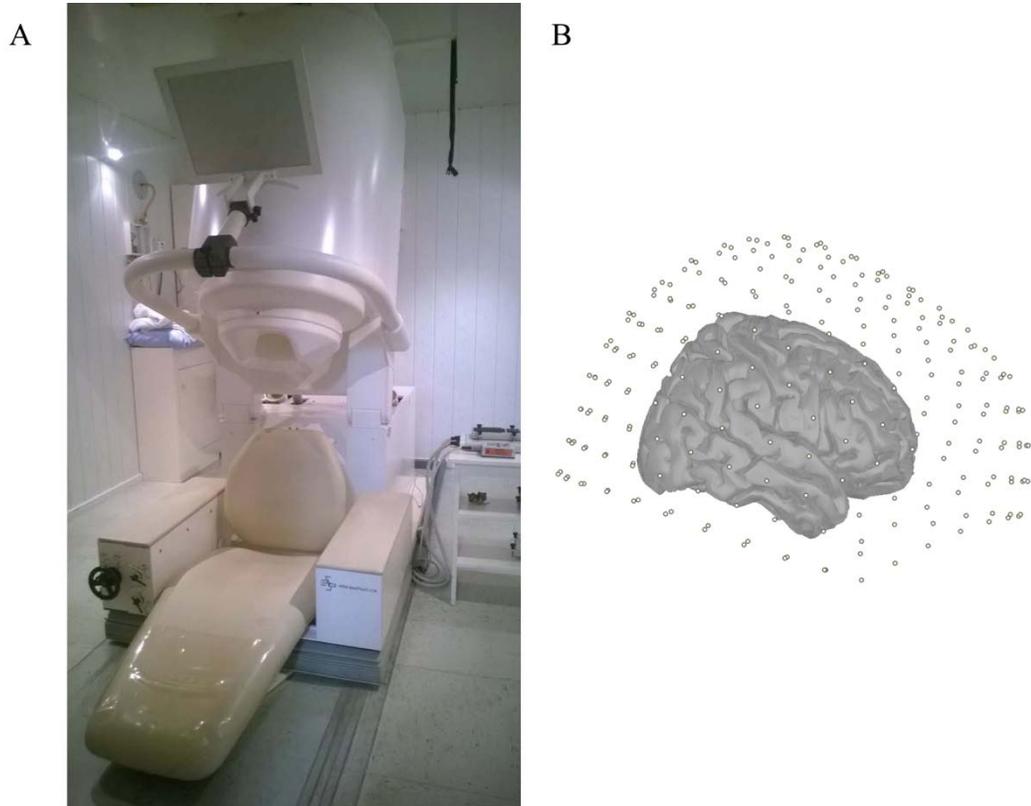
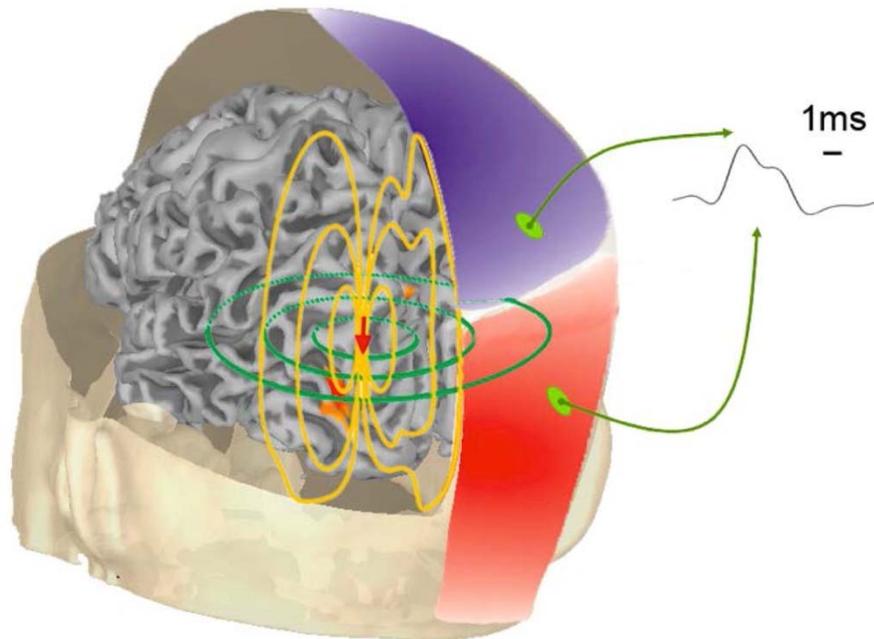


Figure 2. A) Magnétoencéphalographie. B) Capteurs MEG.

La MEG permet d'enregistrer directement l'activité électrique du cerveau en captant les champs magnétiques qui sont engendrés par les déplacements d'ions induits par l'activité des neurones pyramidaux (Figure 3). Ces flux de courant intracellulaires sont appelés des courants primaires. Ces derniers produisent également des courants extracellulaires compensateurs nommés courants secondaires, dont les champs magnétiques

résultants s'annulent. Ainsi, les capteurs MEG enregistrent généralement les courants primaires postsynaptiques (Hansen, Kringelbach et Salmelin, 2010).



Courtoisie : Sylvain Baillet, McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University

Figure 3. L'activité électrique du cerveau.

Le courant primaire est représenté avec la flèche rouge, les courants secondaires sont illustrés en jaune et le champ magnétique généré par l'activité électrique, en vert. Sur la surface de la tête, il est possible de voir le champ magnétique généré en bleu et rouge.

Les gradiomètres captent les variations d'intensité des champs magnétiques émanant de l'activité électrique du cerveau et chaque gradiomètre est relié à un *superconducting quantum interference device (SQUID)*. Les *SQUID* permettent de mesurer des champs magnétiques de très faible intensité. La MEG enregistre principalement des « clusters » de neurones situés dans les sillons du cortex qui sont parallèles à la surface de la tête. Des variations systématiques dans l'amplitude du champ magnétique enregistré à la surface sous la forme de champs évoqués (*event-related fields*) sont observées lorsque

l'activité des neurones excède un niveau de base. Un avantage d'utiliser les champs magnétiques (MEG) plutôt que les champs électriques (EEG) est que les champs magnétiques, contrairement aux champs électriques, passent à travers le crâne et les tissus cérébraux sans distorsion. Cette propriété des champs magnétiques permet une localisation précise des sources neuronales (Singh, 2014)

La MEG fait appel à un taux d'échantillonnage temporel élevé (par exemple : 1000 échantillons par seconde). Cette excellente résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde, permet ainsi de suivre en temps réel l'activité cérébrale. Ainsi, il est possible de déterminer quand, où et comment se manifeste l'activation cérébrale engendrée par une tâche effectuée par le participant. Dans les épreuves de langage, la portion précoce du signal (50-200 ms) représente l'activité primaire du cortex sensoriel (ex. visuel, auditif, etc.) tandis que l'activité plus tardive (après 200 ms) reflète l'activation de régions secondaires (ex. perception, compréhension, mémoire, prise de décision, etc.). La MEG permet également de détecter l'activité dysfonctionnelle du cerveau en particulier dans les cas de patients épileptiques ou d'autres patients présentant des syndromes neurologiques (ex. troubles cognitifs, troubles du mouvement, etc.).

La MEG est une méthode d'imagerie fonctionnelle du cerveau entièrement non-invasive, en ce sens qu'elle n'implique aucun contact direct avec le cerveau du patient. Ainsi, elle n'est associée à aucun risque pour la santé physique. Cette caractéristique la rend particulièrement intéressante et utile pour l'évaluation de populations pédiatriques. Finalement, il est possible de combiner ou de superposer les données recueillies avec la MEG à celles obtenues en IRM (anatomique ou fonctionnelle) et même de faire un enregistrement simultané en EEG pour obtenir des informations supplémentaires.

La MEG présente certains avantages sur l'EEG pour la localisation du langage. Premièrement, le signal enregistré par l'EEG est plus fortement dégradé en raison de l'hétérogénéité dans la conductivité du tissu cérébral. Cet effet est beaucoup plus limité avec la MEG, permettant une meilleure localisation spatiale de l'activité neuronale. De

plus, les résultats obtenus avec l'EEG dépendent de l'électrode de référence utilisée tandis que les mesures en MEG sont absolues et ne dépendent pas d'un point de référence.

Comme toutes les méthodes d'imagerie cérébrale, la MEG présente certaines limites. Par exemple, les patients doivent demeurer immobiles lors de l'enregistrement afin de réduire les artefacts associés au mouvement. De plus, la résolution spatiale de la MEG est plus faible que celle de l'IRMf. Bien que les méthodes d'analyse se raffinent progressivement, il existe toujours un certain degré de complexité associé à la localisation des sources de l'activité cérébrale enregistrée avec la MEG. Finalement, la MEG est une méthode d'imagerie relativement dispendieuse.

La MEG présente globalement plusieurs avantages importants pour l'évaluation pré-chirurgicale de patients épileptiques. Son excellente résolution temporelle et sa bonne résolution spatiale font d'elle un bon outil d'évaluation. Il importe de poursuivre les études en MEG afin de mieux comprendre son utilisation pour l'évaluation du langage réceptif et expressif avec des épreuves qui sont accessibles aux patients épileptiques, enfants et adultes. Les méthodes d'analyses doivent également être raffinées. Ainsi, nous poursuivrons avec l'étude plus approfondie de cette méthode dans le cadre de cette thèse.

1.4.1 Analyses des données

Les données MEG peuvent être analysées de différentes façons. Il est possible de générer la topographie des champs magnétiques enregistrés et moyennés sur l'ensemble du scalp. Il existe un grand nombre de méthodes d'analyses qui peuvent être appliquées aux données MEG en plus de ces cartes d'amplitude. Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons particulièrement à trois types d'analyses : les analyses de sources, les analyses pour le calcul de l'index de latéralité et les analyses factorielles.

1.4.1.1 Analyses de sources

Plusieurs méthodes sophistiquées de localisation de sources permettent de reconstruire l'origine de l'activité cérébrale dans le cerveau. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant à une méthode standard d'analyse des données MEG pour la localisation des sources de l'activité cérébrale. Plusieurs types d'analyses quantitatives des données MEG sont documentés dans la littérature. D'un point de vue méthodologique, on utilise souvent l'expression « problème inverse » pour désigner les différentes méthodes utilisées par les chercheurs dans le but de localiser les sources de l'activité cérébrale à partir de l'activité enregistrée sur le scalp (Figure 4). Les résultats dépendent en grande partie des suppositions sous-jacentes à la méthode d'analyse utilisée. La résolution du problème inverse demeure le principal défi des utilisateurs de la MEG étant donné qu'un nombre infini de configurations de sources pourrait expliquer l'activité enregistrée et qu'il faut déterminer la meilleure solution.

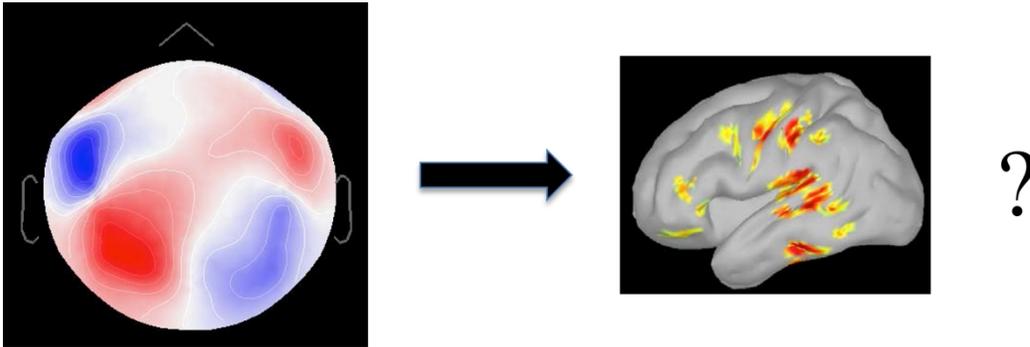


Figure 4. Le problème inverse.

Les divers modèles d'analyse de source qui ont été proposés dans la littérature (Burgess et al., 2011) pour l'analyse de données MEG font appel à deux types de méthode.

La première méthode d'analyse fréquemment utilisée consiste à définir un seul ou plusieurs dipôles (*equivalent current dipole*). Cette méthode assume que les sources neuronales sont focales. Dans les épreuves langagières par exemple, il est possible d'identifier un dipôle pouvant expliquer l'activité qui survient 150 ms après la présentation du stimulus. Lorsque le dipôle identifié explique bien les données (*goodness of fit*) selon le critère établi (par exemple : 90%), il est considéré comme étant valide. Un défi de cette méthode est qu'il faut estimer le nombre de dipôles avant de débiter les analyses.

Une seconde catégorie concerne les méthodes dites de « solution distribuée ». Ce type de méthode assume que les sources d'activités sont distribuées et qu'il existe un grand nombre de dipôles. Le problème consiste à identifier la distribution qui est la plus plausible. L'un des avantages de cette méthode est qu'elle n'impose pas de poser un modèle de sources a priori, mais en contrepartie, la distribution obtenue peut être difficile à interpréter.

Les modèles de localisation de source peuvent être sur-déterminés ou sous-déterminés. Un modèle sur-déterminé présente quelques sources (dipôles) alors que les modèles sous-déterminés sont utilisés lorsque plusieurs régions sont activées (modèles distribués). Étant donné que des réseaux distribués sont impliqués dans le traitement langagier, dans les études portant sur le langage, la méthode de solution distribuée peut être privilégiée à la méthode des dipôles puisque cette dernière limite l'activation à seulement une portion des réseaux impliqués dans la production et la compréhension du langage.

1.4.1.2 Index de latéralité

Les index de latéralité (IL) sont utilisés afin de quantifier la spécialisation hémisphérique du langage dans le contexte de l'évaluation pré-chirurgicale de patients épileptiques. C'est en appliquant les méthodes d'analyses décrites dans les paragraphes précédents que les données MEG peuvent être utilisées pour déterminer la latéralisation

hémisphérique du langage. La méthode des dipôles, qui est la plus fréquemment utilisée, consiste à analyser l'activité enregistrée 150 ms après la présentation du stimulus (Burgess et al., 2011). En évaluant le nombre de dipôles valides dans chaque hémisphère à l'intérieur d'une fenêtre temporelle, on calcule un index de latéralité à l'aide de la formule suivante : $IL = (Gauche - Droit) / (Gauche + Droit)$ dans laquelle Gauche et Droit correspondent au nombre de dipôles acceptables dans l'hémisphère gauche et droit respectivement. Les modèles distribués peuvent également être utilisés pour calculer l'index de latéralité en évaluant la force du signal mesurée dans chaque hémisphère plutôt que le nombre de dipôles. Dans ce cas, il est possible d'examiner la durée pendant laquelle le signal est plus fort à gauche qu'à droite et vice versa et d'indiquer cette valeur dans la formule de l'index de latéralité. Finalement, dans le cadre de cette thèse, nous avons développé une méthode très simple pour calculer l'index de latéralité. L'amplitude enregistrée directement au niveau des capteurs a été utilisée pour identifier la durée pendant laquelle le signal était plus fort à gauche qu'à droite et vice versa.

Afin d'interpréter la valeur obtenue suite au calcul de l'index, les critères suivants peuvent être utilisés. Si la valeur de l'IL se situe entre 0,10 et 1 l'hémisphère dominant est à gauche, tandis que si la valeur de l'IL se situe entre -0,10 et -1, la spécialisation hémisphérique est à droite. Un résultat entre -0,10 et 0,10 indique une activation bilatérale (Findlay et al., 2012; Rezaie et al., 2014; Tanaka et al., 2013).

1.4.1.3 Analyses factorielles

Les analyses factorielles permettent d'identifier différentes composantes à partir des données MEG. Elles peuvent également être appliquées aux données MEG sur le scalp (D'Hondt et al., 2010; D'Hondt et al., 2013) ou en utilisant les résultats des analyses de source (Maess, Friederici, Damian, Meyer et Levelt, 2002; Nakamura et al., 2004). Ainsi, les analyses par composante principale (ACP) permettent d'extraire les composantes

spatiales et temporelles associées aux tâches utilisées qui expliquent une portion de la variance dans les données. Un avantage important de cette méthode est que l'ACP est guidée par les données plutôt que par des hypothèses a priori. Dans un premier temps, une ACP temporelle peut être appliquée aux données MEG à tous les points temporels. Cette première étape permet d'obtenir des facteurs temporels. Après avoir identifié des facteurs expliquant la variance au niveau temporel, la seconde ACP permet d'évaluer la variance au niveau spatial pour déterminer les facteurs spatiaux. En somme, il est possible d'identifier les facteurs expliquant la plus grande part de variance dans les données aux niveaux temporel et spatial. L'ordre des ACPs peut être inversé et il est donc possible de débiter avec une ACP spatiale et de poursuivre avec l'ACP temporelle. Cette méthode permet donc de tirer avantage de la très grande précision temporelle de la MEG et d'identifier les sources d'activation.

1.4.2 Protocoles de langage utilisés en MEG : latéralisation et localisation

Les résultats obtenus pour la latéralisation du langage mesurés en MEG concordent généralement avec les index de latéralité obtenus avec le TAI. On observe une corrélation qui varie entre 80 et 95% (Burgess et al., 2011). Quant à la localisation intrahémisphérique, les données obtenues en MEG dans les tâches de langage expressif indiquent généralement une activation antérieure dans l'hémisphère gauche, correspondant à l'aire de Broca, située dans la partie postérieure du gyrus frontal inférieur (Billingsley-Marshall, Simos et Papanicolaou, 2004). Dans les tâches de langage réceptif, les données MEG révèlent une activation dans l'aire de Wernicke, située dans la partie postérieure de la fissure sylvienne de l'hémisphère gauche (Breier et al., 2005; Breier, Simos, Zouridakis et Papanicolaou, 1999; Papanicolaou et al., 1999). En plus de ces régions, des études en MEG ont rapporté des activations d'autres régions corticales et sous-corticales (Stemmer et Whitaker, 2008).

Parmi les tâches utilisées pour la latéralisation du langage réceptif, on retrouve des tâches simples d'écoute passive de voyelles, de tons et de mots (Kim et Chung, 2008;

Szymanski et al., 2001; Szymanski, Rowley et Roberts, 1999), mais également des tâches plus complexes de catégorisation et de reconnaissance de mots. Les résultats obtenus en MEG concordent avec la dominance manuelle et le TAI chez 71% des patients et 100% des sujets sains qui ont effectué une tâche d'écoute passive (Szymanski et al., 2001; Szymanski et al., 1999). Un meilleur taux de concordance est parfois obtenu lorsqu'on détermine la latéralité en se basant sur des régions cérébrales précises comme le gyrus frontal inférieur (94%) comparativement à la partie postérieure du gyrus temporal supérieur (71%) (Kim et Chung, 2008).

Certaines des tâches plus complexes utilisées pour la latéralisation du langage réceptif nécessitent l'attention des participants. Par exemple, dans une tâche de catégorisation sémantique (Simos, Breier, Zouridakis et Papanicolaou, 1998), les participants devaient déterminer si deux mots appartenaient à la même catégorie sémantique et si deux tons étaient identiques. Une plus grande activation de l'hémisphère gauche a été obtenue lors de la catégorisation des mots chez 87,5% des participants et une plus grande activation à droite pour les tons chez 62,5% des participants (Simos et al., 1998). D'autres protocoles utilisés à plusieurs reprises en MEG ont eu recours à une tâche de mémoire verbale, appelée tâche de reconnaissance de mots (Breier et al., 2001; Breier, Simos, Zouridakis et Papanicolaou, 2000; Papanicolaou et al., 2004; Simos et al., 1999). La tâche de reconnaissance de mots comprend deux phases. Dans la première phase, dite phase d'étude, les participants entendent et étudient une liste de mots. Dans la seconde phase, des listes de mots sont présentées aux participants. Une proportion des mots de la liste correspond aux nouveaux mots alors que les autres mots appartiennent à la liste présentée dans la phase d'étude. Les participants doivent lever l'index lorsqu'ils reconnaissent un mot appartenant à la liste qui leur avait été présentée dans la phase d'étude. Il a donc été possible de localiser l'activité cérébrale située dans les lobes frontaux et temporaux liée au langage et aux processus mnésiques impliqués dans cette tâche. Si les activités cérébrales enregistrées par ces auteurs en MEG sont vraiment reliées aux opérations mentales qui sont spécifiques à la mémoire verbale, cette tâche entièrement auditive présente un avantage notable puisqu'elle peut être utilisée pour évaluer la mémoire verbale auprès d'enfants et

d'adultes qui présentent des difficultés en langage écrit, ou auprès d'enfants qui ne maîtrisent pas encore la lecture. Lorsque cette tâche est utilisée, le taux de concordance entre les résultats obtenus en MEG et au TAI est de 86 à 92% (Breier et al., 2001; Breier, Simos, Zouridakis, Wheless, et al., 1999; Doss, Zhang, Risse et Dickens, 2009; Maestu et al., 2002; Papanicolaou et al., 2004).

Pour la localisation intrahémisphérique du langage réceptif, les chercheurs ont eu recours à l'écoute passive de voyelles, de tons et de mots, à des tâches d'écoute active, des tâches de décision lexicale, de reconnaissance auditive de tons, de reconnaissance de photos et de mots, de lecture et de catégorisation. Avec les tâches plus simples d'écoute passive, on obtient une activation des régions auditives primaires (Szymanski et al., 1999), du gyrus temporal supérieur, de la portion postérieure du lobe frontal inférieur (Szymanski et al., 2001), du gyrus temporal et du gyrus frontal inférieur gauche (Kim et Chung, 2008). Différentes tâches plus complexes ont également été utilisées. Dans une étude de décision lexicale, les participants devaient déterminer si deux mots étaient congruents selon un critère sémantique. Les paires de mots incongruents ont généré des réponses corticales très précoces (115 ms après leur présentation) dans les lobes temporal et frontal inférieur gauche (Shtyrov et Pulvermuller, 2007). Dans une tâche de décision sémantique (McDonald et al., 2009), de l'activité cérébrale a été observée dans les cortex visuels bilatéraux entre 80-120 ms lors de la présentation visuelle de nouveaux mots. Par la suite, l'activation s'est étendue au cortex fusiforme (160-200 ms) de façon plus importante dans l'hémisphère gauche. Entre 240-450 ms, l'activation est demeurée latéralisée à gauche dans les lobes frontal et temporal. Dans la tâche de reconnaissance de mots, les résultats obtenus montre une activation dans la portion postérieure des circonvolutions temporales supérieure et médiane, au niveau des circonvolutions angulaire et supramarginale, dans les parties médiale et basale du lobe temporal et dans les régions frontales inférieures de l'hémisphère gauche. Il est important de noter qu'il est fréquent d'obtenir une activation bilatérale de ces différentes régions (Breier et al., 2005; Breier et al., 2001; Papanicolaou et al., 2004; Simos et al., 1999). Ainsi, dans la plupart des cas, une activation du lobe temporal gauche est observée chez les sujets contrôles et épileptiques.

Différentes tâches ont également été utilisées pour la latéralisation du langage expressif, incluant des tâches de dénomination d'images, de production de verbes ou de mots et de fluence de lettres. La production des réponses se fait généralement de façon « subvocale » afin de ne pas créer d'artéfact lié au mouvement. Les tâches de générations de verbes et de mots permettent de déterminer avec le plus d'exactitude la spécialisation hémisphérique pour la production du langage. Par exemple, les résultats de la MEG et du TAI concordaient à 82% lors d'une tâche de génération de verbes (Bowyer, Moran, et al., 2005). Toutefois, très peu d'enfants ont complété l'épreuve et cette dernière pourrait être difficile pour des enfants épileptiques présentant des déficits langagiers.

Finale­ment, les tâches de localisation intrahémisphérique du langage expressif incluent la dénomination d'images, la production de verbes ou de mots et la fluence à partir de lettres (nommer des mots qui commencent par la lettre D) aussi appelée fluence phonémique. La plupart des études utilisant la tâche de dénomination d'images rapportent une activation au niveau du lobe temporal gauche (Kober et al., 2001; Levelt, Praamstra, Meyer, Helenius et Salmelin, 1998; Salmelin, Hari, Lounasmaa et Sams, 1994). Toutefois, deux études ont également rapporté une activation de l'aire de Broca (Bowyer et al., 2004; Kober et al., 2001). Les résultats obtenus avec la tâche de génération de verbes semblent plus robustes et un plus grand nombre d'études rapportent de l'activation dans le lobe frontal (Breier et Papanicolaou, 2008; Fisher et al., 2008; Kamada et al., 2006) comparativement au lobe temporal (Bowyer, Fleming, et al., 2005) avec ce type d'épreuve. Des études plus récentes (Simanova, van Gerven, Oostenveld et Hagoort, 2015) ont également rapporté une activation frontale gauche (gyrus frontal inférieur, gyrus frontal moyen) et temporale gauche (gyrus temporal postérieur moyen) durant la phase de préparation conceptuelle dans une épreuve de fluence sémantique. Un autre groupe de chercheurs (Pylkkanen, Bemis et Blanco Elorrieta, 2014) a utilisé une tâche de construction de phrases et a trouvé de l'activation du cortex préfrontal ventro-médian et du lobe temporal antérieur gauche.

En conclusion, deux épreuves de langage présentent des avantages importants et permettent d'obtenir des informations utiles quant à la latéralisation et la localisation intrahémisphériques du langage en MEG : la tâche de reconnaissance de mots pour le langage réceptif et la tâche de génération de verbes pour le langage expressif.

1.5 LES OBJECTIFS EXPÉRIMENTAUX

Ce projet a pour but de développer un protocole d'évaluation pré-chirurgicale alternatif et non-invasif pour la latéralisation et la localisation du langage et de la mémoire verbale qui sera accessible à une population pédiatrique souffrant d'épilepsie. Pour ce faire, des sujets contrôles effectueront des épreuves langagières lors d'enregistrements en MEG. Le protocole en MEG doit permettre de déterminer la spécialisation hémisphérique du langage et de localiser les aires du langage et de la mémoire verbale au sein de l'hémisphère dominant pour le langage. C'est pour cette raison que le protocole utilisé comprend une tâche de langage réceptif (mémoire verbale) et une tâche de langage expressif (fluence verbale). Enfin, la tâche de reconnaissance de mots (Breier et al., 2001) sert également à évaluer la mémoire verbale. Les deux tâches ont été adaptées à une population pédiatrique francophone.

1.5.1 Premier article

Le premier article de cette thèse est une recension de la littérature résumant les différentes études en MEG ayant pour objectif l'évaluation pré-chirurgicale du langage. Un total de 37 articles ont été analysés pour déterminer quelles tâches permettaient d'obtenir les meilleurs résultats de latéralisation intrahémisphérique et de localisation avec la MEG dans l'évaluation du langage réceptif et expressif chez des sujets contrôles et épileptiques.

1.5.2 Deuxième article

L'objectif principal de cette étude était de développer un protocole de langage permettant d'évaluer le langage réceptif, expressif ainsi que la mémoire verbale dans un

groupe de patients épileptiques. Un second objectif visait à déterminer si les épreuves pourraient éventuellement être utilisées auprès d'une population pédiatrique.

Dans un premier temps, deux tâches de langage, une tâche de mémoire verbale et une tâche de fluence verbale ont été développées puis validées auprès d'un groupe contrôle constitué d'adultes neurologiquement sains. Dans un second temps, le protocole a été utilisé auprès d'un groupe de patients épileptiques.

En nous basant sur les résultats d'études antérieures sur la localisation du langage, nous posons l'hypothèse que chez les sujets contrôles, notre protocole devrait permettre d'identifier l'activation des zones cérébrales normalement responsables du langage en MEG. Ainsi, pour la tâche de reconnaissance auditive de mots (mémoire verbale) qui vise l'évaluation de la mémoire verbale, en nous basant sur les études faites en MEG, nous nous attendons à une plus grande activation du lobe temporal. De plus, l'hémisphère dominant pour le langage devrait être activé, soit l'hémisphère gauche dans notre groupe contrôle puisque tous les individus de ce groupe étaient droitiers. La tâche de fluence verbale qui vise l'évaluation du langage expressif, devrait générer une activation dans le lobe frontal (aire de Broca) et, possiblement, le lobe temporal gauche. Pour le groupe épileptique, nous formulons l'hypothèse que la spécialisation hémisphérique mesurée par les indices de latéralité obtenus en MEG devraient correspondre à celle déterminée à l'aide d'autres méthodes d'évaluation pré-chirurgicale (IRMf, IAT ou stimulation électrique). Nous nous attendons également à observer des patrons d'activation plus diffus chez les patients épileptiques que chez les participants du groupe contrôle en raison d'une plus haute probabilité de réorganisation du langage chez le groupe épileptique.

Chapitre 2

Article 1 : Language tasks used for the presurgical assessment of epileptic patients with MEG

Language tasks used for the presurgical assessment of epileptic patients with MEG

Mona Pirmoradi ^{1,2}, Renée Béland ^{1,3}, Dang K. Nguyen⁴, Benoit A. Bacon ⁵,
Maryse Lassonde ^{1,2}

¹Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal

²Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Hôpital Sainte-Justine

³École d'orthophonie et d'audiologie, Université de Montréal

⁴Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Montréal (Notre-Dame)

⁵Psychology, Bishop's University

Article publié dans *Epileptic Disorders*, 2010, 12(2), 97-108.

2.1 Abstract

Determining the language dominant hemisphere and the intrahemispheric localization of this function are imperative in the planning of neurosurgical procedures in epileptic patients. New noninvasive diagnostic techniques are being developed to reduce the risks associated with more invasive techniques. The aim of this paper is to review the different protocols for lateralizing and/or localizing language functions using magnetoencephalography (MEG), a noninvasive technique. The reviewed studies include control and patient populations using various protocols which employ different expressive and receptive language tasks. The overall findings reveal high concordance between MEG and the intracarotid amobarbital test (IAT). Moreover, MEG allows intrahemispheric localization of receptive and expressive language functions. However, the different language tasks used with MEG, whether receptive or expressive, appear to activate the left temporal more than frontal areas. The best task to assess language comprehension in both adults and children appears to be a word recognition task. A verbal fluency task could be used to test language production in children and a verb generation task in adults.

Keywords: epilepsy surgery, language, magnetoencephalography, localization, lateralization

2.2 Introduction

The most commonly used treatment for epilepsy is pharmacotherapy (Killgore et al., 1999). However, an estimated 35% of patients with epilepsy develop medically intractable epilepsy. In these cases, surgery is widely used to remove the epileptogenic zone (Gates and Dunn, 1999). Resective epilepsy surgery is performed mainly in the temporal and frontal lobes (selective amygdalo-hyppocampectomies, anterior temporal lobectomies, or tailored temporal or frontal corticectomies). However, it must be previously determined that the resection will not have any substantial consequences on cognitive functions, such as language or memory. Determining the language dominant hemisphere and localizing the language function is particularly important in epileptic patients because they present greater variability in language dominance than neurologically healthy individuals (Berl et al., 2005). It is estimated that 94% to 96% of healthy right-handers and 74% of left-handers have left-hemisphere language dominance (Pujol et al., 1999; Springer et al., 1999). In contrast, 63% to 96% of right-handed epileptic patients and 48% to 75% of left-handed or ambidextrous epileptic patients show left-hemisphere language dominance (Helmstaedter et al., 1997; Springer et al., 1999).

The medical standard for determining the language dominant hemisphere prior to surgical resection is the intracarotid amobarbital test (IAT), also known as the Wada test (Wada and Rasmussen, 1960), hereinafter referred to as the IAT. It consists of an injection of sodium amobarbital into the left or right internal carotid arteries. This causes a temporary arrest of function in each hemisphere for approximately six to ten minutes, during which the unanaesthetised hemisphere is functionally assessed. Tasks used to assess language dominance include naming common objects, reading single words aloud, counting, and spelling single words. A major drawback of this test is that it determines lateralization only, and does not allow intrahemispheric localization of language functions. Moreover, because it is relatively invasive, this technique cannot be used with normal volunteers and is difficult to use with children. Finally, the IAT is associated with risks of stroke, infection, and haemorrhage (English and Davis, 2010).

When surgery is believed to put language functions at risk, electrical stimulation mapping (ESM) is used to obtain information on the specific location of the language areas. Using an electrical current, specific brain areas are stimulated while the patient is awake and performing a linguistic task. This method is the most reliable and direct way to localize language areas. However, it has several disadvantages: it is very invasive, there are associated risks such as stimulation-induced seizures, it requires that patients be awake, it is costly, and it cannot be revisited if results are ambiguous (McDermott et al., 2005).

Because of the risks and limitations associated with more invasive techniques of language exploration, it is very important to develop alternate, minimally invasive or noninvasive techniques that offer both lateralization and intrahemispheric localization. Recent advances in imaging technology have produced noninvasive and minimally invasive techniques: functional magnetic resonance imaging (fMRI), positron emission tomography, near infra-red spectroscopy, transcranial magnetic stimulation, and MEG to localize language functions. Functional magnetic resonance imaging is the technique that has received the most attention as a possible replacement for the IAT. However, this method presents certain disadvantages: it is very expensive, requires the patient's cooperation, and is less suitable for young or mentally challenged individuals (Pelletier et al., 2007). Of the remaining techniques, MEG is the only completely noninvasive technique offering excellent temporal and spatial resolution that can be used with children.

This paper reviews and examines the efficiency of different language tasks employed in studies that have used MEG to lateralize and localize intrahemispheric language functions in the human brain. The focus is on adaptability to a paediatric population. Following a brief description of the functioning of MEG, a review of studies that have used MEG to lateralize language functions is presented including an overview of the language comprehension and language production tasks used. The second part of the review focuses on studies aimed to determine the intrahemispheric localization of language within the dominant hemisphere. Some of these studies have used language comprehension

tasks and others language production tasks. A total of 37 studies from the last decade are reviewed, all of which were conducted either with control subjects or in the context of presurgical assessment of epileptic patients, patients with brain tumours, and other types of patients, including adults and children.

2.3 Magnetoencephalography

This technique measures the magnetic fields produced by electrical activity in the brain. Channels that record brain activity are placed inside a helmet which is installed on the head, without direct contact. The underlying principle is that synchronized neural currents induce weak magnetic fields that can be measured by MEG. Superconducting quantum interference devices (SQUIDS) allow measuring very low intensity magnetic fields generated by electrical activity in the brain. The device primarily detects neuron clusters located in the sulci of the cortex parallel to the surface of the head. Systematic variations in the strength of the magnetic flux recorded at the scalp in the form of event-related fields (ERF) are observed when regional neural activity exceeds background levels. The early

portion of the ERF waveform (150-200 ms) represents activity in the primary sensory cortex, whereas later portions (after 200 ms) reflect activation of association cortex such as areas responsible for language functions. For instance, in a semantic judgment task using visual stimuli (McDonald et al., 2009), activation was observed bilaterally in the visual cortex (80-120 ms), spread to the fusiform cortex (160-200 ms), and was dominated by left hemisphere activity in the frontal and temporal lobe regions (240-450 ms).

2.4 Hemispheric language lateralization

In order to find an alternative to the IAT, which, although invasive, is currently the medical standard for lateralization of language functions, many studies have attempted to

lateralize language functions using MEG. The term activation, which is derived from the fMRI literature, hereinafter refers to the magnetic field signature of neural activity at a particular point in time, as measured by MEG. Studies that have used language comprehension tasks are reviewed first, followed by studies that have used language production tasks. The methods and results of these studies are summarized in *table 1*.

When patient populations are studied, MEG and IAT findings are often compared. It is important to note that because it is invasive, the IAT cannot be performed on control subjects. Thus, in studies assessing control subjects, handedness is commonly used to determine the accuracy of MEG lateralization findings. However, the discordance between handedness and hemispheric dominance for language in normal populations makes this method problematic (Pujol et al., 1999; Springer et al., 1999).

2.4.1 Language comprehension

The simplest tasks used are passive listening tasks, in which participants listen to vowels, tones, or words (Szymanski et al., 1999; Szymanski et al., 2001; Kim and Chung, 2008). The accuracy of laterality findings using passive listening tasks varies between 71% for patients based on handedness and the IAT and 100% for controls based on handedness (Szymanski et al., 2001; Szymanski et al., 1999). Kim and Chung (2008) compared lateralization findings by looking at two areas of the brain separately: the inferior frontal gyrus (IFG) and the posterior part of the superior temporal gyrus (STG). Based on the IAT, of 17 patients, three were right- and 14 were left-hemisphere language dominant. When comparing IAT lateralization findings to MEG findings for the two structures separately, higher concordance between the IAT and MEG was found in the IFG (94%) than in the posterior STG (71%).

Other tasks are more complex and require participants to pay close attention to the stimuli. In a study using a categorization task, controls were instructed to listen to pairs of

words belonging to the same or different semantic categories and silently count the number of different semantic pairs. The same procedure was followed with different tones, where participants had to determine whether pairs of tones were the same or different. It was expected that these two tasks would yield opposite lateralization patterns. As expected, greater left hemisphere activation was seen in 87.5% of subjects with the wordmatching task, whereas 62.5% of subjects showed asymmetries favouring the right hemisphere with the tone-matching task (Simos et al., 1998). Breier et al. (1999b) found left hemisphere dominance in 87% of right-handed controls when determining whether a word was repeated, as opposed to 30% when determining whether a low note was repeated. Gootjes et al. (1999) asked controls to determine whether the first and last item in a group of vowels, tones, or piano notes were the same. When looking at activations only for groups in which the first and last item differed, they found that left hemisphere responses to vowels were significantly stronger than for tones or piano notes. Kirveskari et al. (2006) asked Finish-speaking participants to decide whether pairs of tones and Finish vowels were the same or different. When comparing the laterality index for strengths of the auditory-cortex 100 ms responses to vowels vs tones, they found left hemisphere dominance in 80% of right-handed subjects and right hemisphere dominance in 70% of left-handed subjects.

A frequently used word recognition task involves words that are presented either visually or auditorily, with some words being targets and others distractors. Target stimuli are usually presented for study before the test session. Target stimuli are then repeated and mixed with different distractors in each test block. Participants are asked to lift their index finger whenever they detect a repeated word (target). When this task was used with epileptic patients, MEG results showed high concordance with IAT results, varying between 86% and 92% of correct lateralization (Breier et al., 1999a; Breier et al., 2001; Papanicolaou et al., 2004; Maestú et al., 2002; Doss et al., 2009). One group found that, when controlling for IQ and excluding patients with below average scores, the concordance between MEG and the IAT increased from 75% to 90% (Merrifield et al., 2007). It therefore appears that when patients show reduced cognitive capacity, MEG is not 100% specific for language lateralization.

In a semantic judgment task, McDonald et al. (2009), found 75% concordance between MEG and the IAT when examining the laterality of temporoparietal sources, versus 100% with the IAT when examining the laterality of frontal sources. Hirata et al. (2009) used a reading task and found 85% concordance with the IAT in a sample of 60 patients. Finally, when lateralization was determined using both a reading and a picture naming task, it was possible to identify speech-related dominant hemispheric activity in most subjects (Kober et al., 2001).

In summary, although complexity of tasks and stimuli varies greatly, the findings are promising for the use of MEG to lateralize language functions with language comprehension tasks. In the studies that compared frontal and temporal activations to better identify lateralization (Fisher et al., 2008; Kim and Chung, 2008; McDonald et al., 2009), it appears that frontal activations were more accurate. It is important to note that, as indicated in table 1, 10 of the 16 studies summarized in this section compared MEG to IAT findings, with concordance varying between 71% and 94%. Studies comparing handedness with MEG findings showed greater variability in concordance (47% to 100%), and results should be interpreted with caution.

2.4.2 Language production

It is also important to assess not only receptive but also expressive language, especially when findings are compared to the IAT, because this test assesses both language production and comprehension. A few language production tasks have been used with MEG to determine language function lateralization: picture naming, verb generation, phonemic fluency, and word generation. In most studies, due to the movement-related artefacts in MEG, tasks involve covert responses (Bowyer et al., 2005b; Breier and Papanicolaou, 2008; Yamamoto et al., 2006). However, in one study participants were asked to first produce answers silently and then vocalize them. This was to ensure that participants completed the task and that the initial data were not contaminated by

movement caused by articulating the answers (Fisher et al., 2008). Fisher et al. (2008) compared verb generation, letter fluency, and picture naming tasks. They found the highest accuracy with the verb generation task (100%), followed by letter fluency (67%) and picture naming (44%) in controls. Yamamoto et al. (2006) obtained 91% accuracy for language lateralization using a word generation task in controls.

Overall, it appears that verb and word generation tasks are more accurate in determining language function lateralization with MEG. Nevertheless, most of these studies were conducted in controls, such that the findings could not be compared with the IAT. However, Bowyer et al. (2005b) compared MEG findings with the IAT and found 82% concordance with the verb generation task.

2.5 Intrahemispheric language localization

Because the IAT allows hemispheric language lateralization only, IAT and MEG findings for intrahemispheric localization of language functions cannot be compared. MEG findings are compared to those obtained from other imaging techniques (fMRI). In many studies, researchers determined regions of interest, brain areas that are typically involved in language tasks, such as Broca's area in language production tasks and Wernicke's area in language comprehension tasks. First, the protocols used for language comprehension are presented followed by the language production protocols (*table 2*).

2.5.1 Language comprehension

Passive listening tasks, which require participants to simply listen to stimuli without responding, were used to localize intrahemispheric sources of activation (Szymanski et al., 1999; Szymanski et al., 2001; Kim and Chung, 2008). Activation was found in the primary auditory cortical regions of the supratemporal plane (Szymanski et al., 1999), the superior temporal gyrus and posterior inferior frontal lobe (Szymanski et al., 2001) and the left

inferior frontal gyrus and superior temporal gyrus (Kim and Chung, 2008). Shtyrov and Pulvermüller (2007) investigated the early dynamics of semantic context integration in neurologically healthy, Finnish-speaking participants. They used Finnish word pairs, with the second word being semantically congruent with the first (e.g. “jam-eat”) or incongruent (e.g. “jam”-kick”). Surprisingly, they found that semantically incongruent stimuli elicited a brain response as early as 115 ms after the critical word onset, but not with semantically congruent words. Responses were maximal at the left temporal and inferior frontal cortical sites. This is the only study that reports such early activation, which is commonly associated with sensory treatment of information. In contrast to these listening tasks, Cornelissen et al. (2009) used a passive viewing task to determine when the contribution of the left IFG begins, as IFG is known to play an important role in reading and visual recognition. Left-lateralized IFG response to words was found at 100-250 ms (peak at 130 ms), which was significantly stronger than the response to consonant strings or faces.

Other more complex linguistic tasks have been studied using MEG. Martin et al. (1993) used a listening task in a case study using preoperative MEG to map the speechreceptive cortex in response to auditorily presented phonemes. The consonant-vowel syllables “da” and “ga” were presented. Patients had to covertly count all stimuli. Peak activation was observed anterior to Wernicke’s area. Härle et al. (2002) used a decision-making task in which drawings of objects were presented to German-speaking subjects. In two separate tasks, subjects had to indicate whether the name of the object was masculine or feminine or whether the object was man-made or natural by pressing a button. The grammatical gender decision task was expected to trigger brain activity around 200 ms during the retrieval of morphological information, and the activity was expected to be found predominantly in the left hemisphere. In contrast, the control task, which focused on semantic processes only, was expected to show bilateral activation. Results showed a left-temporal focus of activity 150-275 ms after stimulus onset in the gender decision compared to the semantic classification task, which showed right fronto-central activation as well as more extensive left hemispheric activity in the gender decision task 300-625 ms after stimulus onset.

Three studies (Breier et al., 1999b; Papanicolaou et al., 1999; Sun et al., 2003) used auditory recognition or decision tasks using words, tones, and pictures. Activation was found in the temporal lobe in the dominant hemisphere for all three tasks.

McDonald et al. (2009) used a semantic judgment task to investigate language comprehension. They hypothesized that language-related activity would spread along a posterior to anterior gradient, becoming increasingly leftlateralized in the temporoparietal and frontal lobe regions of interest. Activity was observed in the visual cortex bilaterally from 80-120 ms in response to novel words. Thereafter, activity spread to the fusiform cortex (160-200 ms) and was dominated by left hemisphere activity in response to novel words. From 240-450 ms, novel words produced activity which was left-lateralized in frontal and temporal lobe regions, including the anterior and inferior temporal, temporal pole and pars opercularis, as well as bilaterally in the posterior superior temporal cortex.

The word recognition task, described above in the first section, is probably the most extensively used task with MEG for the intrahemispheric localization of language functions. It has been used with both visual and auditory stimuli and has yielded promising results for localizing activity sources in both the frontal and temporal lobe (Breier et al., 1999a; Simos et al., 1999; Breier et al., 2001; Papanicolaou et al., 2004; Breier et al., 2005). This task has been performed using visual and auditory modalities. Overall, sources of late activity have been observed in the following areas with this task: the posterior part of the superior and middle temporal gyri, the angular and supramarginal gyri, the mesial aspects of the temporal lobe, the inferior frontal areas of the left hemisphere, and the basal temporal areas, although using the visual mode only. Moreover, it is important to note that bilateral activity is often observed in these areas. In three of the studies that used this task, very large samples of control participants ($n = 97$; Papanicolaou et al., 2006) and large patient populations ($n = 100$; Papanicolaou et al., 2004; Breier et al., 2005) were studied. Moreover, children were included in some samples. In the large control group study, significant bilateral activity was centred in the superior temporal gyrus (STG) and activity

was lateralized to the left middle temporal gyrus (MTG) after 150 ms. These findings were consistent across age, gender, and variation in task characteristics, such as presentation mode or number of stimuli used (Papanicolaou et al., 2006). One group examined the cross-language generalizability of this task with Spanish-speaking patients with epilepsy, and found activation in the left temporoparietal areas and the inferior frontal and insular regions (Maestú et al., 2002). Other groups that attempted to validate this task (Lee et al., 2006; Mohamed et al., 2008) confirmed activation in Wernicke's area. One group (Levelt et al., 1998) used a reading comprehension task to localize language functions by visually presenting four categories of sentence endings:

- probable final words;
- semantically appropriate but unexpected endings;
- anomalous endings;
- semantically inappropriate endings that started with the same phonemes as the most probable word.

Words were presented one at a time, and participants were instructed to concentrate on the meaning of the sentences. The cortical structures most consistently involved with comprehension were located near the left auditory cortex. The inappropriate final words evoked longer activation (250-600 ms). This activation could be related to the analysis of the meaning of the word and its role in the sentence. Kober et al. (2001) conducted a silent reading task with words presented visually to German-speaking participants. Wernicke's area was localized in the posterior part of the superior temporal gyrus and Broca's area was localized in the left frontal gyrus in all subjects. Hirata et al. (2009) also used a silent reading task with healthy subjects and patients to examine local oscillatory changes in the brain. Activation profiles differed between the two groups. In healthy volunteers, the left frontal and parietotemporal areas showed oscillatory changes. In the patient group, left frontal language areas were detected in 95.9% of cases, although activity in the posterior language areas was not as lateralized. Finally, Kamada et al. (2006 and 2007) used a word categorization task to localize language functions intrahemispherically. Activation was found in the superior temporal, middle temporal, and supramarginal gyri of the dominant hemisphere. Moreover, Kamada et al. (2007), in a study of 177 patients, found that

combined MEG and fMRI data yielded a 100% match with IAT results, including data on two patients who showed dissociation of expressive and receptive language areas. Grummich et al. (2006) used different language tasks with patients who had tumours to compare MEG and fMRI findings. Congruence was found between fMRI and MEG in 77% of patients for intrahemispheric language localization, results differed in 4% of cases, and in 19% of cases one modality showed activation but not the other. They concluded that more information about language centres is obtained by combining measurements and using multiple paradigms.

In summary, the different language comprehension tasks used to localize intrahemispheric sources of activity showed activation in the left temporal lobe in most cases, in both control and patient populations.

2.5.2 Language production

Different language production tasks have also been used with MEG to localize intrahemispheric language functions. The picture naming and verb generation tasks are the two most often used tasks with MEG to localize language production functions. As mentioned above, the verb generation task was found to be much more accurate than the picture naming task in lateralizing language functions. When looking at the source of these activations, the frontal lobe, responsible for expressive language, is expected to be activated. Most of the studies using picture naming tasks reported activation localized in the left temporal lobe (Salmelin et al., 1994; Levelt et al., 1998; Kober et al., 2001). However, in two studies activation was also observed in Broca's area (Kober et al., 2001; Bowyer et al., 2004). Using the verb generation task, more studies found activation in the frontal lobe (Kamada et al., 2006; Breier and Papanicolaou, 2008; Fisher et al., 2008) than in the temporal lobe (Bowyer et al., 2005a). Fisher et al. (2008) found that the verb generation task elicited decreased spectral power in regions of the left frontal lobe in all participants. The localization of this decrease varied across individuals, but was present in the IFG for all participants and typically extended to include areas of the precentral gyrus and premotor

cortex. Moreover, in a Japanese noun generation task, subjects had to successively generate a noun which started with the last kana letter (a syllable) of the noun generated immediately previously. Activation was found in the left frontal and temporal areas (Yamamoto et al., 2006). In addition, in a letter fluency task, participants had to generate a single word beginning with a given letter. Left-lateralized patterns of spectral power decrease in the frontal cortex were found in 67% of participants (Fisher et al., 2008).

2.6 Source localization methods

Linear inverse source estimates of cortical current density are used to locate sources of MEG activity. Results depend on the underlying assumptions of the particular source model used. The methods of analysis used in the reviewed studies are summarized in table 2, right column. Inverse solutions or source localization methods can be divided into two big groups: the equivalent current dipoles (ECD) and the distributed solutions. In most of these studies, the neuromagnetic fields elicited by the stimuli were recorded and the sources modelled as single ECD fitted at different successive time intervals (e.g. 1 ms, 4 ms). A current dipole consists of a point source, with a given position, orientation and dipolar moment (strength). The ECD is the best-fitting current dipole, in terms of maximum field variance. In some cases the estimated activity sources associated with the late components of the ERFs (200 ms after stimulus onset) were examined (Simos et al., 1998). Others limited ECD computation to latency periods during which a single pair of magnetic flux extremes dominated the left and/or right half of the head surface (e.g. Maestú et al., 2002). According to the article by Simos et al. (1998), the single ECD model was part of the standard analysis protocol in essentially all clinical MEG applications. A single ECD has been found sufficient to account for 90–95% of the variance in ERF data. Levelt et al. (1998) integrated the ECDs in a multidipole source model, derived by fitting dipoles to the entire spatiotemporal field pattern. They obtained source models which explained 80-90% of the data variance. However, such findings should be interpreted with caution due to the ill-posed nature of the inverse problem, given that the possible sources are far more than the number of sensors used to measure the source activities. Boundary effects, multiple dipolar

activity, and cancellation effects can influence the brain's neuromagnetic fields and the resultant ECD modelling. Other studies used distributed solutions such as the minimum norm estimate (MNE) and multi resolution FOCUSS (MR-FOCUSS). For example, Harle et al. (2002) used the MNE, an inverse method for reconstructing the primary current underlying extra-cranially recorded responses. Unlike ECD modelling, MNE requires no a priori knowledge of the possible source configuration or restriction of the MEG channels included in the model (Breier and Papanicolaou, 2008). McDonald et al. (2009) applied a spatiotemporal analysis to estimate the time courses of cortical activity using a distributed source solution.

Bowyer et al. (2004, 2005a, 2005b) used multi resolution FOCUSS (MR-FOCUSS), a current density imaging technique that detects focal concentrations of cortical activity. MR-FOCUSS enables a time sequence of whole brain images of focal and extended source structures to be constructed. They also used ECD source localization in their analysis and compared the two methods. Results showed that MR-FOCUSS analysis can provide the anatomical location of the multiple cortical areas involved in the language process. Moreover, because MR-FOCUSS produced reasonable localizations in a large number of patients, with similar temporal and spatial evolution in the several patients with whom it was not possible to fit dipoles even when using less rigid criteria, it would appear that MR-FOCUSS is more sensitive and useful than ECD. The authors argue that ECD works well for stationary, non-distributed sources such as early cortical latencies in evoked response data. However, for spontaneous transients such as language comprehension, the model would not be robust, in part, because multiple cortical sites originating from non-stationary distributed sources are active for only a short period. Because language processing involves numerous cortical areas that may be simultaneously active, current density imaging techniques such as MR-FOCUSS are well suited for mapping MEG data onto corresponding cortical structures. This approach provides a temporal display of all the concurrent activity involved during language processing.

2.7 Supplementary analyses

Synthetic aperture magnetometry (SAM) is a beamforming technique used to locate frequency-specific spectral power changes associated with a task (Mohamed et al., 2008; Fisher et al., 2008) in a given time range. It is not a proper inverse solution but is used to estimate spectral changes in the space of sources. For instance, Fisher et al. (2008) found decreases in beta-band power associated with sources in the left hemisphere. Similarly, other groups used time frequency analyses and found differences in beta band oscillation activity (Kim and Chung, 2008; Cornelissen et al., 2009).

2.8 Conclusion

In summary, based on the reviewed studies, the word recognition task is the only language comprehension task used in both children and adults that yields high concordance between MEG and the IAT for language lateralization. This task also allows intrahemispheric localization of language functions in the areas of interest (Wernicke's and Broca's areas). For language production, the verb generation task yielded high concordance between MEG and the IAT and enabled location of activation in the frontal lobe. However, this task is difficult to use with young children. A simpler version, such as a verbal fluency task, would be more appropriate for children, and this has been used in studies where participants hear a letter name and have to produce words beginning with that letter. A similar task could involve producing words from a particular category. MEG directly measures neurophysiological processes with a high temporal resolution and therefore has the potential to localize neurophysiological processes within the whole brain. It has been useful in determining hemispheric language dominance in presurgical patients and mapping language function areas. MEG has been used to identify both frontal and temporal areas of activation and to identify language dominance in agreement with other methods, such as fMRI and the IAT. The reliability and validity of this technique have also been confirmed. When drawing from the literature to develop a language protocol, certain factors need to be

taken into account, especially if the protocol must be adapted for children. For example, tests should be relatively short because MEG requires immobility. The presentation mode can also influence results. Some argue that the auditory mode elicits asymmetric cerebral activation in favour of the left hemisphere, while others prefer visual presentation because visual stimuli activate areas located further from Broca's and Wernicke's areas. Of the studies reviewed here, many more used auditory than visual mode. Moreover, it is easier to use auditory stimuli with children who cannot read or who have reading disabilities. It is imperative that the tasks are accomplished by a paediatric population. In addition, the complexity of stimuli may influence results. For example, vowels are acoustically and linguistically simpler than words. Therefore, a word-related task would more likely evoke a greater portion of the linguistic neural pathways involved in lexical and semantic processing. It is also very important to note that because MEG has high temporal resolution, when long stimuli are used and analyzed (sentences), more variability will be found between participants due to inter-subject differences in processing. Consequently, averaged signals will be blurred and imprecise. Ideally, the analysis should be limited to a portion of the signal equal to or smaller than the word length. Moreover, in any language protocol, it is important to assess language comprehension and language production, especially if the findings are to be compared with IAT results. Based on the studies reviewed here, covertly produced responses allow investigating language production and yield activation in the areas of interest (Wernicke's and Broca's areas).

For the reviewed studies, different methods of analysis were used to determine the location of cortical sources involved in language processing and these locations were subsequently mapped using brain MRIs. These methods need to be taken into account when addressing the limitations of MEG, as they restrict the potential for interpretation. They may also contribute to differences in findings. The inverse solution is often used to estimate the source of language activation. However, this method presents drawbacks, and it allows only indirect estimates of the activity source based on MEG findings. Most of the studies reviewed here used ECD to model the data. Other analysis methods (MNE, MR-FOCUSS, SAM, etc.) were also used, and in all cases, activation in regions of interest compared for

similar tasks, the findings are inconsistent. Across studies, the timing of lateralization and localization also varied. In most cases, late fields were analyzed (after 150 ms), but in some cases early fields (before 150 ms) yielded interesting findings. The paradigm used can influence these findings (Shtyrov and Pulvermüller, 2007; Gootjes et al., 1999). Overall, there is a clear need for standardized protocols and methods of analysis to enable comparisons of findings from different research centres.

A significant advantage of MEG is that it allows examining both hemispheres simultaneously, which is especially useful in epileptic populations, in which language lateralization is more variable. Similarly, in neurologically intact individuals, language often involves bilateral cortical networks. This was observed in the studies reviewed here, which showed bilateral activity in many cases, although left hemisphere activations were generally stronger. Furthermore, there is rarely a single source of activation during language comprehension, but rather multiple areas of activation. From the results of these studies, one might conclude that no task is purely linguistic: they all involve to a greater or lesser degree other cognitive operations such as attention or memory. Thus, the results of language studies also showed cortical activity that depended on other cognitive functions.

To conclude, MEG offers many important advantages: it is completely noninvasive, can be used with children, has excellent temporal resolution, and allows intrahemispheric localization of sources of activity. In short, it is an excellent presurgical assessment tool for localizing language functions. Nonetheless, MEG has some limitations. For example, it cannot be used with patients who have metal implants, very young children or non cooperative patients, and it is relatively expensive. It has also been argued that it is difficult to assess language production with MEG. In the studies reviewed here it was possible to examine language production using MEG. However, it should be noted that the language production tasks did not systematically activate frontal regions, which should have been the case. This may be due to the fact that most tasks used covert production of answers. MEG is less sensitive than other techniques to detect deep and very small sources. Ultimately, it appears that using more than one technique could yield a more complete picture of

activation profiles. It is important to include more than one task when assessing language functions in patient populations prior to surgery, and to include both language comprehension and production tasks, which have been shown to yield activation in the regions of interest. Thus, the best task to assess language comprehension in both adults and children appears to be a word recognition task. A verbal fluency task could be used to assess language production in children and a verb generation task in adults.

2.9 Acknowledgements

We would like to thank Latifa Lazzouni, Fabien d'Hondt, and Eduardo Martinez for reviewing the manuscript. We also thank Margaret McKyes for thoroughly editing the manuscript.

2.10 Financial support

This study was supported by the Canada Research Chair Program (Maryse Lassonde), the Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ) (Maryse Lassonde, Renée Béland, Dang K. Nguyen and Mona Pirmoradi), and a scholarship awarded by the Canadian Institutes of Health Research (Mona Pirmoradi).

2.11 Disclosure

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

2.12 References

- Berl, MM, Balsamo LM, Xu B, *et al.* Seizure focus affects regional language networks assessed by fMRI. *Neurology* 2005; 65: 1604-11.
- Bowyer SM, Flemming T, Greenwald MI, *et al.* Magnetoencephalographic localization of the basal temporal language area. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 229-34.
- Bowyer SM, Moran JE, Mason KM, *et al.* MEG localization of language-specific cortex utilizing MR-FOCUSS. *Neurology* 2004; 62: 2247-55.
- Bowyer SM, Moran JE, Weiland BJ. Language laterality determined by MEG mapping with MR-FOCUSS. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 235-41.
- Breier JI, Castillo EM, Simos PG, *et al.* Atypical language representation in patients with chronic seizure disorder and achievement deficits with magnetoencephalography. *Epilepsia* 2005; 46: 540-8.
- Breier JI, Papanicolaou AC. Spatiotemporal patterns of brain activation during an action naming task using magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol* 2008; 25:7-12.
- Breier JI, Simos PG, Zouridakis G, *et al.* Language dominance determined by Magnetic source imaging: a comparison with the Wada procedure. *Neurology* 1999; 53: 938-45.
- Breier JI, Simos PG, Zouridakis G, Papanicolaou AC. Lateralization of cerebral Activation in auditory verbal and non-verbal memory tasks using magnetoencephalography. *Brain Topogr* 1999; 12: 89-97.

- Breier JI, Simos PG, Wheless JW, *et al.* Language dominance in children as determined by magnetic source imaging and the intracarotid amobarbital procedure: A comparison. *J Child Neurol* 2001; 16: 124-30.
- Cornelissen PS, Kringelbach ML, Ellis AW, Whitney C, Holliday IE, Hansen PC. Activation of the left inferior frontal gyrus in the first 200 ms of reading: Evidence from magnetoencephalography (MEG). *PLoS One* 2009; 4: e5359.
- Doss RC, Zhang W, Risse GL, Dickens DL. Lateralizing language with magnetic source imaging : Validation based on the Wada test. *Epilepsia* 2009: 1-7.
- English J, Davis B. Case report: Death associated with stroke following intracarotid amobarbital testing. *Epilepsy Behav* 2010; 17(2): 283-4.
- Fisher AE, Furlong PL, Seri S, *et al.* Interhemispheric differences of spectral power in expressive language: a MEG study with clinical applications. *Int J Psychophysiol* 2008; 68: 111-22.
- Gates JF, Dunn ME. Presurgical assessment and surgical treatment for epilepsy. *Acta Neurol Belg* 1999; 99: 281-94.
- Gootjes L, Raji T, Salmelin R, Hari R. Left-hemisphere dominance for processing of vowels: a whole-scalp neuromagnetic study. *Neuroreport* 1999; 10: 2987-91.
- Grummich P, Nimsky C, Pauli E, Buchfelder M, Ganslandt O. Combining fMRI and MEG increases the reliability of presurgical language localization: A clinical study on the difference between and congruence of both modalities. *Neuroimage* 2006; 32: 1793-803.
- Härle M, Dobe C, Cohen R, Rockstroh B. Brain activity during syntactic and semantic processing—a magnetoencephalographic study. *Brain Topogr* 2002; 15: 3-11.

- Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain Cogn* 1997; 33: 135-50.
- Hirata M, Goto T, Barnes G. Language dominance and mapping based on neuromagnetic oscillatory changes: comparison with invasive procedures. *J Neurosurg* 2009: 1-11.
- Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F. Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Neurosurgery* 2007; 60: 296-305.
- Kamada K, Takeuchi F, Kuriki S, Todo T, Morita A, Sawamura Y. Dissociated expressive and receptive language functions on magnetoencephalography, functional magnetic resonance imaging, and amobarbital studies. *J Neurosurg* 2006; 104: 598-607.
- Killgore WDS, Glosser G, Casasanto DJ, French JA, Alsop DC, Detre JA. Functional MRI and the Wada test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. *Seizure* 1999; 8: 450-55.
- Kim JS, Chung CK. Language lateralization using MEG beta frequency desynchronization during auditory oddball stimulation with one-syllable words. *Neuroimage* 2008; 42: 1499-507.
- Kirveskari E, Salmelin R, Hari R. Neuromagnetic responses to vowels vs. tones reveal hemispheric lateralization. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 643-8.
- Kober H, Möller M, Nimsky C, Vieth J, Fahlbusch R, Ganslandt O. New approach to localize speech relevant brain areas and hemispheric dominance using spatially filtered magnetoencephalography. *Hum Brain Mapp* 2001; 14: 236-50.

- Lee D, Sawrie SM, Simos PG, Killen J, Knowlton RC. Reliability of language mapping with magnetic source imaging in epilepsy surgery candidates. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 742-9.
- Levelt WJ, Praamstra P, Meyer AS, Helenius P, Salmelin R. An MEG study of picture naming. *J Cogn Neurosci* 1998; 10: 553-67.
- Maestú F, Ortiz T, Fernandez A, *et al.* Spanish language mapping using MEG : a validation study. *Neuroimage* 2002; 13: 1579-86.
- Martin NA, Beatty J, Johnson RA, *et al.* Magnetoencephalographic localization of a language processing cortical area adjacent to cerebral arteriovenous malformation. Case report. *J Neurosurg* 1993; 79: 584-8.
- McDermott KB, Watson JM, Ojemann JG. Presurgical language mapping. *Curr Dir Psychol Sci* 2005; 14: 291-5.
- McDonald CR, Thesen T, Hagler Jr DJ, *et al.* Distributed source modeling of language with magnetoencephalography: Application to patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2009: 1-11.
- Merrifield WS, Simos PG, Papanicolaou AC, Philpott LM, Sutherling WW. Hemispheric language dominance in magnetoencephalography: sensitivity, specificity, and data reduction techniques. *Epilepsy Behav* 2008; 10: 120-8.
- Mohamed IS, Cheyne D, Gaetz WC, *et al.* Spatiotemporal patterns of oscillatory brain activity during auditory word recognition in children: A synthetic aperture magnetometry study. *Int J Psychophysiol* 2008; 68: 141-8.
- Papanicolaou AC, Pazo-Alvarez P, Castillo EM, *et al.* Functional neuroimaging with MEG: normative language profiles. *Neuroimage* 2006; 33: 326-42.

- Papanicolaou AC, Simos PG, Breier JI, *et al.* Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. *J Neurosurg* 1999; 90: 85-93.
- Papanicolaou AC, Simos PG, Castillo EM, *et al.* Magnetoencephalography: a noninvasive alternative to the Wada procedure. *J Neurosurg* 2004; 100: 867-76.
- Pelletier I, Sauerwein HC, Lepore F, Saint-Amour D, Lassonde M. Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disord* 2007; 9: 111-26.
- Pujol J, Deus J, Losilla JM, Capdevilla A. Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology* 1999; 52: 1038-43.
- Salmelin R, Hari R, Lounasmaa OV, Sams M. Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature* 1994; 368: 463-5.
- Shtyrov Y, Pulvermüller F. Early MEG activation dynamics in the left temporal and inferior frontal cortex reflect semantic context integration. *J Cogn Neurosci* 2007; 19: 1633-42.
- Simos PG, Breier JI, Zouridakis G, Papanicolaou AC. Assessment of functional cerebral laterality of language using magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 364-72.
- Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JI, *et al.* Localization of language-specific cortex by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. *J Neurosurg* 1999; 91: 787-96.
- Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, *et al.* Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects : A functional MRI study. *Brain* 1999; 122: 2033-45.

- Sun J, Wu J, Li S, Wu Y, Liu, L. Localization of the human language cortex by magnetic source imaging. *Hum Brain Mapp* 2003; 116: 1039-42.
- Szymanski MD, Perry DW, Gage NM, *et al.* Magnetic source imaging of late evoked field responses to vowels: toward an assessment of hemispheric dominance for language. *J Neurosurg* 2001; 94: 445-53.
- Szymanski MD, Rowley HA, Roberts TP. A hemispherically asymmetrical MEG response to vowels. *Neuroreport* 1999; 10: 2481-6.
- Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J Neurosurg* 1960; 17: 266-82.
- Yamamoto M, Ukai S, Shinosaki K. Spatially filtered magnetoencephalographic analysis of cortical oscillatory changes in basic brain rhythms during the Japanese 'Shirotiri' word generation task. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 215-22.

2.13 Tables

Table 1. MEG studies investigating hemispheric language lateralization.

<i>Language comprehension</i>						
Task Reference	Stimuli used	# of participants	Type of participants	Age	Concordance with IAT	Concordance with handedness
Passive listening Szymanski <i>et al.</i> 1999	Vowels, tones	7	Controls	m = 35	-	100%
Passive listening Szymanski <i>et al.</i> 2001	Vowels	15	Patients	14-56	71%	71%
Passive listening Kim and Chung 2008	Words	17	Patients	17-52	71%-94%	-
Categorization Simos <i>et al.</i> 1998	Words, tones	16	Controls	28-53	-	87.5%
Auditory recognition Breier <i>et al.</i> 1999b	Words, tones	15	Controls	26-44	-	87%
Auditory recognition Gootjes <i>et al.</i> 1999	Vowels, tones, notes	11	Controls	23-30	-	91%
Auditory recognition Kirveskari <i>et al.</i> 2006	Tones, vowels	27	Controls	21-54	-	70%-80%
Word recognition Breier <i>et al.</i> 1999a	Words (visual-auditory)	26	Patients	8-56	92%	-
Word recognition Breier <i>et al.</i> 2001	Words (visual-auditory)	19	Patients	8-18	87%	-
Word recognition Papanicolaou <i>et al.</i> 2004	Words (auditory)	100	Patients	8-56	87%	-
Word recognition Maestú <i>et al.</i> 2002	Words (auditory)	8	Patients	m = 25	87.5%	-
Word recognition Merrifield <i>et al.</i> 2007	Words (auditory)	16	Patients	m = 31.5	90%	-
Word recognition Doss <i>et al.</i> 2009	Words (auditory)	35	Patients	m = 29.6	86%	-
Semantic judgment McDonald <i>et al.</i> 2009	Words (visually)	8	Patients	25-53	75%-100%	-
Reading Hirata <i>et al.</i> 2009	Words	60	Patients	-	85%	-
Reading and picture naming Kober <i>et al.</i> 2001	Word	15	Controls & Patients	26-67	-	93%
<i>Language production</i>						
Task Reference	Articulation	# of participants	Type of participants	Age	Concordance with IAT	Concordance with handedness
Picture naming Bowyer <i>et al.</i> 2005b	Covert	27	Patients	10-59	78%	-
Picture naming Fisher <i>et al.</i> 2008	Covert and overt	9	Controls	24-48	-	44%
Verb generation Bowyer <i>et al.</i> 2005b	Covert	27	Patients	10-59	82%	-
Verb generation Breier and Papanicolaou 2008	Covert	8	Controls	18-75	-	100%
Verb generation Fisher <i>et al.</i> 2008	Covert and overt	9	Controls	24-48	-	100%
Letter fluency Fisher <i>et al.</i> 2008	Covert and overt	9	Controls	24-48	-	67%
Word generation Yamamoto <i>et al.</i> 2006	Covert	11	Controls	21-30	-	91%

Table 2. MEG studies investigating intrahemispheric localization of language.

<i>Language comprehension</i>					
Task Reference	Stimuli used	# of participants	Type of participants	Age	Activation
Passive listening Szymanski <i>et al.</i> 1999	Vowels, tones	7	Controls	m = 35	Left auditory cortex ^a
Passive listening Szymanski <i>et al.</i> 2001	Vowels	15	Patients	14-56	Left STG and post. inf. frontal lobe ^a
Passive listening Shtyrov and Pulvermüller 2007	Words	11	Controls	17-28	Left temporal and inferior frontal ^b
Passive listening Kim and Chung 2008	Words	17	Patients	17-52	Left IFG and posterior STG ^c
Passive viewing	Words, consonants	10	Controls	Left IFG ^c	Cornelissen <i>et al.</i> 2009
Active listening Martin <i>et al.</i> 1993	Syllables	1	Patients	25	Anterior to Wernicke's (LH) ^a
Decision making Härle <i>et al.</i> 2002	Drawings	14	Controls	18-37	Left temporal ^b
Auditory recognition Breier <i>et al.</i> 1999b	Words, tones	15	Controls	26-44	Left superior and middle temporal gyri ^a
Auditory recognition Papanicolaou <i>et al.</i> 1999	Words, tones, pictures	4-15	Controls & patients	21-68	Wernicke (LH) ^a
Auditory decision Sun <i>et al.</i> 2003	Words, tones	9	Controls	14-32	Wernicke (dominant hemisphere) ^a
Semantic judgment McDonald <i>et al.</i> 2009	Words (visually)	18	Controls & patients	21-54	Left temporal and frontal ^d
Word recognition Breier <i>et al.</i> 1999a	Words (visual-auditory)	26	Patients	8-56	Left temporal and frontal ^a
Word recognition Simos <i>et al.</i> 1999	Words (visual-auditory)	13	Patients	16-68	Left and bilateral temporal ^a
Word recognition Breier <i>et al.</i> 2001	Words (visual-auditory)	19	Patients	8-18	Left and bilateral temporal and frontal ^a
Word recognition Papanicolaou <i>et al.</i> 2004	Words (auditory)	100	Patients	8-56	Left and bilateral temporal and frontal ^a
Word recognition Breier <i>et al.</i> 2005	Words (auditory)	83	Patients	9-54	Temporal (dominant hemisphere) ^a
Word recognition Papanicolaou <i>et al.</i> 2006	Words (visual-auditory)	97	Controls	7-84	Bilateral STG and left MTC ^a
Word recognition Maestú <i>et al.</i> 2002	Words (auditory)	21	Patients	m = 25	Left temporoparietal and frontal ^a
Word recognition Lee <i>et al.</i> 2006	Words (auditory)	21	Patients	m = 31.1 ± 16	Wernicke (dominant hemisphere) ^a
Word recognition Mohamed <i>et al.</i> 2008	Words (auditory)	8	Controls	6-12	Left temporal ^e

(continued)

Language comprehension					
Task Reference	Stimuli used	# of participants	Type of participants	Age	Activation
Reading Levelt <i>et al.</i> 1998	Sentences	10	Controls	20-37	Left auditory cortex ^a
Reading Kober <i>et al.</i> 2001	Words	8/7	Controls & patients	26-67	Wernicke and Broca (LH) ^a
Reading Hirata <i>et al.</i> 2009	Words	137	Controls & patients	m = 25.4/ 36.3	Left frontal and parietotemporal ^e
Categorization Kamada <i>et al.</i> 2007	Words (visually)	87	Patients	m = 4 3.6 ±14.1	Left temporal ^a
Categorization Kamada <i>et al.</i> 2006	Words (visually)	20	Patients	-	Left STG, MTG, supramarginal ^a
Language production					
Task Reference	Vocalization	# of participants	Type of participants	Age	Activation
Picture naming Salmelin <i>et al.</i> 1994	Overt and covert	6	Controls	25-34	Left temporal ^a
Picture naming Levelt <i>et al.</i> 1998	Overt	8	Controls	21-30	Left posterior temporal ^a
Picture naming Kober <i>et al.</i> 2001	Covert	8/7	Controls & patients	26-67	Wernicke and Broca (LH) ^a
Picture naming Bowyer <i>et al.</i> 2004	Covert	18/24	Controls & patients	-	Broca (LH) ^f
Picture naming Fisher <i>et al.</i> 2008	Covert and overt	9	Controls	24-48	Left frontal ^e
Verb generation Bowyer <i>et al.</i> 2005a	Covert	25	Patients	10-59	Left BTLA ^f
Verb generation Kamada <i>et al.</i> 2006	Covert	20	Patients	-	Left inferior and middle frontal gyri ^a
Verb generation Breier and Papanicolaou 2008	Covert	8	Controls	18-75	Left frontal areas ^b
Verb generation Fisher <i>et al.</i> 2008	Covert and overt	9	Controls	24-48	Left IFG ^e
Word generation Yamamoto <i>et al.</i> 2006	Covert	11	Controls	21-30	Left frontal and temporal ^e
Letter fluency Fisher <i>et al.</i> 2008	Covert and overt	9	Controls	24-48	Left frontal ^e

^a Equivalent current dipoles (ECD).

^b Minimum norm estimate (MNE).

^c Time-frequency analyses.

^d Spatiotemporal analysis.

^e Synthetic aperture magnetometry (SAM).

^f MR-FOCUSS.

STG: superior temporal gyrus; IFG: inferior frontal gyrus; LH: left hemisphere; MTG: middle temporal gyrus; BTLA: basal temporal language area.

Chapitre 3

Article 2 : Verbal memory and verbal fluency tasks used for language lateralization and localization during magnetoencephalography

Verbal memory and verbal fluency tasks used for language lateralization and localization during magnetoencephalography

Mona Pirmoradi^{a,b}, Boutheina Jemel^a, Anne Gallagher^{a,b}, Julie Tremblay^b, Fabien D'Hondt^{a,b}, Dang Khoa Nguyen^c, Renée Béland^a, Maryse Lassonde^{a,b}

^aCentre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada, ^bCentre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Hôpital Sainte-Justine, Montréal, Quebec, Canada, ^cCentre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Quebec, Canada

Article publié dans *Epilepsy Research*, 2016, 119, 1-9.

3.1 Abstract

Objective: The aim of this study was to develop a presurgical magnetoencephalography (MEG) protocol to localize and lateralize expressive and receptive language function as well as verbal memory in patients with epilepsy. Two simple language tasks and a different analytical procedure were developed.

Methods: Ten healthy participants and 13 epileptic patients completed two language tasks during MEG recording: a verbal memory task and a verbal fluency task. As a first step, principal component analyses (PCA) were performed on source data from the group of healthy participants to identify spatiotemporal factors that were relevant to these paradigms. Averaged source data were used to localize areas activated during each task and a laterality index (LI) was computed on an individual basis for both groups, healthy participants and patients, using sensor data.

Results: PCA revealed activation in the left temporal lobe (300 ms) during the verbal memory task, and from the frontal lobe (210 ms) to the temporal lobe (500 ms) during the verbal fluency task in healthy participants. Averaged source data showed activity in the left hemisphere (250–750 ms), in Wernicke's area, for all participants. Left hemisphere dominance was demonstrated better using the verbal memory task than the verbal fluency task ($F_{1,19} = 4.41$, $p = 0.049$). Cohen's kappa statistic revealed 93% agreement ($k = 0.67$, $p = 0.002$) between LIs obtained from MEG sensor data and fMRI, the IAT, electrical cortical stimulation or handedness with the verbal memory task for all participants. At 74%, agreement results for the verbal fluency task did not reach statistical significance.

Significance: Analysis procedures yielded interesting findings with both tasks and localized language-related activation. However, based on source localization and laterality indices, the verbal memory task yielded better results in the context of the presurgical evaluation of epileptic patients. The verbal fluency task did not add any further information to the verbal

memory task as regards language localization and lateralization for most patients and healthy participants that would facilitate decision making prior to surgery.

Keywords: magnetoencephalography, presurgical evaluation, epilepsy, language, verbal memory, verbal fluency

Highlights

- Two tasks assessing receptive (verbal memory) and expressive (verbal fluency) language functions were compared.
- PCA identified activation in the left temporal lobe and left hippocampus with both tasks in addition to frontal activation with the verbal fluency task.
- In healthy participants and patients, better source localization data and laterality results were obtained with the verbal memory task.

Abbreviations

IAT: intracarotid amobarbital test

fMRI: functional magnetic resonance imaging

MEG: magnetoencephalography

EOG: electro-oculograms

ECG: electro-cardiograms

SSP: signal space projections

wMNE : weighted minimum norm estimate

ANOVA: analysis of variance

PCA: principal component analysis

ROI: region of interest

tPCA: temporal principal component analysis

sPCA: spatial principal component analysis

TF: temporal factor

SF: spatial factor

LI: laterality index

ECS: electrical cortical stimulation

tsPCA: temporo-spatial principal component analysis

EEG: electroencephalography

3.2 Introduction

The first line of treatment for epilepsy is pharmacotherapy (Killgore et al., 1999). However, about 30% of patients have medically intractable epilepsy (Kwan and Brodie, 2000), in which case surgery is often considered to remove the epileptogenic zone. Surgery can eliminate or significantly decrease seizures in 50% to 90% of cases (Smith, 2001) and is most often performed in the temporal and frontal lobes.

Epileptic patients show greater variability as regards language dominance than neurologically healthy individuals (Berl et al., 2005). In 94% to 96% of healthy right-handers and 74% of left-handers, the left hemisphere is dominant for language (Pujol et al., 1999; Springer et al., 1999). In comparison, 4% to 37% of right-handed epileptic patients and 25% to 52% of left-handed or ambidextrous patients with epilepsy show right hemisphere language dominance (Helmstaedter et al., 1997; Springer et al., 1999). Prior to some epilepsy surgeries, it is important to determine the language-dominant hemisphere and to localize language functions in order to reduce postsurgical language impairments.

The medical standard for determining the language-dominant hemisphere prior to surgical resection is the intracarotid amobarbital test (IAT) or Wada test (Wada and Rasmussen, 2007). A major drawback of this method is that it only determines lateralization of language function and not its specific localization. Most importantly, the IAT is invasive and thus associated with risks of stroke, infection and haemorrhage (English and Davis, 2010). Finally, alternative methods are being investigated due to the shortage of sodium amobarbital across the world (Baxendale, 2009; Jones-Gotman and Smith, 2006).

In recent years, noninvasive neuroimaging methods have been developed to evaluate language presurgically. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has received the most attention as a possible replacement or alternative for the IAT, followed

by magnetoencephalography (MEG). fMRI offers excellent spatial resolution and its results correlate highly with the IAT (86% in a group of 229 patients) (Janecek et al., 2013). MEG has been found to complement fMRI findings with its temporal resolution of less than a millisecond (Frye et al., 2009; Hari et al., 2010; Stefan et al., 2011). Moreover, MEG is completely noninvasive and can be used with children (Bowyer et al., 2005b; Breier et al., 2001; Breier et al., 1999; Papanicolaou et al., 2004).

MEG studies investigating receptive language and verbal memory using a word recognition task reported high concordance between MEG and the IAT (86–92%) (Breier et al., 2001; Breier et al., 1999; Doss et al., 2009; Maestu et al., 2002; Papanicolaou et al., 2004) and revealed, in most healthy individuals, strong left temporoparietal activation. Although fewer MEG studies have looked at expressive language tasks, high concordance between MEG and the IAT (82%) (Bowyer et al., 2005b) was found using a verb generation task that generated activations in both frontal (Breier and Papanicolaou, 2008; Fisher et al., 2008; Kamada et al., 2006) and temporal (Bowyer et al., 2005a) lobes. Thus, the word recognition task has been replicated and provides good results in the presurgical evaluation of epileptic patients. The verb generation task shows the best laterality results with regards to expressive language but can be too complex for younger children, particularly those showing cognitive difficulties associated with epilepsy. To date, there is no consensus on a battery of tests including localization of both receptive and expressive language function that can be used in the presurgical evaluation of patients.

The aim of this study was to develop a simple presurgical MEG language protocol allowing to localize and lateralize expressive and receptive language function as well as verbal memory in patients with epilepsy. To this end, two tasks were first validated in a group of healthy participants and subsequently used in a group of patients with epilepsy. A simple word recognition task (verbal memory task) provides information on receptive language, as participants have to analyze verbal information, and verbal memory, since words are committed to memory and recognized on subsequent trials. The verbal fluency task, using simple semantic categories, allows expressive language to be evaluated.

3.3 Methods

3.3.1 Participants

Ten healthy participants (average age: 24.9 ± 1.8 ; five men and five women) and 13 patients with refractory epilepsy who were surgical candidates (average age: 40.2 ± 11.1 ; eight men and five women) completed a language protocol during MEG recording (see Table 1 for detailed demographic and clinical data). Two patients (P4 and P8) were excluded due to significant artefacts in the MEG signal, giving a total of 11 patients included in the analyses. All participants were native French speakers. All healthy subjects were right-handed as revealed by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Epileptic patients showed variability with respect to handedness (eight right-handed, two left-handed, one ambidextrous) and location of epilepsy foci (eight in the temporal lobe, three in the frontal lobe; seven in the left hemisphere, four in the right hemisphere).

3.3.2 Language paradigms

Both tasks were carefully explained to the participants prior to the MEG data acquisition and completed during MEG recording in a randomized order.

For the verbal fluency task, participants completed a practice round to ensure they understood the instructions, since answers were to be given subvocally in the MEG. During MEG recording, participants were asked to generate one word in a given auditorily presented semantic category. A total of ten categories (body parts, animals, fruits, vegetables, colors, boys' first names, girls' first names, clothing, toys and desserts) were each presented ten times in a random order (100 trials). The duration of these stimuli varied between 0.520–1.390 s and a variable interstimulus interval was used (between 1.8–2.2 s).

For the verbal memory task, an adapted version of the auditory word recognition task (Breier et al., 2001; Papanicolaou et al., 2004) was used. Participants heard 15 words from the Peabody Picture Vocabulary Test once (Dunn and Dunn, 1981) and were asked to remember them. Subsequently, six blocks of 30 words were auditorily presented (total of 180 trials), including the 15 words learned previously and 15 new words. Participants were asked to identify learned vs. new words. Manual responses were given with the dominant hand (index finger for studied word, middle finger for new word). Word duration varied between 0.349–1.069 s. Participants had between 2.8–3.2 s to respond (variable interstimulus interval) in order to avoid predictability and automatic brain responses.

3.3.3 Data acquisition

Prior to MEG recordings, head coils were placed on fiducial points (nasion, left and right pre-auricular) and were digitized with the head shape using a 3D digitizer (FASTRAK, Polhemus Inc., Colchester, VA). Participants were placed in a supine position in the MEG. The position of each participant's head relative to the MEG sensors was recorded before and after each experimental session. Magnetic fields were measured (CTF MEG 275, CTF Systems) at a sampling rate of 600 Hz. Vertical and horizontal electrooculograms (EOGs) as well as electrocardiograms (ECGs) were also recorded. Auditory presentation of stimuli was done using Presentation software (Neurobehavioral Systems, Inc.) and ear inserts with tubes were used. Participants were instructed to listen attentively, remain still and look at a fixation cross.

3.3.4 Analysis

3.3.4.1 Preprocessing

Third-order gradient noise reduction (computed using CTF's Data Editor software) was applied to the recorded MEG signals. Further data analysis was performed with

Brainstorm (Tadel et al., 2011)¹, which is documented and freely available for download online under the GNU general public license. Artifacts caused by heartbeats and eye movements were removed using signal space projections (SSP) (Uusitalo and Ilmoniemi, 1997; Taulu et al., 2004; Tesche et al., 1995) from cardiac (heartbeats) and ocular (blinks) events identified on the ECG and EOG channels respectively. Each channel was inspected and outliers were removed when the signal amplitude exceeded three standard deviations from the distribution of all trials. Epochs (-100 ms to 1000 ms) were segmented and baseline corrected. A band-pass filter (0.1–50 Hz) was employed. An electrophysiologist inspected the data and trials with epileptic activity were removed. Finally, all trials were averaged for each task, including all conditions (for the verbal memory task) and categories (for the verbal fluency task).

3.3.4.2 Source reconstruction

A pseudo-individual anatomy method, which consists of scaling and deforming the Colin27 MRI template (Collins et al., 1998), using the digitized head shape and fiducial markers, was used to optimize source localization results. Head geometry proportions were therefore maintained. Individual head models were computed using the overlapping spheres method (Huang et al., 1999) which yields a set of overlapping spheres that fit the local curvature of the head in the vicinity of each sensor. The surface was tessellated with 15028 triangles, providing adequate numerical accuracy. Source reconstruction was constrained to the cortical mantle of each pseudo-individual anatomy. A noise covariance matrix was computed 100 ms prestimulus interval of each single trial to evaluate the noise level in the recording. The weighted minimum norm estimates (wMNE) (Hamalainen and Ilmoniemi, 1994; Hauk, 2004) were used for source reconstruction in Brainstorm, allowing identification of cerebral generators of language-evoked fields (250–750 ms) in order to focus on high-order processing (Burgess et al., 2011).

¹ <http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>

3.3.4.3 Temporo-spatial principal component analysis (tsPCA)

PCA is an analysis method that can be used to explore temporal and spatial aspects of data and takes advantage of the excellent temporal resolution of MEG. It is an objective method with no a priori hypothesis whereby independent factors that best explain the variance in the data can be identified using varimax rotation. PCA was conducted on data from healthy participants to validate that both tasks induced brain activation in areas associated with language processing and to identify the main components associated with each task.

A two-step sequential PCA procedure was employed. First, individual source results were extracted at each time point from 88 regions of interest (ROIs) from the Tzourio-Mazoyer anatomical atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). In order to identify the main components related to language processing in this group of subjects and to reduce the possibility of detecting dominant early sensory components (source activity related to N100), a temporal PCA (tPCA) (with covariance matrix; PASW Statistics 19) was conducted on all time points (150–1000 ms) of the wMNE results. After capturing variances in the time domain, spatial PCA (sPCA) (with covariance matrix; PASW Statistics 19) was conducted for each of the resultant temporal factors in order to identify the principal anatomical regions involved. Thus, PCA provides scores that reflect the source findings at specific latencies (temporal factors [TFs] that were extracted during tPCA) and at specific locations (spatial factors [SFs] that were extracted during sPCA). The number of TFs and SFs retained was determined using the scree test (Cattell, 1966), a commonly used test to identify the point at which the slope of the curve of decreasing eigenvalues becomes flatter. Based on this test, only the factors that are located prior to this decline in slope were considered for further analysis. Factors represent weighted linear combinations of the original data. Varimax rotation was used to identify temporal and spatial factors. This is the most commonly used technique (Chapman and McCrary, 1995), mainly with ERPs, and helps avoid temporal overlap between the different components

(Pourtois et al., 2008). We therefore looked for associations between temporal and spatial factors that were of interest given the nature of the tasks (Dien, 2012).

3.3.4.4 Statistical group analyses

In order to explore data for both healthy participants and patients, statistical analyses were performed on wMNE data using Statistical Package for the Social Sciences, Version 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Analysis of variance (ANOVA) was conducted using two repeated measures ANOVAs (2 x 2) to investigate the activation differences between hemispheres (left vs. right) and groups (healthy participants vs. patients). This was done for each task on the mean amplitude of MEG wMNE source localization data in Wernicke's area between 250–750 ms. Based on the results obtained with wMNE group averages for both healthy controls and patients (see Section 3.3.), Broca's area was not included here.

3.3.4.5 Individual analyses

In order to evaluate if MEG can be used on an individual basis, laterality indices (LIs) were computed for each participant (healthy participants and patients) to determine hemispheric language dominance. After conducting source analysis on group averages, source data were first used to calculate LIs. We observed some discrepancies at the individual level between source data and what was recorded directly at the sensor level. It was therefore decided to use the sum data for sensors in the frontal and temporal lobes directly (see Figure 1). First, t-tests ($p < 0.05$) comparing each sensor in the frontal and temporal lobes with the baseline were conducted and all sensors significantly different from baseline were kept. These sensors were used to calculate the sum of amplitude curves in absolute values for each hemisphere, for each participant. The number of time points during which the amplitude was greater in the left hemisphere compared with the right hemisphere and vice versa was calculated. Data between 250–750 ms were used in order to focus on high-order processing (Burgess et al., 2011). LIs were calculated using the following

formula: $LI = (Left - Right)/(Left + Right)$. $LI \geq 0.10$ indicates left hemisphere dominance, whereas $LI \leq -0.10$ indicates right hemisphere dominance (Findlay et al., 2012; Rezaie et al., 2014; Tanaka et al., 2013). Results between -0.10 and 0.10 indicate bilateral activation.

Cohen's kappa coefficient (Cohen, 1960) was used to assess stability between findings and to evaluate agreement levels. For the healthy participants, agreement levels were assessed between handedness and MEG, as has been done frequently in previous studies (Breier and Papanicolaou, 2008; Fisher et al., 2008; Kirveskari et al., 2006). For the patients, MEG results were compared with available complementary presurgical clinical assessments (fMRI, IAT or electrical cortical stimulation [ECS]). fMRI results were obtained using a syntactic decision task and a subvocal verbal fluency task (for details refer to Pelletier et al., 2011). Language mapping by electrical cortical stimulation using bipolar stimulation of two adjacent subdural electrode contacts was performed by a neurologist for clinical purposes. In the 11 patients, MEG results were compared with fMRI (7/11), IAT (3/11) or electrical cortical stimulation (1/11). P6 is the only patient for whom ECS was used to compare MEG results. This patient was right-handed, with a left-hemisphere seizure onset. During the presurgical non-invasive evaluation, this patient had undergone a functional MRI for language which revealed bilateral activation. Subsequently, electrodes were implanted over the left hemisphere in areas suspected of epileptogenicity for seizure localisation and functional mapping. Speech arrest during cortical stimulation over the left inferior frontal gyrus confirmed the involvement of the left hemisphere in language processing. We therefore decided to compare MEG results with cortical stimulation findings since these were the more direct and reliable measures available.

3.4 Results

3.4.1 Behavioural data

Performance on the verbal memory task was measured in each group to ensure that the participants' attention level was acceptable, that they performed the task adequately, and to see if there were any between-group differences. On average, healthy participants performed significantly better (mean success rate = 97.2%±2.11) than epileptic patients (mean success rate = 89.3%±5.43) ($t(19) = 4.298$, $p < 0.0001$). Nevertheless, all participants had an acceptable performance level (> 80%).

3.4.2 Task validation – temporo-spatial PCA

The three dominant temporal factors (TF01, TF02, TF03) and their associated spatial factor (SF01) are reported for each task in order to limit results to the most relevant findings. These combinations are arranged in descending order according to the amount of variance accounted for in the original wMNE.

For the verbal memory task, TF01 (66% of the variance, peak at 550 ms) was associated with SF01 (78% of the variance). Areas associated with TF01-SF01 with the largest factor loadings (> 0.9) were in the left frontal and parietal lobes (paracentral lobule, middle portion of the cingulum, superior primary motor area) and reflected motor activity associated with the manual responses given with the right hand. TF02 (12% of the variance) had no clear peak and seemed to be an artifactual drift in the data. TF03 (9% of the variance, peak at 300 ms) (Figure 2a) was associated with SF01 (79% of the variance). Areas associated with TF03-SF01 that fulfilled the following two criteria, large factor loadings (> 0.9) and close proximity, were predominantly located in the left temporal lobe (Figures 2b and 2c): Heschl's gyrus (0.993), superior temporal gyrus (0.986), hippocampus (0.978), inferior temporal gyrus (0.971), parahippocampal gyrus (0.966), rolandic

operculum (0.949), middle temporal gyrus (0.936), supramarginal gyrus (0.936) and the thalamus (0.933).

For the verbal fluency task, TF01 (80% of the variability) did not show a clear peak and seemed to reflect a drift in the data. TF02 (8% of the variability, peak at 500 ms) (Figure 3a) was associated with SF01 (89% of the variability). Areas associated with TF02-SF01 that fulfilled the following two criteria, large factor loadings (> 0.9) and close proximity, were mostly in the left temporal lobe (Figures 3c and 3d): Heschl's gyrus (0.967), superior temporal gyrus (0.967), middle temporal gyrus (0.966), thalamus (0.952), postcentral gyrus (0.934), hippocampus (0.923), rolandic operculum (0.923). TF03 (4% of the variability, peak at 210 ms) (Figure 3a) was associated with SF01 (65% of the variability). Areas associated with TF03-SF01 with large factor loadings (> 0.9) and in close proximity were in the left frontal lobe (Figure 4b): precentral gyrus (0.992), inferior frontal gyrus – opercular part (0.978), postcentral gyrus (0.976), Heschl's gyrus (0.967), middle frontal gyrus (0.964), paracentral lobule (0.961), inferior frontal gyrus - triangular part (0.960).

In summary, frontal and temporal activations were found in response to both tasks in the group of healthy participants. More specifically, the verbal memory task evoked a temporal factor with a peak at 300 ms and an associated activation in the temporal lobe. For the verbal fluency task, an early factor (210 ms) was found with an associated frontal lobe activation, followed by a later factor (500 ms) with temporal lobe activation. Finally, activation of the hippocampus was found with both tasks.

3.4.3 Language localisation – wMNE

Source reconstruction results were obtained with wMNE using a separate group average for each task and significance thresholds were adjusted at 50% of the peak activation amplitude. Figure 4 shows averaged source results (wMNE) during the verbal memory task for healthy participants (Figure 4a) and patients (Figure 4b). Averaged

wMNE cerebral source waveforms measured in the left (blue) and right (red) temporal areas (Wernicke's area and its right counterpart respectively) are also shown in healthy participants (Figure 4c) and patients (Figure 4d). Statistical analysis of the mean amplitude of the MEG activations showed that brain response was significantly stronger in the left temporal lobe, more specifically in Wernicke's area, than in the right temporal area in both groups for the verbal memory task ($F_{1,19} = 4.41, p = 0.049$). No between-group differences or interactions were found. Qualitatively, bilateral activation in favour of the left hemisphere was noted in the epileptic group.

Results for the verbal fluency task are shown in Figure 5. As for the verbal memory task, averaged source results are located in the temporal lobe for healthy participants (Figure 5a) and patients (Figure 5b). Averaged wMNE cerebral source waveforms measured in the left (blue) and right (red) temporal areas (Wernicke's area and its right counterpart respectively) are also shown in healthy participants (Figure 5c) and patients (Figure 5d). Results did not reach statistical significance when the mean amplitude of the left and right temporal lobes was compared. No between-group differences or interactions were found. Qualitatively, greater left than right hemisphere activation was observed during the verbal fluency task for healthy subjects.

3.4.4. Language lateralization – individual analysis

Table 2 presents LI results from sensor data for each task. For the verbal memory task, results showed statistically significant agreement with expected hemispheric dominance based on handedness, fMRI, IAT or ECS ($k = 0.67, p = 0.002$). Thus, 93% agreement was obtained between MEG findings and the other techniques used for the 21 subjects (10 healthy participants and 11 patients). More precisely, perfect (100%) agreement was obtained for the healthy participants and near-perfect (86%) agreement for the epileptic group. Three patients showed bilateral activation with one technique and right or left activation with the other. No contradictory results (left and right) were found.

The agreement level for the verbal fluency task (data from sensors) did not reach statistical significance ($k = 0.21$, $p > 0.05$), but findings concurred in 85% of cases in the group of healthy participants and in 64% of cases in the epileptic group, with an overall agreement of 74% for all subjects. Four patients and eight healthy participants showed left hemisphere activation with both MEG and the other language evaluation technique. Patient 2 (P2) showed bilateral activation with MEG and fMRI. Four patients and one healthy participant showed bilateral activation with one technique and left or right activation with the other. Finally, two patients and one healthy participant showed contradictory findings with right hemisphere dominance with MEG and left hemisphere dominance with the other technique.

In summary, concordance rates were greater for the verbal memory task than for the verbal fluency task in both healthy participants and patients. The verbal fluency task provided a more accurate LI for only one patient (P2). Contradictory findings between MEG and the other technique were only obtained with the verbal fluency task in two patients (P3 and P12) and one healthy participant (C3).

3.5 Discussion

Presurgical evaluation of epileptic patients may require cerebral localization or identification of hemispheric dominance for language function. Noninvasive neuroimaging methods now offer many advantages over standard invasive techniques and can be used to obtain complementary information about the localization of language areas in the brain with varying levels of spatial and temporal precision.

In this study, MEG provided reliable information regarding receptive and expressive language function as well as verbal memory. The proposed protocol is short and simple so that it can be easily used with patients with cognitive limitations or with paediatric populations. Novel analysis methods provided new insights into language localization and lateralization. However, the expressive language task did not provide any additional data

for the epileptic group that would facilitate decision making prior to surgery. Thus, the verbal memory task remains the most useful task.

In addition to these two tasks, this study proposes an analysis protocol that includes PCA. The latter provided valuable information regarding the receptive and expressive language tasks and yielded three important findings. First, it was possible to identify the stronger activation latency for each task, allowing analysis methods to be refined, which is particularly important in clinical populations, as they present more brain response variability. Second, left frontal lobe activation was identified in response to the verbal fluency task with PCA. Assessing the involvement of the frontal lobe is very important in the presurgical evaluation of patients to prevent language production deficits. Frontal activation has been found less consistently with MEG (Pirmoradi et al., 2010). More refined analysis methods are needed to be able to evaluate this aspect of language. Third, activation of the left hippocampus was found in response to both tasks, showing the role of memory while performing them: learning a list of words (verbal memory task) and retrieving words belonging to a given category (verbal fluency task). In addition to evaluating language function, the IAT provides important information concerning memory. The temporal lobes are involved in memory and assessing this function is essential to the presurgical assessment of patients, since most surgical candidates have temporal lobe epilepsy. It would therefore be very useful to obtain such information with MEG by conducting a more complete assessment of memory. The results obtained here with PCA in this regard are encouraging.

Findings were further analyzed for both healthy participants and patients at the group and individual level. As expected, at the group level, source localization identified activation in Wernicke's area in favour of the left hemisphere with the verbal memory task. The same trend was observed with the verbal fluency task, but results did not reach statistical significance. Moreover, an innovative, simple and easy way to obtain laterality information at the individual level was identified that can be of significant value in a clinical setting using data directly at the sensor level. LI findings showed greater agreement

with other modalities when calculated using data from sensors directly than with traditional methods such as equivalent current dipoles or wMNE (see Supplementary material). This finding should be further explored and it will be worthwhile to try this new method on larger data sets. Agreement between MEG findings and other modalities (handedness, fMRI or ECS) was strong, although not perfect, and results were rarely contradictory. Differences between MEG data and other techniques could be due to the fact that MEG data were compared with other techniques that differed in nature and that may have elicited different cognitive functions. MEG findings were often compared with fMRI (7 of the 11 patients). As with tsPCA, MEG identifies early activation (before 750 ms post stimulus), as it looks at postsynaptic activity with high temporal resolution. On the other hand, fMRI evaluates blood oxygenation levels and provides measures with low temporal resolution. Moreover, MEG findings were also compared with IAT and ECS results. While MEG looks at many aspects of language processing, findings obtained with IAT and ECS are mostly related to speech arrest based on paralysis of motor speech in Broca's area.

Taken together, source localization data and LIs revealed decreased language laterality in our patient group with both tasks. Most patients in this study had a left temporal epileptic focus, some became epileptic at a young age, and very few were left-handed. These factors have been found to contribute to atypical language lateralization (Berl et al., 2014). Thus, language function reorganization might have occurred, involving greater right hemisphere activation or activation of both hemispheres for language processing. In our sample, there were not enough left-handed patients to evaluate the correlation between atypical manual dominance and abnormal language patterns. However, two patients were left-handed and showed right or bilateral cerebral activation.

Finally, this study aimed to assess both receptive and expressive language function. Although both tasks yielded interesting results, findings obtained with the verbal fluency task did not add any further information to that found with the verbal memory task that would be of value at an individual or group level for patients in the context of the presurgical evaluation of language. Data obtained on sources revealed better findings with

the verbal memory task. Moreover, LI results from the verbal fluency task were only more accurate than the verbal memory task for one patient (P2). For everyone else, the verbal memory task provided better results. PCA provided interesting data with the verbal fluency task regarding the frontal lobe for healthy participants, but the same finding was not observed in later analyses.

The current study has some limitations. First, it was not possible to compare LIs obtained with MEG with the same technique for all participants, making the interpretation of data more difficult. As done in the current study, previous work evaluating language in healthy subjects using MEG compared results with handedness (Breier and Papanicolaou, 2008; Fisher et al., 2008; Kirveskari et al., 2006). For the patient group, most studies have compared MEG laterality findings with the IAT (Bowyer et al., 2005b; Hirata et al., 2010; Papanicolaou et al., 2004) and found high concordance rates. In this study, results were mostly compared with fMRI (7 patients), as no IAT results were available for those patients, followed by the IAT (3 patients) and ECS (1 patient). A second limitation is that our sample size was relatively small, although many MEG studies have a similar group size (Breier et al., 2001; Kim and Chung, 2008; Kober et al., 2001; Merrifield et al., 2007; Simos et al., 1998). Third, for the verbal fluency task, responses were given covertly in order to reduce movement artefacts related to articulation. However, this procedure did not ensure that participants completed the task properly, even though a practice round was performed prior to the MEG recording to better prepare the participant to perform the task. Participants could have been asked to provide overt responses after a given time period but this would have made the procedure longer and more complex. This limitation may have contributed to the fact that findings were not as strong with the verbal fluency task as with the verbal memory task where participants provided a response. Finally, when analyzing data, we did not use individual MRIs for head model reconstruction, as they were not available for the healthy participants. Individual MRIs would have provided more precise data for source localization. However, since we adjusted the MRI template based on the each participant's head shape, each individual's head geometry was respected.

A bigger study that compares the verbal memory task-related activations obtained with MEG to the IAT (which remains the gold standard for language lateralization) is needed before confirming that the methodology used in the current study could replace other techniques for language lateralization as part of the pre-surgical evaluation of intractable epilepsy. Although based on a small sample, our results support findings obtained with a similar version of this task conducted on a larger sample (n=100) that compared MEG to the IAT (Papanicolaou et al., 2004). Interestingly, these results were obtained even when a much simpler way to compute LIs was used (directly from sensors).”

In conclusion, as expressed in a recent article (Papanicolaou et al., 2014), we believe that noninvasive methods such as MEG and fMRI can be used as a first step to assess language lateralization and intrahemispheric localization. They should be interpreted in conjunction with the patient’s clinical history and findings obtained through neuropsychological evaluation. If findings remain ambiguous and this ambiguity is not resolved even after repeating these approaches, the IAT and ECS should be performed. Finally, it could be argued that electroencephalography (EEG) is a less costly and more accessible method. However, EEG results have not been found to be reliable for determining language dominance in individual patients (Abou-Khalil, 2007). The main advantage of MEG compared with EEG is that the magnetic signal is less likely to be distorted than the electrical signal (Hari et al., 2010) allowing for better lateralization and localization of language. Methodological advances involving new analysis methods and the use of other techniques for the presurgical assessment of language (for example, NIRS) as well as studies with large samples will strengthen the clinical potential of these new techniques for use on an individual basis.

3.6 Acknowledgements

This study was supported by the Canada Research Chair Program (Maryse Lassonde), the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRSQ) (Maryse Lassonde, Renée Béland, Dang K. Nguyen and Mona Pirmoradi), scholarships from the CHU Sainte-Justine Foundation, the Foundation of Stars and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (Mona Pirmoradi) and a postdoctoral scholarship from the CHU Sainte-Justine Foundation (Fabien D'Hondt).

3.7 References

- Abou-Khalil, B., 2007. An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer non-invasive alternatives. *Epilepsia* 48, 442-455.
- Baxendale, S., 2009. The Wada test. *Current opinion in neurology* 22, 185-189.
- Berl, M.M., Balsamo, L.M., Xu, B., Moore, E.N., Weinstein, S.L., Conry, J.A., Pearl, P.L., Sachs, B.C., Grandin, C.B., Frattali, C., Ritter, F.J., Sato, S., Theodore, W.H., Gaillard, W.D., 2005. Seizure focus affects regional language networks assessed by fMRI. *Neurology* 65, 1604-1611.
- Berl, M.M., Zimmaro, L.A., Khan, O.I., Dustin, I., Ritzl, E., Duke, E.S., Sepeta, L.N., Sato, S., Theodore, W.H., Gaillard, W.D., 2014. Characterization of atypical language activation patterns in focal epilepsy. *Annals of neurology* 75, 33-42.
- Bowyer, S.M., Fleming, T., Greenwald, M.L., Moran, J.E., Mason, K.M., Weiland, B.J., Smith, B.J., Barkley, G.L., Tepley, N., 2005a. Magnetoencephalographic localization of the basal temporal language area. *Epilepsy & behavior : E&B* 6, 229-234.
- Bowyer, S.M., Moran, J.E., Weiland, B.J., Mason, K.M., Greenwald, M.L., Smith, B.J., Barkley, G.L., Tepley, N., 2005b. Language laterality determined by MEG mapping with MR-FOCUSS. *Epilepsy & behavior : E&B* 6, 235-241.
- Breier, J.I., Papanicolaou, A.C., 2008. Spatiotemporal patterns of brain activation during an action naming task using magnetoencephalography. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 25, 7-12.
- Breier, J.I., Simos, P.G., Wheless, J.W., Constantinou, J.E., Baumgartner, J.E., Venkataraman, V., Papanicolaou, A.C., 2001. Language dominance in children as determined by magnetic source imaging and the intracarotid amobarbital procedure: a comparison. *Journal of child neurology* 16, 124-130.
- Breier, J.I., Simos, P.G., Zouridakis, G., Wheless, J.W., Willmore, L.J., Constantinou, J.E., Maggio, W.W., Papanicolaou, A.C., 1999. Language dominance determined by

- magnetic source imaging: a comparison with the Wada procedure. *Neurology* 53, 938-945.
- Burgess, R.C., Funke, M.E., Bowyer, S.M., Lewine, J.D., Kirsch, H.E., Bagic, A.I., Committee, A.C.P.G., 2011. American Clinical Magnetoencephalography Society Clinical Practice Guideline 2: presurgical functional brain mapping using magnetic evoked fields. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 28, 355-361.
- Cattell, R.B., 1966. The scree test for the number of factors. *Multivariate behavioral research* 1, 245-276.
- Chapman, R.M., McCrary, J.W., 1995. EP component identification and measurement by principal components analysis. *Brain Cogn* 27, 288-310.
- Cohen, J., 1960. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement* 20, 37-46.
- Collins, D.L., Zijdenbos, A.P., Kollokian, V., Sled, J.G., Kabani, N.J., Holmes, C.J., Evans, A.C., 1998. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE transactions on medical imaging* 17, 463-468.
- Dien, J., 2012. Applying principal components analysis to event-related potentials: a tutorial. *Developmental neuropsychology* 37, 497-517.
- Doss, R.C., Zhang, W., Risse, G.L., Dickens, D.L., 2009. Lateralizing language with magnetic source imaging: validation based on the Wada test. *Epilepsia* 50, 2242-2248.
- Dunn, L.M., Dunn, L.M., 1981. *Peabody Picture Vocabulary Test, Revised: Forms L and M*. Circle Pines, MN : American Guidance Service.
- English, J., Davis, B., 2010. Case report: Death associated with stroke following intracarotid amobarbital testing. *Epilepsy & behavior : E&B* 17, 283-284.
- Findlay, A.M., Ambrose, J.B., Cahn-Weiner, D.A., Houde, J.F., Honma, S., Hinkley, L.B., Berger, M.S., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., 2012. Dynamics of hemispheric dominance for language assessed by magnetoencephalographic imaging. *Annals of neurology* 71, 668-686.

- Fisher, A.E., Furlong, P.L., Seri, S., Adjamian, P., Witton, C., Baldeweg, T., Phillips, S., Walsh, R., Houghton, J.M., Thai, N.J., 2008. Interhemispheric differences of spectral power in expressive language: a MEG study with clinical applications. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 68, 111-122.
- Frye, R.E., Rezaie, R., Papanicolaou, A.C., 2009. Functional Neuroimaging of Language Using Magnetoencephalography. *Physics of life reviews* 6, 1-10.
- Hamalainen, M.S., Ilmoniemi, R.J., 1994. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical & biological engineering & computing* 32, 35-42.
- Hari, R., Parkkonen, L., Nangini, C., 2010. The brain in time: insights from neuromagnetic recordings. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1191, 89-109.
- Hauk, O., 2004. Keep it simple: a case for using classical minimum norm estimation in the analysis of EEG and MEG data. *NeuroImage* 21, 1612-1621.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Linke, D.B., Elger, C.E., 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.
- Hirata, M., Goto, T., Barnes, G., Umekawa, Y., Yanagisawa, T., Kato, A., Oshino, S., Kishima, H., Hashimoto, N., Saitoh, Y., Tani, N., Yorifuji, S., Yoshimine, T., 2010. Language dominance and mapping based on neuromagnetic oscillatory changes: comparison with invasive procedures. *Journal of neurosurgery* 112, 528-538.
- Huang, M.X., Mosher, J.C., Leahy, R.M., 1999. A sensor-weighted overlapping-sphere head model and exhaustive head model comparison for MEG. *Physics in medicine and biology* 44, 423-440.
- Janecek, J.K., Swanson, S.J., Sabsevitz, D.S., Hammeke, T.A., Raghavan, M., M, E.R., Binder, J.R., 2013. Language lateralization by fMRI and Wada testing in 229 patients with epilepsy: rates and predictors of discordance. *Epilepsia* 54, 314-322.
- Jones-Gotman, M., Smith, M.L., 2006. Neuropsychological profiles. *Advances in neurology* 97, 357-366.

- Kamada, K., Takeuchi, F., Kuriki, S., Todo, T., Morita, A., Sawamura, Y., 2006. Dissociated expressive and receptive language functions on magnetoencephalography, functional magnetic resonance imaging, and amobarbital studies. Case report and review of the literature. *Journal of neurosurgery* 104, 598-607.
- Killgore, W.D., Glosser, G., Casasanto, D.J., French, J.A., Alsop, D.C., Detre, J.A., 1999. Functional MRI and the Wada test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. *Seizure* 8, 450-455.
- Kim, J.S., Chung, C.K., 2008. Language lateralization using MEG beta frequency desynchronization during auditory oddball stimulation with one-syllable words. *NeuroImage* 42, 1499-1507.
- Kirveskari, E., Salmelin, R., Hari, R., 2006. Neuromagnetic responses to vowels vs. tones reveal hemispheric lateralization. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 117, 643-648.
- Kober, H., Moller, M., Nimsky, C., Vieth, J., Fahlbusch, R., Ganslandt, O., 2001. New approach to localize speech relevant brain areas and hemispheric dominance using spatially filtered magnetoencephalography. *Human brain mapping* 14, 236-250.
- Kwan, P., Brodie, M.J., 2000. Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine* 342, 314-319.
- Maestu, F., Ortiz, T., Fernandez, A., Amo, C., Martin, P., Fernandez, S., Sola, R.G., 2002. Spanish language mapping using MEG: a validation study. *NeuroImage* 17, 1579-1586.
- Merrifield, W.S., Simos, P.G., Papanicolaou, A.C., Philpott, L.M., Sutherling, W.W., 2007. Hemispheric language dominance in magnetoencephalography: sensitivity, specificity, and data reduction techniques. *Epilepsy & behavior : E&B* 10, 120-128.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.
- Papanicolaou, A.C., Rezaie, R., Narayana, S., Choudhri, A.F., Wheless, J.W., Castillo, E.M., Baumgartner, J.E., Boop, F.A., 2014. Is it time to replace the Wada test and put awake craniotomy to sleep? *Epilepsia* 55, 629-632.

- Papanicolaou, A.C., Simos, P.G., Castillo, E.M., Breier, J.I., Sarkari, S., Pataraiia, E., Billingsley, R.L., Buchanan, S., Wheless, J., Maggio, V., Maggio, W.W., 2004. Magnetocephalography: a non-invasive alternative to the Wada procedure. *Journal of neurosurgery* 100, 867-876.
- 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, 1987-1995.
- Pirmoradi, M., Beland, R., Nguyen, D.K., Bacon, B.A., Lassonde, M., 2010. Language tasks used for the presurgical assessment of epileptic patients with MEG. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 12, 97-108.
- Pourtois, G., Delplanque, S, Michel, C., Vuilleumier, P., 2008. Beyond conventional event-related brain potential (ERP): exploring the time-course of visual emotion processing using topographic and principal component analyses. *Brain topography* 20, 265-277.
- 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, 1038-1043.
- Rezaie, R., Narayana, S., Schiller, K., Birg, L., Wheless, J.W., Boop, F.A., Papanicolaou, A.C., 2014. Assessment of hemispheric dominance for receptive language in pediatric patients under sedation using magnetoencephalography. *Frontiers in human neuroscience* 8, 657.
- Simos, P.G., Breier, J.I., Zouridakis, G., Papanicolaou, A.C., 1998. Assessment of functional cerebral laterality for language using magnetoencephalography. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society* 15, 364-372.
- Smith, M.L., 2001. Presurgical neuropsychological assessment, *Neuropsychology of childhood epilepsy* Vol 50. Springer, pp. 207-214.
- Springer, J.A., Binder, J.R., Hammeke, T.A., Swanson, S.J., Frost, J.A., Bellgowan, P.S., Brewer, C.C., Perry, H.M., Morris, G.L., Mueller, W.M., 1999. Language

- dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain : a journal of neurology* 122 (Pt 11), 2033-2046.
- Stefan, H., Rampp, S., Knowlton, R.C., 2011. Magnetoencephalography adds to the surgical evaluation process. *Epilepsy & behavior : E&B* 20, 172-177.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J.C., Pantazis, D., Leahy, R.M., 2011. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience* 2011, 879716.
- Tanaka, N., Liu, H., Reinsberger, C., Madsen, J.R., Bourgeois, B.F., Dworetzky, B.A., Hamalainen, M.S., Stufflebeam, S.M., 2013. Language lateralization represented by spatiotemporal mapping of magnetoencephalography. *AJNR. American journal of neuroradiology* 34, 558-563.
- Taulu, S., Simola, J., Kajola, M., 2004. MEG recordings of DC fields using the signal space separation method (SSS). *Neurology & clinical neurophysiology : NCN* 2004, 35.
- Tesche, C.D., Uusitalo, M.A., Ilmoniemi, R.J., Huotilainen, M, Kajola, M. & Salonen, O., 1995. Signal-space projections of MEG data characterize both distributed and well-localized neuronal sources. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 95, 189-200.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15, 273-289.
- Uusitalo, M.A., Ilmoniemi, R.J., 1997. Signal-space projection method for separating MEG or EEG into components. *Medical & Biological Engineering & Computing* 35, 135-140.
- Wada, J., Rasmussen, T., 2007. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *Journal of neurosurgery* 106, 1117-1133.

3.8 Figures

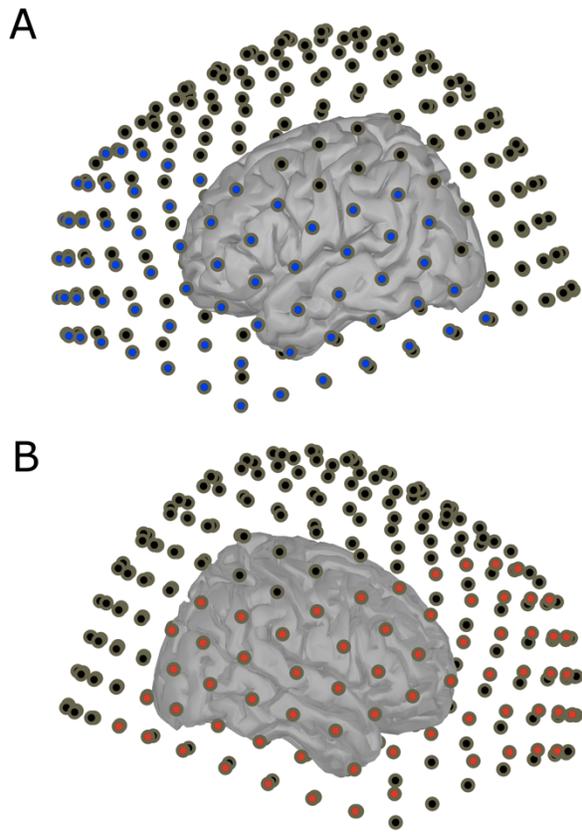


Figure 1. Sensors used for the calculation of laterality indexes.

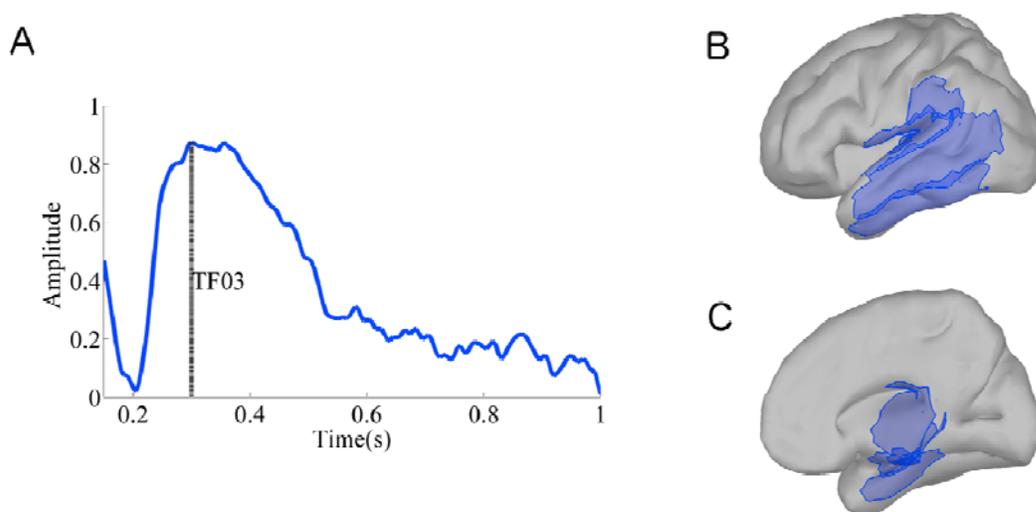


Figure 2. tsPCA results for the verbal memory task. A) Loadings for TF03. The maximum factor loading was observed at 300 ms (vertical gray bar). B) Left cortical regions for which loadings of SF01 were greater than 0.9 and in adjacent areas following sPCA applied to TF03 scores: Heschl's gyrus, superior temporal gyrus, inferior temporal gyrus, rolandic operculum, middle temporal gyrus and the supramarginal gyrus. C) Left subcortical regions for which loadings of SF01 were greater than 0.9 and in adjacent areas following sPCA applied to TF03 scores: hippocampus, parahippocampal gyrus and the thalamus.

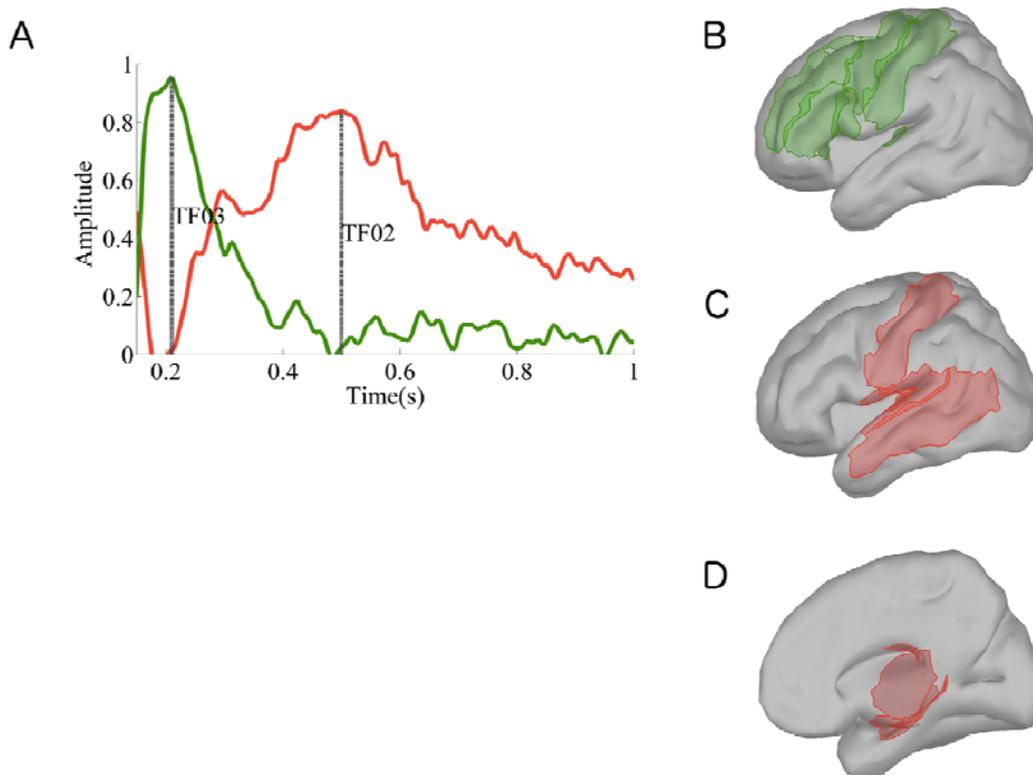


Figure 3. tsPCA results for the verbal fluency task. A) Loadings for TF02 and TF03. The maximum factor loading was observed at 500 ms for TF02 (vertical bar and red curve) and at 210 ms for TF03 (vertical bar and green curve). B) Left cortical regions for which loadings of SF01 were greater than 0.9 and in adjacent areas, following sPCA applied to TF03 scores: precentral gyrus, inferior frontal gyrus – opercular part, postcentral gyrus, Heschl gyrus, middle frontal gyrus, paracentral lobule, inferior frontal gyrus – triangular part. C) Left cortical regions for which loadings of SF01 were greater than 0.9 and in adjacent areas, following sPCA applied to TF02: Heschl’s gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, postcentral gyrus, and the rolandic operculum. D) Left subcortical regions for which loadings of the rotated factor SF01 were greater than 0.9 and in adjacent areas, following sPCA applied to TF02 scores: thalamus and the hippocampus.

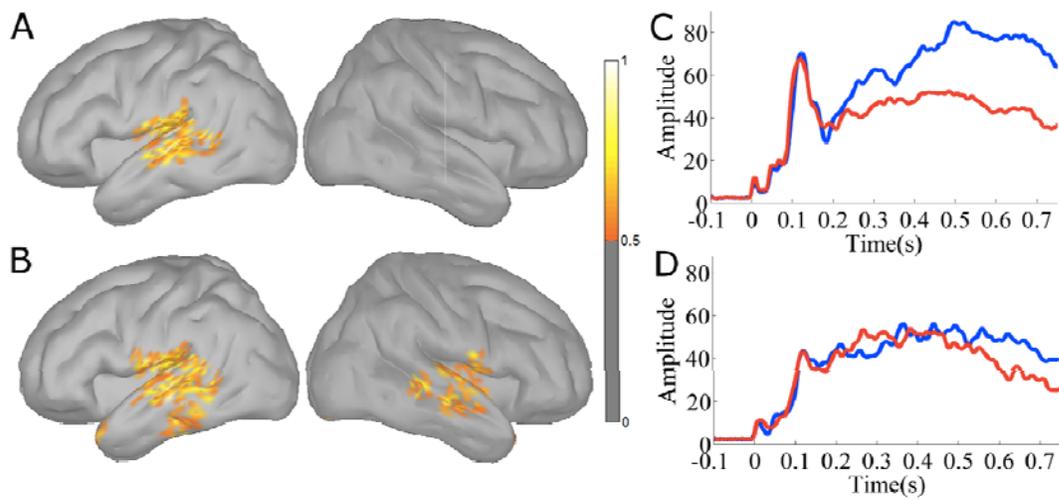


Figure 4. Verbal memory task. A) Source localization (250-750 ms) using mean wMNE with healthy participants B) Source localization (250-750 ms) using mean wMNE with patients C) wMNE cerebral source waveforms (mean amplitude) measured in the left (blue) and right (red) ROIs (Wernicke's area) in all healthy participants D) wMNE cerebral source waveforms (mean amplitude) measured in the left (blue) and right (red) ROIs (Wernicke's area) in all patients.

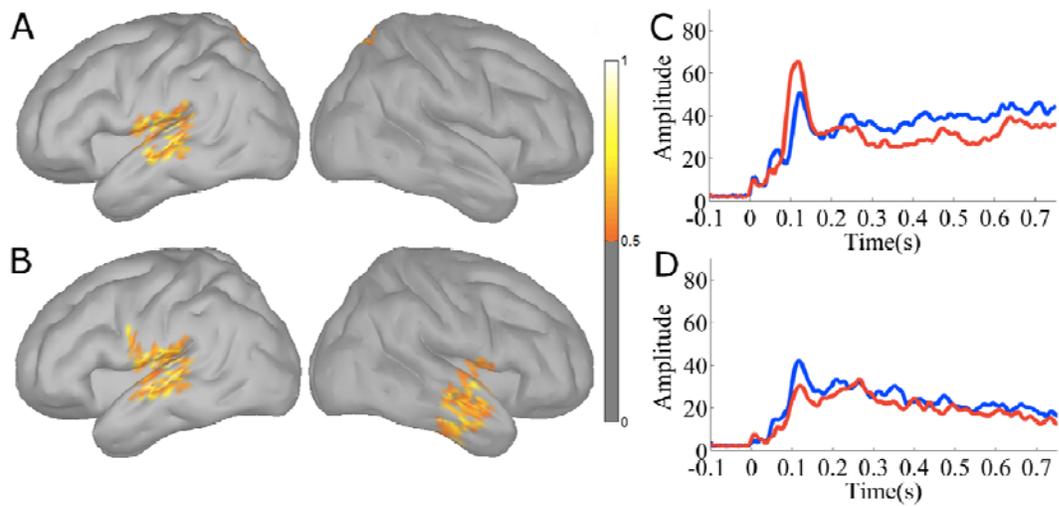


Figure 5. Verbal fluency task. A) Source localization (250-750 ms) using mean wMNE with healthy participants B) Source localization (250-750 ms) using mean wMNE with patients C) wMNE cerebral source waveforms (mean amplitude) measured in the left (blue) and right (red) ROIs (Wernicke's area) in all healthy participants D) wMNE cerebral source waveforms (mean amplitude) measured in the left (blue) and right (red) ROIs (Wernicke's area) in all patients.

3.9 Tables

Table 1. Gender, age, seizure location and age of onset of seizures

Subject	Gender	Age (yr)	Seizure location	Age at onset of seizures (yr)
C1	F	22	N/A	N/A
C2	F	24	N/A	N/A
C3	F	24	N/A	N/A
C4	F	23	N/A	N/A
C5	M	28	N/A	N/A
C6	M	29	N/A	N/A
C7	F	26	N/A	N/A
C8	M	23	N/A	N/A
C9	M	26	N/A	N/A
C10	M	24	N/A	N/A
P1	M	35	Right frontal	12
P2	M	37	Left temporal	5
P3	F	31	Left insula	4
P5	M	55	Right mesiotemporal	37
P6	F	38	Left operculoinsular	5
P7	F	22	Left insula	5
P9	M	60	Right frontal	14
P10	M	26	Left temporal	3
P11	M	35	Left mesiotemporal	10
P12	F	46	Right frontal	12-13
P13	F	26	Left mesiotemporal	17

M : male

F : female

yr: years

N/A: non-applicable

Table 2. Laterality Index's in controls (C) and patients (P)

Subject	Handedness	MEG Laterality index (250-750 ms)		Dominant hemisphere based on another technique	
		Verbal Memory	Verbal Fluency	Hemisphere	Technique
C1	R	0.29	0.33	L	H
C2	R	0.80	0.10	L	H
C3	R	0.87	-0.71	L	H
C4	R	0.79	0.06	L	H
C5	R	0.82	0.79	L	H
C6	R	0.75	0.89	L	H
C7	R	0.33	0.59	L	H
C8	R	0.30	0.20	L	H
C9	R	0.45	0.46	L	H
C10	R	1.00	0.50	L	H
% agreement		100%*	85%		
P1	R	0.95	0.04	L	fMRI
P2	L	-0.92	-0.04	B	fMRI
P3	R	-0.03	-0.16	L	fMRI
P5	L	-0.65	-0.63	B	IAT
P6	R	0.25	0.38	L	iEEG
P7	B	0.71	0.13	L	fMRI
P9	R	-0.04	0.87	B	fMRI
P10	R	-0.09	-0.54	B	IAT
P11	R	0.26	0.18	L	fMRI
P12	R	0.24	-0.13	L	fMRI
P13	R	0.10	0.24	L	IAT
% agreement		86%	64%		
Total (n=21)		93%*	74%		

R: right

L: left

B: bilateral

H: handedness

* Statistically significant result

3.10 Supplementary material

As described by Burgess et al., 2011 there are different ways to assess language laterality. In the current study, three methods have been compared (see Table S1). The first method compared the number of dipoles in the left and the right hemispheres. The second method used wMNE by counting the time points when intensity for scouts in Broca and Wernicke's areas were stronger in the left or in the right hemisphere. Finally, as reported in the article, the third method used the sum data for sensors in the frontal and temporal lobes that were significantly different from the baseline. In all cases, data between 250-750 ms post stimulus presentation were used in the following formula: $LI = (Left - Right) / (Left + Right)$. It can be observed that agreement levels are systematically greater between MEG and other techniques when using LIs based on sensor level data as opposed to source reconstruction findings. One reason for this seems to be that at the individual level, source reconstruction can yield results that are not always congruent with sensor level information. Using the inverse problem to estimate sources appears more reliable with averaged group data, where sources are estimated based on many individuals rather than on an individual basis.

These data are included in the manuscript.

Table S1. Laterality index's obtained with dipoles, wMNE and sensor level data in controls (C) and patients (P)

Subject	H	MEG Laterality Index (250-750 msec)						Dominant hemisphere based on another technique	
		Verbal Memory			Verbal Fluency			Hemisphere	Technique
		Dipole	wMNE	Sensor	Dipole	wMNE	Sensor		
C1	R	-0.93	-1.00	0.29	0.04	0.12	0.33	L	H
C2	R	0.93	0.94	0.80	0.61	0.41	0.10	L	H
C3	R	0.27	0.49	0.87	0.11	-0.95	-0.71	L	H
C4	R	1.00	0.95	0.79	0.89	-0.26	0.06	L	H
C5	R	0.98	0.90	0.82	0.57	0.42	0.79	L	H
C6	R	0.39	0.02	0.75	-0.43	0.72	0.89	L	H
C7	R	-0.18	-0.55	0.33	0.73	0.46	0.59	L	H
C8	R	-0.07	0.16	0.30	-0.09	0.15	0.20	L	H
C9	R	1.00	0.99	0.45	0.91	-0.84	0.46	L	H
C10	R	0.89	0.86	1.00	1.00	1.00	0.50	L	H
% agreement		75%	75%	100%*	80%	70%	85%		
P1	R	0.87	0.82	0.95	0.00	-0.19	0.04	L	fMRI
P2	L	-0.42	-0.62	-0.92	-0.60	0.04	-0.04	B	fMRI
P3	R	0.81	0.16	-0.03	-0.20	0.06	-0.16	L	fMRI
P5	L	-0.09	-0.43	-0.65	-0.54	-0.43	-0.63	B	IAT
P6	R	-0.50	-0.06	0.25	-0.58	0.81	0.38	L	iEEG
P7	A	1.00	-0.91	0.71	0.71	0.85	0.13	L	fMRI
P9	R	-1.00	-0.10	-0.04	-0.71	-0.97	0.87	B	fMRI
P10	R	0.32	0.29	-0.09	-0.42	-0.37	-0.54	B	IAT
P11	R	0.55	0.89	0.26	0.05	0.31	0.18	L	fMRI
P12	R	-0.79	-0.75	0.24	-0.61	-0.60	-0.13	L	fMRI
P13	R	0.04	0.34	0.10	0.25	0.56	0.24	L	IAT
% agreement		64%	59%	86%	45%	64%	64%		
Total (n=21)		69%	67%	93%*	62%	67%	74%		

R: right

L: left

B: bilateral

H: handedness

* Statistically significant result

Chapitre 4

Discussion

4.1 Rappel des objectifs expérimentaux, des principaux résultats et des retombées cliniques

Certains patients épileptiques sont réfractaires à la médication et deviennent donc des candidats pour une chirurgie ayant pour objectif d'enlever le tissu cérébral affecté. Étant donné que les lobes temporal et frontal sont les régions les plus souvent touchées par la maladie, il importe d'évaluer les fonctions cognitives des aires temporales et frontales, notamment les fonctions langagières, et ce avant de procéder à la chirurgie. Ainsi, dans le contexte de l'évaluation pré-chirurgicale de ces patients, il importe de déterminer la spécialisation hémisphérique langagière ainsi que la localisation intrahémisphérique de cette fonction. Ceci est particulièrement important étant donné que les enfants et adultes épileptiques présentent plus souvent des latéralisations atypiques du langage par rapport aux individus neurologiquement sains (Pujol et al., 1999; Springer et al., 1999). Le but premier de cette thèse consistait donc à développer un protocole d'évaluation pré-chirurgicale alternatif et non-invasif pour la latéralisation et la localisation du langage et de la mémoire verbale accessible à une population pédiatrique. Nous croyons important que le protocole développé, tout comme le TAI, comprenne une tâche de langage réceptif et une tâche de langage expressif.

4.1.2 Article 1

Le premier article de cette thèse visait à déterminer quelles tâches permettaient d'obtenir les meilleurs résultats de latéralisation intrahémisphérique et de localisation avec la MEG lors de l'évaluation du langage réceptif et expressif chez des sujets contrôles et épileptiques. À la suite d'une recension de 37 articles scientifiques, nous avons pu conclure que la tâche de reconnaissance de mots permet d'obtenir les meilleurs résultats de latéralisations du langage chez des enfants et adultes lorsque ces résultats étaient comparés au TAI. Cette tâche a en outre permis une localisation intrahémisphérique en révélant des activations temporales et frontales. Pour le

langage expressif, la tâche de génération de verbes s'est avérée la plus appropriée pour la latéralisation et pour la localisation intrahémisphérique du langage dans le lobe frontal.

Cette revue de littérature visait également à décrire les caractéristiques des épreuves utilisées ainsi que les méthodes d'analyses employées. Les deux critères que nous avons privilégiés pour le choix des tâches à inclure dans un protocole destiné aux enfants épileptiques ont été la durée et la modalité de présentation. La durée totale d'enregistrement MEG devrait être aussi courte que possible étant donné qu'il est difficile pour les sujets de demeurer immobiles pour une longue période de temps.

Quant à la modalité de présentation, la modalité visuelle présente certains avantages lors de l'analyse des données étant donné qu'elle permet une nette distinction entre l'activation des aires langagières et celle des aires visuelles primaires. Toutefois, il nous paraissait plus important d'utiliser une modalité qui soit adaptée à une population pédiatrique. En effet, pour certains enfants épileptiques qui présentent des difficultés cognitives et des difficultés en lecture, une tâche auditive est plus simple à réaliser. En outre, les mouvements oculaires associés à une tâche de lecture peuvent causer des artéfacts lors des enregistrements puisque le simple fait de cligner les yeux affecte le signal MEG enregistré au niveau des aires frontales.

La complexité de la tâche est également un facteur à considérer. Par exemple, dans une épreuve simple d'écoute passive utilisant des voyelles, les résultats concordaient à 71% avec le TAI (Szymanski et al., 2001) tandis que les résultats concordaient à 86-92% avec l'épreuve plus complexe de reconnaissance de mots (Breier et al., 2001; Breier, Simos, Zouridakis, Wheless, et al., 1999; Doss et al., 2009; Maestu et al., 2002; Merrifield, Simos, Papanicolaou, Philpott et Sutherling, 2007; Papanicolaou et al., 2004). Ainsi, plus le stimulus langagier est complexe, plus on peut s'attendre à une activation importante des réseaux langagiers impliqués dans le traitement sémantique et lexical et meilleurs seront les résultats de latéralisation. Finalement, quant à la durée des stimuli, la très grande majorité des études recensées utilisait des stimuli auditifs courts (tons, voyelles, mots) comparativement aux autres méthodes qui peuvent avoir recours à des phrases, par exemple en IRMf (Schlosser, Aoyagi, Fulbright, Gore et McCarthy, 1998). En

utilisant des stimuli courts, il est possible de tirer avantage de l'excellente résolution temporelle de la MEG et de voir ce qui se passe à la milliseconde près suite à la présentation d'un stimulus auditif. Avec des stimuli auditifs plus longs, le signal devient bruité lorsqu'on regarde les potentiels évoqués. Il faut alors utiliser d'autres types d'analyses dans ce cas, tel que les analyses temps-fréquences.

Finalement, pour les analyses de signaux MEG, il existe plusieurs méthodes et il n'existe pas de consensus à ce stade sur une méthode simple permettant d'isoler les activations qui sont spécifiques au langage, c'est-à-dire des activations qui ne sont pas entremêlées avec les activations liées à d'autres fonctions cognitives impliquées dans la tâche.

En conclusion, ce premier article de la présente thèse a permis une recension des études complétées en MEG évaluant le langage expressif et/ou réceptif chez des sujets neurologiquement sains et des patients épileptiques. Les résultats de ces études confirment l'efficacité de la MEG étant donné que cette technique est entièrement non-invasive et permet l'évaluation du langage réceptif et expressif. De plus, cette méthode peut être utilisée avec des populations cliniques et des enfants (Bowyer, Fleming, et al., 2005; Breier et al., 2005; Breier et al., 2001; Breier, Simos, Zouridakis, Wheless, et al., 1999; Mohamed et al., 2008; Papanicolaou et al., 2006; Papanicolaou et al., 2004; Sun, Wu, Li, Wu et Liu, 2003). Toutefois presque toutes les études ayant évalué des enfants ont utilisé l'épreuve de reconnaissance de mots et il ne semble pas y avoir de consensus sur une épreuve de langage expressif pouvant être utilisée avec des enfants. L'étude de Bowyer, Fleming, et collaborateurs (2005) incluait un patient de 10 ans et un de 16 ans et quelques enfants contrôles ayant complété l'épreuve de génération de verbes. Il faut donc développer un protocole de langage réceptif et expressif pouvant éventuellement être utilisé avec une population pédiatrique et l'épreuve de génération de verbes nous paraît complexe pour une population pédiatrique pouvant présenter des déficits cognitifs.

4.1.2 Article 2

Le second article de cette thèse avait pour objectif de développer un protocole simple, robuste et fiable permettant de déterminer la spécialisation hémisphérique langagière et de localiser le langage réceptif et expressif ainsi que la mémoire verbale. Nous n'avons pas tenté d'évaluer les fonctions mnésiques dans leur ensemble mais l'épreuve de mémoire verbale semblait pouvoir fournir certaines données intéressantes. La majorité des patients présente une épilepsie temporale et les régions associées à la mémoire résident dans ce même lobe. Il importe donc d'en évaluer l'implication sur le plan mnésique. De plus, le TAI fournit également des informations quant à la spécialisation hémisphérique mnésique, permettant de mesurer ce que la personne peut se rappeler en général suite à la présentation de différents objets lorsqu'un seul hémisphère est actif. L'encodage est facilité par l'examineur qui nomme l'objet, le montre, le décrit et permet au patient de le manipuler. Comme le TAI constitue la technique qu'il faut remplacer compte tenu de son caractère invasif, il importe que les techniques alternatives soient en mesure de fournir des informations sur les mêmes fonctions.

Deux tâches de langage ont été validées auprès d'un groupe contrôle adulte. Nous basant sur l'article 1, la tâche de mémoire verbale nécessitant la reconnaissance d'une série de 15 mots parmi des distracteurs a été utilisée pour évaluer le langage réceptif et la mémoire verbale. Pour le langage expressif, une épreuve simple de fluence verbale nécessitant la production subvocale d'un mot appartenant à une catégorie sémantique donnée a été développée.

Le premier défi était de trouver une méthode d'analyse des signaux MEG pouvant fournir des informations pertinentes quant aux fonctions langagières. Afin d'explorer les données, une méthode d'analyse sans hypothèse a priori a été privilégiée. De plus, nous voulions valider les épreuves développées et nous nous intéressions particulièrement aux informations temporelles et spatiales pouvant être générées. L'ACP répondait à tous ces critères étant donné qu'il est possible d'obtenir des informations intéressantes quant au déroulement temporel de l'activation (ACP temporelle) et des régions impliquées (ACP spatiales). Ces analyses ont été faites à l'aide des

données obtenues chez le groupe contrôle puisque celui-ci était homogène (dominance manuelle, âge), ce qui permettait d'identifier des composantes communes à tous les sujets. Les résultats ont révélé que l'aire de Wernicke était activée autour de 300 ms avec la tâche de mémoire verbale et autour de 500 ms avec la tâche de fluence verbale. Il a également été possible d'identifier une activation frontale autour de 210 ms avec la tâche de fluence verbale. L'activation temporelle a systématiquement été obtenue dans les articles recensés dans notre revue de la littérature (article 1) et nous la retrouvons encore une fois avec les deux épreuves utilisées ici. Toutefois, l'activation frontale n'est pas toujours trouvée dans les études portant sur le langage. Parmi les études examinées, huit des 11 épreuves de langage expressif et 11 des 25 épreuves de langage réceptif ont rapporté une activation frontale. On peut donc supposer qu'il est plus difficile d'identifier des activations frontales en MEG avec des tâches de langage réceptif et expressif. Grâce à l'utilisation des ACP, nous avons pu identifier une composante frontale dans l'épreuve de fluence verbale.

Il est très important de trouver des tâches verbales et des méthodes d'analyse qui permettent d'évaluer l'implication du lobe frontal dans le contexte de l'évaluation pré-chirurgicale de patients. Le lobe frontal gauche serait impliqué durant le traitement phonologique et la sortie phonologique syllabique (langage expressif). Ainsi, étant donné que le TAI permet de déterminer s'il y a arrêt de la parole après avoir anesthésié chacun des hémisphères cérébraux, il importe de pouvoir latéraliser le langage expressif à l'aide de la MEG. Les informations supplémentaires obtenues à l'aide de la MEG dans la tâche de fluence verbale quant aux régions cérébrales contribuant à la production du langage sont également très pertinentes. Les résultats des ACP ont également permis d'identifier l'activation de l'hippocampe gauche dans les deux tâches. Ainsi, bien que le but de cet article n'ait pas été celui d'investiguer la mémoire en profondeur, nous pouvons voir l'implication de la mémoire dans ces deux tâches (lors de la reconnaissance d'une nouvelle liste de mots et lors du rappel en mémoire d'un mot appartenant à une catégorie sémantique). Étant donné que l'hippocampe est une structure sous-corticale, il est plus difficile d'en identifier l'activation avec des analyses de sources qui doivent estimer la source des générateurs mais l'ACP a permis d'identifier une composante expliquant une portion importante de la variance dans cette région de l'hémisphère gauche dans les deux tâches. En résumé, l'utilisation des ACP avec un groupe homogène de plusieurs sujets a permis d'obtenir

des informations intéressantes en révélant des patrons communs d'activation. Ces patrons ne sont pas toujours observables au niveau individuel; ce sont les données recueillies auprès de plusieurs sujets qui ont permis d'augmenter le rapport signal-bruit. En bref, deux apports majeurs de l'ACP est qu'elle nous a permis d'identifier l'implication du lobe frontal et l'activation de l'hippocampe gauche dans les tâches verbales que nous avons utilisées.

Les résultats des ACP s'appliquaient aux participants neurologiquement sains, mais cette méthode n'était pas applicable auprès d'un groupe très hétérogène comme celui des patients épileptiques. Il était toutefois important de pouvoir étudier les participants épileptiques et comparer leur patron d'activation aux participants sains. Les analyses de sources ont permis d'identifier des sources d'activation dans un intervalle de temps donné, de comparer les sujets sains aux patients épileptiques et d'observer les patrons d'activation. Il a donc été possible de voir l'activation globale pour un groupe de patients épileptiques avec les deux tâches et de comparer ces activations à celles des sujets neurologiquement sains. Nous avons observé une latéralisation moins forte chez les sujets épileptiques, ce qui semble démontrer une certaine réorganisation cérébrale.

Finalement, après avoir observé les tendances générales d'activation pour chacun de nos groupes avec chaque épreuve, nous voulions être en mesure de nous prononcer sur l'organisation du langage au niveau individuel afin de voir si la MEG permet d'obtenir des données fiables pour chaque sujet. Nous avons développé une méthode très simple permettant de calculer des index de latéralité en regardant le signal brut enregistré au niveau des capteurs. Ainsi, des courbes d'amplitude pour les lobes frontal et temporal droit et gauche ont permis de déterminer l'intervalle de temps durant lequel l'activation à gauche était plus grande qu'à droite. Bien que la plupart des études portant sur la spécialisation hémisphérique du langage utilisent les sources, les résultats obtenus au niveau des capteurs étaient cohérents avec les autres données à notre disposition. Ce résultat pourrait être d'une grande utilité dans un contexte clinique étant donné que cette méthode pourrait être utilisée facilement dans différents centres. Il serait intéressant d'utiliser cette méthode d'analyse sur un échantillon plus grand, mais nous voyons déjà qu'il s'agit d'un bon outil d'analyse au niveau individuel. Si on utilise les données sur les capteurs,

certaines pourraient penser que cette approche pourrait être utilisée avec une technique moins coûteuse comme l'EEG. Toutefois, la MEG présente des avantages importants sur l'EEG, le principal étant que le signal magnétique est moins susceptible d'être déformé que le signal électrique. De plus, les résultats des études en EEG n'ont pas montré que cet outil était fiable au niveau individuel pour déterminer la spécialisation hémisphérique (Abou-Khalil, 2007).

Bien que nous n'ayons pas obtenu un accord parfait entre les indices de latéralité obtenus avec la MEG et les résultats obtenus avec les autres techniques d'évaluation (IRMf, TAI, stimulation électrique), les résultats étaient rarement contradictoires. Les différences entre les données MEG et les autres techniques pourraient être dues à divers facteurs. Les résultats ont généralement été comparés à ceux obtenus avec l'IRMf (7 des 11 patients). Par contre, les données analysées diffèrent du point de vue de leur déroulement temporel : la MEG permet d'identifier une activation précoce (avant 750 ms) alors que l'IRMf évalue l'activité hémodynamique sur plusieurs secondes suite à la présentation d'un stimulus étant donné que le sang oxygéné prend quelques secondes pour atteindre les régions cérébrales impliquées dans la tâche. Les résultats MEG ont également été comparés au TAI et à la stimulation électrique. Toutefois, ces deux techniques se basent principalement sur l'arrêt de la parole suite à l'anesthésie ou à la stimulation de l'aire de Broca. La MEG, pour sa part, fournit des informations plus riches sur le traitement langagier et sa localisation intrahémisphérique dans l'aire de Broca, de Wernicke et dans d'autres régions cérébrales.

En résumé, les résultats des analyses de source et de latéralité révèlent une moins forte dominance de l'hémisphère gauche pour les fonctions langagières dans le groupe de patients épileptiques avec les deux tâches utilisées. Plusieurs facteurs expliquent ce résultat : a) la majorité des patients dans notre échantillon avait un foyer temporal gauche, b) chez certains patients les crises ont débuté en bas âge, et c) quelques patients étaient gauchers. Les études démontrent que ces facteurs contribuent tous à une organisation atypique du langage (Berl et al., 2014) avec une plus forte implication de l'hémisphère droit dans les fonctions langagières.

Enfin, au niveau individuel, la tâche de fluence verbale n'a pas permis d'obtenir des informations supplémentaires pertinentes sur la latéralité hémisphérique du langage dans le contexte de l'évaluation pré-chirurgicale de patients épileptiques. Dans tout notre échantillon, seul un patient a obtenu de meilleurs résultats de latéralité avec la tâche de fluence verbale qu'avec la tâche de mémoire verbale. Les résultats obtenus avec la tâche de mémoire verbale étaient systématiquement meilleurs pour tous les autres patients. Il importe toutefois de rappeler que l'épreuve de fluence verbale a permis d'identifier une activation frontale dans le groupe de sujets neurologiquement sains. Ces résultats n'ont toutefois pas été obtenus lorsque l'analyse incluait les sujets sains et les patients épileptiques. Il faut donc voir comment raffiner les analyses de données MEG afin d'être en mesure d'identifier ces activations frontales au niveau individuel et de façon plus systématique.

4.2 Critiques et limites des études

Les deux articles présentés dans cette thèse ont permis de mieux comprendre comment des approches non-invasives peuvent être utilisées dans le contexte de l'évaluation pré-chirurgicale des patients épileptiques. Ainsi, une recension de la littérature a permis d'identifier les tâches de langage utilisées en MEG, et sur cette base, un protocole a été développé et validé auprès d'un groupe d'adulte contrôle et utilisé par la suite auprès de patients épileptiques. Toutefois, certains facteurs méritent d'être considérés lorsque l'on examine les résultats de la deuxième étude de cette thèse.

Premièrement, la taille de notre échantillon n'était pas très grande. Cependant, plusieurs études MEG ont des tailles d'échantillons similaires (Breier et al., 2001; Kim et Chung, 2008; Kober et al., 2001; Merrifield et al., 2007; Simos et al., 1998). Étant donné que l'objectif est d'utiliser cette méthode au niveau individuel, il importe de développer des méthodes d'analyses individuelles qui offrent des résultats fiables. Les analyses de groupe nous permettent de mieux comprendre l'activation suscitée par une tâche donnée, mais celles-ci ne peuvent pas être utilisées au plan clinique. Nous soutenons toutefois que l'approche utilisée basée sur l'analyse au niveau des capteurs offre une solution intéressante.

Deuxièmement, notre groupe épileptique était très hétérogène. Plus précisément, il y avait de la variabilité dans le groupe de patients quant à la dominance manuelle, la localisation du foyer épileptique et l'âge de début des crises. Ces facteurs semblent également avoir contribué à des patrons d'activation droite ou bilatérale tels que rapportée dans la littérature (Berl et al., 2014). Toutefois, dans un contexte clinique, les groupes sont rarement homogènes et le protocole doit pouvoir être adapté à cette réalité. Le fait d'avoir un groupe hétérogène nous a permis d'évaluer la robustesse du protocole qui doit permettre de déterminer la latéralisation et la localisation intrahémisphérique sur une base individuelle.

Troisièmement, il faut noter que nous n'avions pas les mêmes informations auxquelles comparer les résultats de latéralité obtenus avec la MEG pour tous les participants. Ceci a rendu l'interprétation des résultats plus difficile. Plus précisément, comme c'est le cas avec la plupart des études MEG en langage, nous avons comparé les résultats MEG pour le groupe contrôle à la dominance manuelle (Breier et Papanicolaou, 2008; Fisher et al., 2008; Kirveskari, Salmelin et Hari, 2006). Toutefois, pour les patients, la plupart des études comparent les résultats MEG au TAI (Bowyer, Moran, et al., 2005; Hirata et al., 2010; Papanicolaou et al., 2004) et trouvent une bonne concordance entre les résultats. Ici, les résultats ont surtout été comparés à l'IRMf. C'était le cas pour sept des 11 patients étant donné que ceux-ci n'avaient pas complété de TAI. Pour les autres patients, trois avaient complété le TAI et un avait subi la stimulation électrique. Néanmoins, nous avons pu obtenir un bon pourcentage de correspondance avec les techniques utilisées.

Quatrièmement, lors de l'analyse de sources, nous n'avons pas utilisé l'IRM individuelle de chaque participant étant donné que nous n'avons pas d'IRM pour les sujets contrôles. Cela nous aurait permis d'obtenir des données plus précises pour la localisation de sources. Cependant, étant donné que nous avons ajusté l'IRM standard en nous basant sur la forme de la tête de chaque participant, il a été possible de respecter la géométrie de la tête de chacun d'eux. Dans un contexte clinique, nous aurions les IRM anatomiques de chaque patient et pourrions identifier les sources d'activation de façon encore plus précise.

Finalement, les réponses pour la tâche de fluence verbale ont été données de façon subvocale et nous ne pouvons donc pas savoir avec certitude si les sujets ont bien accompli la tâche. Une période de pratique nous a permis de nous assurer que la tâche était bien comprise et nous avons demandé à tous les sujets s'ils ont pu faire l'épreuve dans la MEG. Il se peut tout de même que certains sujets n'aient pas fourni un effort constant. Il serait possible de demander aux sujets de fournir une réponse après un délai afin de s'assurer qu'ils ont bien accompli la tâche et d'éviter d'obtenir des artéfacts musculaires. Toutefois, ceci rendrait la tâche plus complexe et la durée d'enregistrement dans la MEG plus longue. De plus, notre recension de la littérature n'a pas révélé de différence dans la concordance des résultats MEG et le TAI ou la dominance

manuelle pour les épreuves nécessitant des réponses subvocales suivies d'une vocalisation et celle où l'on demandait uniquement une réponse subvocale. Par ailleurs, les résultats de localisation démontrent dans les deux cas que les sujets tentent bel et bien de compléter l'épreuve. L'intégration d'une épreuve attentionnelle simple, tel que d'appuyer sur un bouton réponse à chaque fois qu'on observe une cible à l'écran, pourrait également être envisagée afin de s'assurer que les participants demeurent attentifs tout au long de la tâche.

4.3 Directions futures

L'épilepsie est un trouble neurologique fréquemment rencontré chez l'humain. Elle a d'importantes conséquences et est susceptible d'interférer avec le développement cérébral normal ainsi qu'avec le développement social. Il est donc très important de bien traiter ce trouble neurologique.

Les travaux de cette thèse visaient à élaborer un protocole qui pourrait être utilisé pour l'évaluation pré-chirurgicale de patients épileptiques. Ainsi, une suite directe à la présente thèse serait d'utiliser les épreuves développées avec un échantillon plus grand de patients, afin de mieux cerner la validité des résultats au niveau individuel. Un échantillon plus grand permettrait également de former des groupes de patients ayant des épilepsies localisées dans l'hémisphère gauche versus droit, temporal versus frontal, avec une dominance manuelle gauche versus droite et ayant débuté les crises en bas âge ou plus tard au cours du développement.

L'étape suivante consiste à évaluer un groupe d'enfants épileptiques en MEG pour voir si les tâches sont bien adaptées à cette population et pour valider les résultats obtenus. En effet, l'un des avantages de la MEG est qu'il est possible de faire des études longitudinales avec des enfants pour évaluer la réorganisation fonctionnelle du langage. Encore une fois, un grand échantillon d'enfants permettrait d'examiner l'impact du type d'épilepsie, de la dominance manuelle, de l'âge du début des crises et de la médication, entre autres.

Enfin, il serait également intéressant de répéter la même épreuve auprès d'adultes et d'enfants épileptiques avant et après la chirurgie afin d'évaluer la réorganisation fonctionnelle cérébrale et la plasticité cérébrale.

4.3.1 Le choix des épreuves

Le choix des tâches doit également être étudié plus en profondeur. La tâche de mémoire verbale et celle de fluence verbale qui ont été validées dans le cadre de cette thèse nous ont

permis d'obtenir des informations pertinentes et similaires à celles obtenues avec le TAI ainsi que des informations supplémentaires quant au décours temporel et à la localisation intrahémisphérique. Toutefois, la tâche de mémoire verbale semble être la meilleure tâche à notre disposition et celle-ci devrait être utilisée de façon prioritaire. Chez les patients épileptiques, l'épreuve de fluence verbale ne nous a pas fourni d'informations supplémentaires (outre pour un patient). Comme un protocole pré-chirurgical doit permettre d'évaluer le langage réceptif et expressif, il faudrait soit développer une épreuve de langage expressif pouvant être utilisée auprès d'enfants épileptiques qui donnerait des informations supplémentaires à celles fournies par l'épreuve de mémoire verbale, soit raffiner les méthodes d'analyses de données MEG afin d'identifier ces activations frontales plus facilement, tel qu'observé avec l'ACP.

La nature de la tâche langagière est un facteur important à considérer dans le choix des tâches. Les tâches varient en termes de complexité et d'exigence pour le participant. Van Poppel et collaborateurs (2012) se sont intéressés à l'évaluation de jeunes enfants et ont développé un protocole qui ne nécessitait pas la coopération du participant. Pendant qu'ils dormaient, les enfants entendaient des mots. Ce protocole expérimental leur a permis de localiser et de latéraliser le langage chez trois des 15 enfants qui étaient de bons candidats pour la chirurgie. Il semble donc possible d'évaluer le langage, du moins réceptif, chez des enfants qui dorment. Dans le même ordre d'idées, dans une étude en IRMf par Yue, Zhang, Xu, Shu et Li (2013), les auteurs ont comparé les activations liées aux exigences de la tâche. Ils ont soumis leurs participants à une tâche passive (écoute de phrases) et une tâche active (tâche de décision sémantique). Avec la tâche passive, ils ont observé des activations dans l'hémisphère gauche au niveau du sillon temporal supérieur (antérieur et postérieur) et du gyrus temporal moyen alors que la tâche active recrutait les régions frontales bilatérales en plus des régions temporales activées lors de la tâche passive. Les analyses de connectivité ont également révélé des différences entre les deux épreuves. Il semble donc que l'activation et les interactions entre les régions temporales et frontales dépendent de l'exigence de la tâche.

4.3.2 Utilisation combinée de techniques d'investigation

Les différentes techniques d'investigation non-invasives du langage présentent toutes des avantages et des limites quant à la résolution spatiale et temporelle. La MEG permet d'évaluer le langage avec une grande résolution temporelle et l'IRMf avec une grande résolution spatiale (IRMf). Par ailleurs, ces deux méthodes peuvent être utilisées pour localiser les pointes épileptiques. Certains centres utilisent la MEG et l'IRMf pour localiser les foyers épileptiques et il serait donc assez simple d'intégrer des protocoles langagiers avec ces deux techniques suite à ces enregistrements. Au plan de la recherche, une avenue intéressante serait de comparer systématiquement les résultats MEG à des épreuves similaires en IRMf et au résultat du TAI afin d'avoir une mesure directe du langage. Ainsi, par la suite, il serait possible d'utiliser l'IRMf et la MEG seulement. Des méthodes additionnelles pourraient être considérées dans les cas où les résultats d'imagerie, l'histoire médicale et l'évaluation neuropsychologique ne concordent pas. Il faut toutefois toujours tenir compte de l'accessibilité, du coût, du temps d'évaluation et du personnel requis, lesquels diffèrent selon la méthode d'imagerie utilisée.

Une question demeure à savoir si le TAI pourra éventuellement être remplacé ou si les techniques non-invasives seront toujours utilisées en complément du TAI. Selon un sondage complété par des professionnels en épilepsie (Mathern et al., 2014), 85% des répondants ont indiqué que le TAI n'était pas nécessaire pour l'évaluation de patients avec une épilepsie temporale. De plus, environ la moitié des répondants considère que des techniques non-invasives (MEG et IRMf) pourraient remplacer l'iEEG pour la localisation des cortex moteur, sensoriel et langagier. D'autres techniques d'évaluation pré-chirurgicale pourraient également être envisagées, mais aucune méthode à elle seule ne semble présenter tous les critères nécessaires pour remplacer le TAI. Les méthodes d'imagerie permettent d'obtenir des informations supplémentaires au TAI quant à la localisation intrahémisphérique du langage. Toutefois, le TAI permet d'évaluer le langage réceptif et expressif ainsi que la mémoire de façon directe. Par conséquent, il est possible d'avoir des informations importantes quant à la survenue possible d'une aphasia ou de problèmes mnésiques suite à la chirurgie. À l'heure actuelle, la littérature semble supporter l'utilisation combinée de l'IRMf et de la MEG pour remplacer le TAI puisque

les résultats de latéralité obtenus avec ces deux méthodes concordent bien avec ceux obtenus avec le TAI.

Il importe également de souligner le fait que dans les cas où les résultats sont discordants entre le TAI et une méthode d'imagerie on ne peut pas assumer que le TAI fournit les résultats les plus fiables. Nous avons tendance à croire qu'étant donné que le TAI est le « *gold standard* », ses résultats sont toujours fiables. Toutefois, le TAI peut produire des faux positifs et des faux négatifs (Novelly et Williamson, 1989, Jones-Gotman, Barr et Dodrill, 1993). Nous nous pencherons donc sur la valeur prédictive des méthodes d'imagerie cérébrale pour éviter des déficits langagiers dans une prochaine section.

4.3.3 L'évaluation de la mémoire

En plus du langage, les fonctions mnésiques sont également évaluées de façon routinière lors du TAI. Il est ainsi possible de connaître l'implication de chaque hémisphère dans les processus mnésiques. Il n'est toutefois pas possible de se prononcer sur l'organisation cérébrale de la mémoire et le TAI est difficilement interprétable chez les individus présentant une organisation bilatérale. Ainsi, si les méthodes d'investigations non-invasives remplacent le TAI, il sera très utile d'être en mesure de déterminer quel hémisphère est impliqué dans les processus mnésiques mais également d'identifier les régions spécifiques sous-tendant cette fonction. Ceci est d'autant plus important que la majorité des patients évalués pour une chirurgie présente une épilepsie temporale. Si l'hémisphère controlatéral à la région qui subira la résection n'est pas en mesure de soutenir les processus mnésiques, les patients peuvent développer un trouble mnésique après la chirurgie. Étant donné que les régions impliquées sont relativement profondes (l'hippocampe se situe dans la face médiane du lobe temporal), il peut être plus complexe d'estimer l'activité cérébrale qui y est associée avec les méthodes d'imagerie qui enregistrent l'activation au niveau du scalp. Les analyses de groupes qui ont été complétées afin de valider les épreuves à l'aide de l'ACP nous ont permis d'identifier l'implication de l'hippocampe gauche. Il faut toutefois voir comment évaluer l'activation de cette structure au niveau individuel.

Selon la revue de littérature par Abou-Khalil (2007) portant sur les méthodes d'évaluations pré-chirurgicales du langage, l'IRMf et la MEG sont deux méthodes prometteuses qui permettraient également d'évaluer les fonctions mnésiques. En effet, des études en IRMf avec des stimuli verbaux et visuels ont permis d'évaluer la mémoire verbale et visuelle. Par exemple, une étude (Bonelli et al., 2010) évaluant l'encodage de photos, de mots et de visages durant un enregistrement en IRMf a permis d'observer des activations de l'hippocampe associées à la mémoire verbale et visuelle et de voir la valeur prédictive de l'IRMf pour prédire des déficits suite à une lobectomie du lobe temporal antérieur gauche ou droit. Des études en MEG portant sur la mémoire ont été faites (Riggs et al., 2009) et il importe d'en évaluer l'utilité dans le contexte de l'évaluation pré-chirurgicale des patients épileptiques.

En résumé, il importe donc de trouver des façons d'évaluer l'organisation intrahémisphérique du langage et de la mémoire au niveau individuel. La MEG peut fournir des informations intéressantes à cet égard et permet d'obtenir plus d'informations que le TAI, lequel permet seulement de se prononcer sur la spécialisation hémisphérique et non sur la localisation intrahémisphérique des fonctions langagière ou mnésique.

4.3.4 Les méthodes d'analyse de données MEG

Des méthodes d'analyse de données MEG plus raffinées permettraient d'obtenir des informations au niveau individuel sur l'organisation cérébrale du langage afin d'aider à la prise de décision avant la chirurgie.

Un défi important à l'heure actuelle est le fait que des méthodologies très variables sont utilisées dans les différents centres. Burgess et collaborateurs (2011) ont élaboré des lignes directrices pour faciliter l'utilisation de la MEG lors de l'évaluation pré-chirurgicale de différentes fonctions cognitives. Ainsi, *l'American Clinical Magnetoencephalography Society*

Clinical Practice Guideline Committee a résumé l'état des lieux et présenté les différentes approches utilisées pour l'analyse des données. Il serait très utile de standardiser les conditions expérimentales et les protocoles utilisés en MEG et en IRMf à travers les différents centres afin de pouvoir plus facilement comparer les résultats obtenus. De plus, des méthodes d'analyses simples et indépendantes de la personne qui les complète devraient être développées afin de favoriser l'utilisation clinique de ces protocoles. Ainsi, il faut trouver des moyens d'obtenir des cartes d'activation précises avec une bonne résolution spatiale au niveau individuel.

4.3.5 Évaluation du langage post-chirurgie

Il serait également bénéfique d'évaluer l'efficacité de la MEG pour prévenir des déficits langagiers suite à la chirurgie. Des études en IRMf ont permis de montrer que cette méthode d'imagerie permet de prédire l'impact d'une résection du lobe temporal antérieur gauche sur les capacités de dénomination et de mémoire verbale (Binder et al., 2008). De plus, par rapport à l'IRMf, les résultats au TAI n'avaient pas de valeur prédictive significative. Une autre étude plus récente en IRMf (Janecek et al., 2013) a également permis d'évaluer l'apport de l'IRMf par rapport au TAI. Dans un échantillon de 229 patients ayant subi une lobectomie temporale antérieure gauche, 10 présentaient des résultats discordants entre l'IRMf et le TAI. Les résultats en IRMf étaient les plus précis dans 70% des cas, le TAI dans 20% et les deux méthodes étaient aussi précises dans 10% des cas. Ainsi, l'IRMf permet de prédire l'impact d'une résection sur les fonctions langagières et il serait également pertinent d'évaluer l'apport de la MEG dans ce contexte.

4.4 Conclusion

Les deux articles de cette thèse montrent le potentiel clinique de la MEG pour l'évaluation pré-chirurgicale de patients souffrant d'une épilepsie réfractaire. Cet outil est déjà utilisé dans certains centres, en général avec l'IRMf dans le contexte de l'évaluation pré-chirurgicale des

patients. Une procédure plus standard et un protocole complet d'évaluation doivent toujours être développés, mais cette méthode d'investigation présente plusieurs caractéristiques intéressantes. Entre autres, la période de préparation pour la MEG est assez courte et le protocole lui-même peut ne prendre que 10 minutes si nous accomplissons seulement la tâche de mémoire verbale. Étant donné que certains patients subissent déjà des enregistrements MEG pour localiser les foyers épileptiques, il pourrait être très simple d'ajouter cette épreuve au protocole déjà en cours. Les résultats MEG permettent également d'obtenir des données intéressantes avec une excellente résolution temporelle. Il est ainsi possible de voir l'activité cérébrale à la milliseconde près et d'étudier les régions impliquées lors d'activités plus complexes, telles que les fonctions langagières.

Ainsi, nous sommes d'avis que la MEG constitue un outil très prometteur pour l'évaluation pré-chirurgicale de patients épileptiques. Les méthodes non-invasives telles que la MEG et l'IRMf pourraient donc être utilisées dans un premier temps afin de déterminer la spécialisation hémisphérique langagière et pour localiser cette fonction tel que suggéré par Papanicolaou et collaborateurs (2004). Étant donné qu'à présent aucune méthode d'imagerie non-invasive ne montre systématiquement une corrélation parfaite avec le TAI avec des groupes de patients épileptiques, il est important d'utiliser plus d'une méthode et plus d'une épreuve langagière par méthode d'imagerie afin de trouver une convergence d'indices. De plus, ces résultats peuvent être interprétés en parallèle avec l'histoire du patient et les résultats de l'évaluation neuropsychologique. S'il y a toujours confusion quant à l'organisation du langage et qu'il n'est pas possible d'obtenir des réponses claires, même lorsque ces techniques sont répétées, les techniques plus invasives, soit le TAI et l'iEEG devraient être utilisées.

Bibliographie

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. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01012.x

- Auchterlonie, S., Phillips, N. A. et Chertkow, H. (2002). Behavioral and electrical brain measures of semantic priming in patients with Alzheimer's disease: implications for access failure versus deterioration hypotheses. *Brain Cogn*, 48(2-3), 264-267.
- Barkovich, A. J., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., Guerrini, R. et Dobyns, W. B. (2005). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*, 65(12), 1873-1887. doi: 10.1212/01.wnl.0000183747.05269.2d
- Baxendale, S. (2009). The Wada test. *Curr Opin Neurol*, 22(2), 185-189. doi: 10.1097/WCO.0b013e328328f32e
- Benke, T., Koylu, B., Visani, P., Karner, E., Brenneis, C., Bartha, L., . . . Willmes, K. (2006). Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia*, 47(8), 1308-1319. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00549.x
- Benson, R. R., FitzGerald, D. B., LeSueur, L. L., Kennedy, D. N., Kwong, K. K., Buchbinder, B. R., . . . Rosen, B. R. (1999). Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology*, 52(4), 798-809.
- Berg, A. T. et Scheffer, I. E. (2011). New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*, 52(6), 1058-1062. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03101.x
- Berl, M. M., Zimmaro, L. A., Khan, O. I., Dustin, I., Ritzl, E., Duke, E. S., . . . Gaillard, W. D. (2014). Characterization of atypical language activation patterns in focal epilepsy. *Ann Neurol*, 75(1), 33-42. doi: 10.1002/ana.24015
- Billingsley-Marshall, R. L., Simos, P. G. et Papanicolaou, A. C. (2004). Reliability and validity of functional neuroimaging techniques for identifying language-critical areas in children and adults. *Dev Neuropsychol*, 26(2), 541-563. doi: 10.1207/s15326942dn2602_1
- Binder, J. R., Sabsevitz, D. S., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Raghavan, M. et Mueller, W. M. (2008). Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*, 49(8), 1377-1394. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01625.x
- Binder, J. R., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Morris, G. L., Mueller, W. M., Fischer, M., . . . Haughton, V. M. (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. et Sabsevitz, D. S. (2008). A comparison of five fMRI protocols for mapping speech comprehension systems. *Epilepsia*, 49(12), 1980-1997. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01683.x
- Black, D. F., DeLone, D. R., Kaufmann, T. J., Fitz-Gibbon, P. D., Carter, R. E., Machulda, M. M. et Welker, K. M. (2015). Retrospective Analysis of Interobserver Spatial Variability in the Localization of Broca's and Wernicke's Areas Using Three Different fMRI Language Paradigms. *J Neuroimaging*, 25(4), 626-633. doi: 10.1111/jon.12179
- Bonelli, S. B., Powell, R. H., Yogarajah, M., Samson, R. S., Symms, M. R., Thompson, P. J., . . . Duncan, J. S. (2010). Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain*, 133(Pt 4), 1186-1199. doi: 10.1093/brain/awq006
- Bortfeld, H., Fava, E. et Boas, D. A. (2009). Identifying cortical lateralization of speech processing in infants using near-infrared spectroscopy. *Dev Neuropsychol*, 34(1), 52-65. doi: 10.1080/87565640802564481
- Bowyer, S. M., Fleming, T., Greenwald, M. L., Moran, J. E., Mason, K. M., Weiland, B. J., . . . Tepley, N. (2005). Magnetoencephalographic localization of the basal temporal language area. *Epilepsy Behav*, 6(2), 229-234. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.12.003
- Bowyer, S. M., Moran, J. E., Mason, K. M., Constantinou, J. E., Smith, B. J., Barkley, G. L. et Tepley, N. (2004). MEG localization of language-specific cortex utilizing MR-FOCUSS. *Neurology*, 62(12), 2247-2255.
- Bowyer, S. M., Moran, J. E., Weiland, B. J., Mason, K. M., Greenwald, M. L., Smith, B. J., . . . Tepley, N. (2005). Language laterality determined by MEG mapping with MR-FOCUSS. *Epilepsy Behav*, 6(2), 235-241. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.12.002
- Breier, J. I., Castillo, E. M., Simos, P. G., Billingsley-Marshall, R. L., Patariaia, E., Sarkari, S., . . . Papanicolaou, A. C. (2005). Atypical language representation in patients with chronic seizure disorder and achievement deficits with magnetoencephalography. *Epilepsia*, 46(4), 540-548. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.48904.x
- Breier, J. I. et Papanicolaou, A. C. (2008). Spatiotemporal patterns of brain activation during an action naming task using magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol*, 25(1), 7-12. doi: 10.1097/WNP.0b013e318163ccd5
- Breier, J. I., Simos, P. G., Wheless, J. W., Constantinou, J. E., Baumgartner, J. E., Venkataraman, V. et Papanicolaou, A. C. (2001). Language dominance in children as determined by

- magnetic source imaging and the intracarotid amobarbital procedure: a comparison. *J Child Neurol*, 16(2), 124-130.
- Breier, J. I., Simos, P. G., Zouridakis, G. et Papanicolaou, A. C. (1999). Lateralization of cerebral activation in auditory verbal and non-verbal memory tasks using magnetoencephalography. *Brain Topogr*, 12(2), 89-97.
- Breier, J. I., Simos, P. G., Zouridakis, G. et Papanicolaou, A. C. (2000). Lateralization of activity associated with language function using magnetoencephalography: a reliability study. *J Clin Neurophysiol*, 17(5), 503-510.
- Breier, J. I., Simos, P. G., Zouridakis, G., Wheless, J. W., Willmore, L. J., Constantinou, J. E., . . . Papanicolaou, A. C. (1999). Language dominance determined by magnetic source imaging: a comparison with the Wada procedure. *Neurology*, 53(5), 938-945.
- Burgess, R. C., Funke, M. E., Bowyer, S. M., Lewine, J. D., Kirsch, H. E., Bagic, A. I. et Committee, A. C. P. G. (2011). American Clinical Magnetoencephalography Society Clinical Practice Guideline 2: presurgical functional brain mapping using magnetic evoked fields. *J Clin Neurophysiol*, 28(4), 355-361. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182272ffe
- Connolly, J. F., D'Arcy, R. C., Lynn Newman, R. et Kemps, R. (2000). The application of cognitive event-related brain potentials (ERPs) in language-impaired individuals: review and case studies. *Int J Psychophysiol*, 38(1), 55-70.
- D'Hondt, F., Lassonde, M., Collignon, O., Dubarry, A. S., Robert, M., Rigoulot, S., . . . Sequeira, H. (2010). Early brain-body impact of emotional arousal. *Front Hum Neurosci*, 4, 33. doi: 10.3389/fnhum.2010.00033
- D'Hondt, F., Lassonde, M., Collignon, O., Lepore, F., Honore, J. et Sequeira, H. (2013). "Emotions guide us": behavioral and MEG correlates. *Cortex*, 49(9), 2473-2483. doi: 10.1016/j.cortex.2012.12.013
- Desmond, J. E., Sum, J. M., Wagner, A. D., Demb, J. B., Shear, P. K., Glover, G. H., . . . Morrell, M. J. (1995). Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain*, 118 (Pt 6), 1411-1419.
- Doss, R. C., Zhang, W., Risse, G. L. et Dickens, D. L. (2009). Lateralizing language with magnetic source imaging: validation based on the Wada test. *Epilepsia*, 50(10), 2242-2248. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02242.x

- Duncan, J. D., Moss, S. D., Bandy, D. J., Manwaring, K., Kaplan, A. M., Reiman, E. M., . . . Wodrich, D. L. (1997). Use of positron emission tomography for presurgical localization of eloquent brain areas in children with seizures. *Pediatr Neurosurg*, *26*(3), 144-156.
- Engel, J., Jr. (1996). Surgery for seizures. *N Engl J Med*, *334*(10), 647-652. doi: 10.1056/NEJM199603073341008
- English, J. et Davis, B. (2010). Case report: Death associated with stroke following intracarotid amobarbital testing. *Epilepsy Behav*, *17*(2), 283-284. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.11.025
- Epstein, C. M., Lah, J. J., Meador, K., Weissman, J. D., Gaitan, L. E. et Dihenia, B. (1996). Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology*, *47*(6), 1590-1593.
- Epstein, C. M., Woodard, J. L., Stringer, A. Y., Bakay, R. A., Henry, T. R., Pennell, P. B. et Litt, B. (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation does not replicate the Wada test. *Neurology*, *55*(7), 1025-1027.
- Ferrari, M., Mottola, L. et Quaresima, V. (2004). Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*, *29*(4), 463-487.
- Findlay, A. M., Ambrose, J. B., Cahn-Weiner, D. A., Houde, J. F., Honma, S., Hinkley, L. B., . . . Kirsch, H. E. (2012). Dynamics of hemispheric dominance for language assessed by magnetoencephalographic imaging. *Ann Neurol*, *71*(5), 668-686. doi: 10.1002/ana.23530
- Finger, S. et Roe, D. (1999). Does Gustave Dax deserve to be forgotten? The temporal lobe theory and other contributions of an overlooked figure in the history of language and cerebral dominance. *Brain Lang*, *69*(1), 16-30. doi: 10.1006/brln.1999.2040
- Fisher, A. E., Furlong, P. L., Seri, S., Adjajian, P., Witton, C., Baldeweg, T., . . . Thai, N. J. (2008). Interhemispheric differences of spectral power in expressive language: a MEG study with clinical applications. *Int J Psychophysiol*, *68*(2), 111-122. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2007.12.005
- Fisher, R. S. (2015). Redefining epilepsy. *Curr Opin Neurol*, *28*(2), 130-135. doi: 10.1097/WCO.0000000000000174
- Friederici, A. D. (2002). Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends Cogn Sci*, *6*(2), 78-84.
- Gallagher, A., Bastien, D., Pelletier, I., Vannasing, P., Legatt, A. D., Moshe, S. L., . . . Lassonde, M. (2008). A noninvasive, presurgical expressive and receptive language investigation in

- a 9-year-old epileptic boy using near-infrared spectroscopy. *Epilepsy Behav*, 12(2), 340-346. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.10.008
- Gallagher, A., Beland, R. et Lassonde, M. (2012). The contribution of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to the presurgical assessment of language function in children. *Brain Lang*, 121(2), 124-129. doi: 10.1016/j.bandl.2011.03.006
- Gallagher, A., Béland, R., Vannasing, P., Bringas, M. L., Sosa, P. V., Trujillo-Barreto, N. J., . . . Lassonde, M. (2014). Dissociation of the N400 component between linguistic and non-linguistic processing: A source analysis study. *World Journal of Neuroscience*, 2014.
- Gallagher, A. et Lassonde, M. (2005). Neuropsychologie de l'épilepsie infantile. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*, 46(4), 223.
- Gallagher, A., Lassonde, M., Bastien, D., Vannasing, P., Lesage, F., Grova, C., . . . Nguyen, D. K. (2008). Non-invasive pre-surgical investigation of a 10 year-old epileptic boy using simultaneous EEG-NIRS. *Seizure*, 17(6), 576-582. doi: 10.1016/j.seizure.2008.01.009
- Gallagher, A., Theriault, M., Maclin, E., Low, K., Gratton, G., Fabiani, M., . . . Lassonde, M. (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. doi: 10.1684/epd.2007.0118
- Gerschlagel, W., Lalouschek, W., Lehrner, J., Baumgartner, C., Lindinger, G. et Lang, W. (1998). Language-related hemispheric asymmetry in healthy subjects and patients with temporal lobe epilepsy as studied by event-related brain potentials and intracarotid amobarbital test. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108(3), 274-282.
- Geschwind, N. (1974). The Varieties of Naming Errors 1967 (*Selected Papers on Language and the Brain* (p. 268-283): Springer.
- Gratton, G., Fabiani, M., Corballis, P. M., Hood, D. C., Goodman-Wood, M. R., Hirsch, J., . . . Gratton, E. (1997). Fast and localized event-related optical signals (EROS) in the human occipital cortex: comparisons with the visual evoked potential and fMRI. *Neuroimage*, 6(3), 168-180. doi: 10.1006/nimg.1997.0298
- Griffin, S. et Tranel, D. (2007). Age of seizure onset, functional reorganization, and neuropsychological outcome in temporal lobectomy. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(1), 13-24. doi: 10.1080/13803390500263568

- Grummich, P., Nimsky, C., Pauli, E., Buchfelder, M. et Ganslandt, O. (2006). Combining fMRI and MEG increases the reliability of presurgical language localization: a clinical study on the difference between and congruence of both modalities. *Neuroimage*, 32(4), 1793-1803. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.034
- Hansen, P. C., Kringelbach, M. L. et Salmelin, R. (2010). *MEG : an introduction to methods*. New York: Oxford University Press.
- Hickok, G. et Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1-2), 67-99. doi: 10.1016/j.cognition.2003.10.011
- Hirata, M., Goto, T., Barnes, G., Umekawa, Y., Yanagisawa, T., Kato, A., . . . Yoshimine, T. (2010). Language dominance and mapping based on neuromagnetic oscillatory changes: comparison with invasive procedures. *J Neurosurg*, 112(3), 528-538. doi: 10.3171/2009.7.JNS09239
- Hunter, K. E., Blaxton, T. A., Bookheimer, S. Y., Figlozzi, C., Gaillard, W. D., Grandin, C., . . . Theodore, W. H. (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.
- Indefrey, P. et Levelt, W. J. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*, 92(1-2), 101-144. doi: 10.1016/j.cognition.2002.06.001
- Jambaqué, I., Lassonde, M. et Dulac, O. (2001). *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. Springer.
- Janecek, J. K., Swanson, S. J., Sabsevitz, D. S., Hammeke, T. A., Raghavan, M., Mueller, W. et Binder, J. R. (2013). Naming outcome prediction in patients with discordant Wada and fMRI language lateralization. *Epilepsy Behav*, 27(2), 399-403. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.02.030
- Jennum, P., Friberg, L., Fuglsang-Frederiksen, A. et Dam, M. (1994). Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 44(2), 269-273.
- 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.

- Josse, G. et Tzourio-Mazoyer, N. (2004). Hemispheric specialization for language. *Brain Res Brain Res Rev*, 44(1), 1-12.
- Kamada, K., Takeuchi, F., Kuriki, S., Todo, T., Morita, A. et Sawamura, Y. (2006). Dissociated expressive and receptive language functions on magnetoencephalography, functional magnetic resonance imaging, and amobarbital studies. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*, 104(4), 598-607. doi: 10.3171/jns.2006.104.4.598
- Kameyama, M., Fukuda, M., Uehara, T. et Mikuni, M. (2004). Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during cognitive activation: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, 22(4), 1715-1721. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.050
- Kennan, R. P., Kim, D., Maki, A., Koizumi, H. et Constable, R. T. (2002). Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near infrared optical topography and functional MRI. *Hum Brain Mapp*, 16(3), 183-189. doi: 10.1002/hbm.10039
- Killgore, W. D., Glosser, G., Casasanto, D. J., French, J. A., Alsop, D. C. et Detre, J. A. (1999). Functional MRI and the Wada test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. *Seizure*, 8(8), 450-455. doi: 10.1053/seiz.1999.0339
- Kim, J. S. et Chung, C. K. (2008). Language lateralization using MEG beta frequency desynchronization during auditory oddball stimulation with one-syllable words. *Neuroimage*, 42(4), 1499-1507. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.06.001
- Kirveskari, E., Salmelin, R. et Hari, R. (2006). Neuromagnetic responses to vowels vs. tones reveal hemispheric lateralization. *Clin Neurophysiol*, 117(3), 643-648. doi: 10.1016/j.clinph.2005.11.001
- Kober, H., Moller, M., Nimsky, C., Vieth, J., Fahlbusch, R. et Ganslandt, O. (2001). New approach to localize speech relevant brain areas and hemispheric dominance using spatially filtered magnetoencephalography. *Hum Brain Mapp*, 14(4), 236-250.
- Koizumi, H., Yamashita, Y., Maki, A., Yamamoto, T., Ito, Y., Itagaki, H. et Kennan, R. (1999). Higher-order brain function analysis by trans-cranial dynamic near-infrared spectroscopy imaging. *J Biomed Opt*, 4(4), 403-413. doi: 10.1117/1.429959
- Korostenskaja, M., Wilson, A. J., Rose, D. F., Brunner, P., Schalk, G., Leach, J., . . . Lee, K. H. (2014). Real-time functional mapping with electrocorticography in pediatric epilepsy:

- comparison with fMRI and ESM findings. *Clin EEG Neurosci*, 45(3), 205-211. doi: 10.1177/1550059413492960
- Kwan, P. et Brodie, M. J. (2000). Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342(5), 314-319. doi: doi:10.1056/NEJM200002033420503
- Lassonde, M., Sauerwein, H. C., Gallagher, A., Theriault, M. et Lepore, F. (2006). Neuropsychology: traditional and new methods of investigation. *Epilepsia*, 47 Suppl 2, 9-13. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00680.x
- Lehericy, S., Cohen, L., Bazin, B., Samson, S., Giacomini, E., Rougetet, R., . . . Baulac, M. (2000). Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology*, 54(8), 1625-1633.
- Levelt, W. J., Praamstra, P., Meyer, A. S., Helenius, P. et Salmelin, R. (1998). An MEG study of picture naming. *J Cogn Neurosci*, 10(5), 553-567.
- Lichteim, L. (1885). On aphasia. *Brain*, 7(4), 433-484.
- Maess, B., Friederici, A. D., Damian, M., Meyer, A. S. et Levelt, W. J. (2002). Semantic category interference in overt picture naming: sharpening current density localization by PCA. *J Cogn Neurosci*, 14(3), 455-462. doi: 10.1162/089892902317361967
- Maestu, F., Ortiz, T., Fernandez, A., Amo, C., Martin, P., Fernandez, S. et Sola, R. G. (2002). Spanish language mapping using MEG: a validation study. *Neuroimage*, 17(3), 1579-1586.
- Marshall, J. C. et Fink, G. R. (2003). Cerebral localization, then and now. *Neuroimage*, 20 Suppl 1, S2-7.
- Mathern, G. W., Beninsig, L. et Nehlig, A. (2014). From the editors: Epilepsia's survey on the necessity of the Wada test and intracranial electrodes for cortical mapping. *Epilepsia*, 55(12), 1887-1889. doi: 10.1111/epi.12815
- McDermott, K. B., Watson, J. M. et Ojemann, J. G. (2005). Presurgical Language Mapping. *Current Directions in Psychological Science*, 14(6), 291-295. doi: 10.1111/j.0963-7214.2005.00383.x
- McDonald, C. R., Thesen, T., Hagler, D. J., Jr., Carlson, C., Devinsky, O., Kuzniecky, R., . . . Halgren, E. (2009). Distributed source modeling of language with magnetoencephalography: application to patients with intractable epilepsy. *Epilepsia*, 50(10), 2256-2266. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02172.x

- Merrifield, W. S., Simos, P. G., Papanicolaou, A. C., Philpott, L. M. et Sutherling, W. W. (2007). Hemispheric language dominance in magnetoencephalography: sensitivity, specificity, and data reduction techniques. *Epilepsy Behav*, 10(1), 120-128. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.10.012
- Michelucci, R., Valzania, F., Passarelli, D., Santangelo, M., Rizzi, R., Buzzi, A. M., . . . Tassinari, C. A. (1994). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology*, 44(9), 1697-1700.
- Miller, M., D'Souza, J. et Zaninelli, R. (2003). Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*, 61(11), 1631; author reply 1631.
- Mohamed, I. S., Cheyne, D., Gaetz, W. C., Otsubo, H., Logan, W. J., Carter Snead, O., 3rd et Pang, E. W. (2008). Spatiotemporal patterns of oscillatory brain activity during auditory word recognition in children: a synthetic aperture magnetometry study. *Int J Psychophysiol*, 68(2), 141-148. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2007.11.005
- Nadkarni, T. N., Andreoli, M. J., Nair, V. A., Yin, P., Young, B. M., Kundu, B., . . . Prabhakaran, V. (2015). Usage of fMRI for pre-surgical planning in brain tumor and vascular lesion patients: task and statistical threshold effects on language lateralization. *Neuroimage Clin*, 7, 415-423. doi: 10.1016/j.nicl.2014.12.014
- Nakamura, A., Maess, B., Knosche, T. R., Gunter, T. C., Bach, P. et Friederici, A. D. (2004). Cooperation of different neuronal systems during hand sign recognition. *Neuroimage*, 23(1), 25-34. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.04.034
- Nguyen, D. K., Tremblay, J., Pouliot, P., Vannasing, P., Florea, O., Carmant, L., . . . Lassonde, M. (2013). Noninvasive continuous functional near-infrared spectroscopy combined with electroencephalography recording of frontal lobe seizures. *Epilepsia*, 54(2), 331-340. doi: 10.1111/epi.12011
- Novelly, R. A., & Williamson, P. D. (1989). Incidence of false-positive memory impairment in the intracarotid amobarbital procedure. *Epilepsia*, 30, 7-11.
- O'Donohoe, N. V. (1994). *Epilepsies of childhood*. Butterworth-Heinemann.
- Ohta, Y., Nariai, T., Ishii, K., Ishiwata, K., Senda, M., Okeda, R., . . . Hirakawa, K. (2003). Meningio-angiomas in a patient with focal epilepsy: value of PET in diagnoses and preoperative planning of surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 145(7), 587-590; discussion 590-581. doi: 10.1007/s00701-003-0047-9

- Papanicolaou, A. C., Pazo-Alvarez, P., Castillo, E. M., Billingsley-Marshall, R. L., Breier, J. I., Swank, P. R., . . . Passaro, A. D. (2006). Functional neuroimaging with MEG: normative language profiles. *Neuroimage*, *33*(1), 326-342. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.020
- Papanicolaou, A. C., Rezaie, R., Narayana, S., Choudhri, A. F., Wheless, J. W., Castillo, E. M., . . . Boop, F. A. (2014). Is it time to replace the Wada test and put awake craniotomy to sleep? *Epilepsia*, *55*(5), 629-632. doi: 10.1111/epi.12569
- Papanicolaou, A. C., Simos, P. G., Breier, J. I., Zouridakis, G., Willmore, L. J., Wheless, J. W., . . . Gormley, W. B. (1999). Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. *J Neurosurg*, *90*(1), 85-93. doi: 10.3171/jns.1999.90.1.0085
- Papanicolaou, A. C., Simos, P. G., Castillo, E. M., Breier, J. I., Sarkari, S., Patarraia, E., . . . Maggio, W. W. (2004). Magnetocephalography: a noninvasive alternative to the Wada procedure. *J Neurosurg*, *100*(5), 867-876. doi: 10.3171/jns.2004.100.5.0867
- Pascual-Leone, A., Gates, J. R. et Dhuna, A. (1991). Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *41*(5), 697-702.
- Phillips, N. A. et Lesperance, D. (2003). Breaking the waves: age differences in electrical brain activity when reading text with distractors. *Psychol Aging*, *18*(1), 126-139.
- Pillai, J. J. (2010). The evolution of clinical functional imaging during the past 2 decades and its current impact on neurosurgical planning. *AJNR Am J Neuroradiol*, *31*(2), 219-225. doi: 10.3174/ajnr.A1845
- Price, C. J. (2000). Functional imaging studies of aphasia.
- Pujol, J., Deus, J., Losilla, J. M. et Capdevila, A. (1999). Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*, *52*(5), 1038-1043.
- Pylkkanen, L., Bemis, D. K. et Blanco Elorrieta, E. (2014). Building phrases in language production: an MEG study of simple composition. *Cognition*, *133*(2), 371-384. doi: 10.1016/j.cognition.2014.07.001
- Radeau, M., Besson, M., Fonteneau, E. et Castro, S. L. (1998). Semantic, repetition and rime priming between spoken words: behavioral and electrophysiological evidence. *Biol Psychol*, *48*(2), 183-204.
- Rathore, C. et Radhakrishnan, K. (2015). Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disord*, *17*(1), 19-31; quiz 31. doi: 10.1684/epd.2014.0720

- Rezaie, R., Narayana, S., Schiller, K., Birg, L., Wheless, J. W., Boop, F. A. et Papanicolaou, A. C. (2014). Assessment of hemispheric dominance for receptive language in pediatric patients under sedation using magnetoencephalography. *Front Hum Neurosci*, 8, 657. doi: 10.3389/fnhum.2014.00657
- Riggs, L., Moses, S. N., Bardouille, T., Herdman, A. T., Ross, B. et Ryan, J. D. (2009). A complementary analytic approach to examining medial temporal lobe sources using magnetoencephalography. *Neuroimage*, 45(2), 627-642. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.11.018
- Rutten, G. J., Ramsey, N. F., van Rijen, P. C., Alpherts, W. C. et van Veelen, C. W. (2002). fMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage*, 17(1), 447-460.
- Salmelin, R., Hari, R., Lounasmaa, O. V. et Sams, M. (1994). Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature*, 368(6470), 463-465. doi: 10.1038/368463a0
- Schlosser, M. J., Aoyagi, N., Fulbright, R. K., Gore, J. C. et McCarthy, G. (1998). Functional MRI studies of auditory comprehension. *Hum Brain Mapp*, 6(1), 1-13.
- Schlosser, R., Hutchinson, M., Joseffer, S., Rusinek, H., Saarimaki, A., Stevenson, J., . . . Brodie, J. D. (1998). Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(4), 492-498.
- Shalom, D. B. et Poeppel, D. (2008). Functional anatomic models of language: assembling the pieces. *Neuroscientist*, 14(1), 119-127. doi: 10.1177/1073858407305726
- Shinshi, M., Yanagisawa, T., Hirata, M., Goto, T., Sugata, H., Araki, T., . . . Yorifuji, S. (2015). Temporospatial identification of language-related cortical function by a combination of transcranial magnetic stimulation and magnetoencephalography. *Brain Behav*, 5(3), e00317. doi: 10.1002/brb3.317
- Shorvon, S. D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6), 1052-1057. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x
- Shtyrov, Y. et Pulvermuller, F. (2007). Early MEG activation dynamics in the left temporal and inferior frontal cortex reflect semantic context integration. *J Cogn Neurosci*, 19(10), 1633-1642. doi: 10.1162/jocn.2007.19.10.1633
- Sillamy, N. (1980). *Dictionnaire encyclopédique de psychologie*. Bordas.

- Simanova, I., van Gerven, M. A., Oostenveld, R. et Hagoort, P. (2015). Predicting the semantic category of internally generated words from neuromagnetic recordings. *J Cogn Neurosci*, 27(1), 35-45. doi: 10.1162/jocn_a_00690
- Simos, P. G., Breier, J. I., Zouridakis, G. et Papanicolaou, A. C. (1998). Assessment of functional cerebral laterality for language using magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol*, 15(4), 364-372.
- Simos, P. G., Papanicolaou, A. C., Breier, J. I., Wheless, J. W., Constantinou, J. E., Gormley, W. B. et Maggio, W. W. (1999). Localization of language-specific cortex by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. *J Neurosurg*, 91(5), 787-796. doi: 10.3171/jns.1999.91.5.0787
- Singh, S. P. (2014). Magnetoencephalography: Basic principles. *Ann Indian Acad Neurol*, 17(Suppl 1), S107-112. doi: 10.4103/0972-2327.128676
- Smith, M. L. (2001). Presurgical neuropsychological assessment (*Neuropsychology of childhood epilepsy* (p. 207-214): Springer.
- Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S., . . . Mueller, W. M. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain*, 122 (Pt 11), 2033-2046.
- Stemmer, B. et Whitaker, H. A. (2008). *Handbook of the neuroscience of language*. (1st^e éd.). Amsterdam ; Boston: Academic Press/Elsevier.
- Strangman, G., Boas, D. A. et Sutton, J. P. (2002). Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 52(7), 679-693.
- Sun, J., Wu, J., Li, S., Wu, Y. et Liu, L. (2003). Localization of the human language cortex by magnetic source imaging. *Chin Med J (Engl)*, 116(7), 1039-1042.
- Szymanski, M. D., Perry, D. W., Gage, N. M., Rowley, H. A., Walker, J., Berger, M. S. et Roberts, T. P. (2001). Magnetic source imaging of late evoked field responses to vowels: toward an assessment of hemispheric dominance for language. *J Neurosurg*, 94(3), 445-453. doi: 10.3171/jns.2001.94.3.0445
- Szymanski, M. D., Rowley, H. A. et Roberts, T. P. (1999). A hemispherically asymmetrical MEG response to vowels. *Neuroreport*, 10(12), 2481-2486.
- Tanaka, N., Liu, H., Reinsberger, C., Madsen, J. R., Bourgeois, B. F., Dworetzky, B. A., . . . Stufflebeam, S. M. (2013). Language lateralization represented by spatiotemporal

- mapping of magnetoencephalography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(3), 558-563. doi: 10.3174/ajnr.A3233
- Tatlidil, R., Xiong, J. et Luther, S. (2000). Presurgical lateralization of seizure focus and language dominant hemisphere with O-15 water PET imaging. *Acta Neurol Scand*, 102(2), 73-80.
- Theodore, W. H., Hunter, K., Chen, R., Vega-Bermudez, F., Boroojerdi, B., Reeves-Tyer, P., . . . Cohen, L. (2002). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology*, 59(4), 560-562.
- Van Poppel, M., Wheless, J. W., Clarke, D. F., McGregor, A., McManis, M. H., Perkins, F. F., Jr., . . . Boop, F. A. (2012). Passive language mapping with magnetoencephalography in pediatric patients with epilepsy. *J Neurosurg Pediatr*, 10(2), 96-102. doi: 10.3171/2012.4.PEDS11301
- Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L. et Dirnagl, U. (1993). Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett*, 154(1-2), 101-104.
- Wallois, F., Mahmoudzadeh, M., Patil, A. et Grebe, R. (2012). Usefulness of simultaneous EEG-NIRS recording in language studies. *Brain Lang*, 121(2), 110-123. doi: 10.1016/j.bandl.2011.03.010
- Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Takashiro, K., Yamashita, Y., Koizumi, H. et Mayanagi, Y. (1998). Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett*, 256(1), 49-52.
- Yetkin, F. Z., Swanson, S., Fischer, M., Akansel, G., Morris, G., Mueller, W. et Haughton, V. (1998). Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19(6), 1095-1098.
- Yue, Q., Zhang, L., Xu, G., Shu, H. et Li, P. (2013). Task-modulated activation and functional connectivity of the temporal and frontal areas during speech comprehension. *Neuroscience*, 237, 87-95. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.067