



# **Effets de la stimulation cérébrale sur la compréhension des métaphores dans la maladie de Parkinson**

**Thèse**

**Christina Tremblay**

**Doctorat en médecine expérimentale**  
Philosophiae doctor (Ph.D.)

Québec, Canada

© Christina Tremblay, 2015



# RÉSUMÉ

Différents déficits langagiers sont souvent observés dans la maladie de Parkinson (MP), incluant des difficultés à comprendre les métaphores. Ces difficultés seraient associées à une hypo-activation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL), possiblement causée par le dysfonctionnement des boucles fronto-striatales. La polysémie (plusieurs sens associés à un mot) est un facteur linguistique intrinsèque à la composition d'une métaphore et pourrait avoir un impact sur ces déficits, mais son influence est méconnue. La compréhension des métaphores pourrait également être influencée par différentes techniques de stimulation cérébrale pouvant avoir un impact sur le fonctionnement des circuits fronto-striataux, notamment la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) (un traitement chirurgical produisant une stimulation électrique continue) et la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) (une approche expérimentale non invasive en mesure d'influencer l'activité cérébrale par influx magnétique transitoire). Selon plusieurs études évaluant à la fois les effets de la chirurgie et des stimulations électriques, la SCP entraînerait une altération du langage. Cependant, les effets dissociés des stimulations électriques sur le langage, incluant la compréhension des métaphores, sont encore à éclaircir. En outre, les effets de la TMS, qui pourrait potentiellement améliorer le dysfonctionnement du CPF DL, n'ont jamais été évalués sur les difficultés à comprendre les métaphores dans la MP. La visée de cette thèse était donc d'évaluer les effets de la SCP et la TMS sur la compréhension des métaphores dans la MP. Les résultats de la première étude, évaluant l'influence de la polysémie, ont d'abord permis de contrôler adéquatement l'impact de ce facteur lors de l'évaluation de la compréhension des métaphores. Dans la deuxième étude, portant sur les effets de la SCP, aucun impact des stimulations électriques n'a été observé sur la compréhension des métaphores. Enfin, dans la troisième étude, l'application d'un protocole particulier en TMS sur le CPF DL a entraîné une amélioration de la compréhension des métaphores chez un participant atteint de la MP. Ainsi, cette thèse a contribué à l'avancement des connaissances sur la compréhension des métaphores dans la MP et sur l'influence de différentes techniques de stimulation cérébrale sur cette habileté. Elle a également apporté de nouvelles hypothèses neuroanatomiques qui pourront servir dans de futures études.



## **ABSTRACT**

Different language deficits are often observed in Parkinson's disease (PD), including difficulties to understand metaphors. These difficulties seem to be associated with a decreased activation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), possibly caused by fronto-striatal network dysfunctions. Polysemy (the property of a word to have multiple related meanings) is a linguistic factor intrinsic to the composition of a metaphor and could have an impact on this deficit, but its influence is unknown. Metaphor comprehension is also likely to be influenced by different brain stimulation techniques that may have an impact on the fronto-striatal loops and the DLPFC, including Deep Brain Stimulation (DBS) (a surgical treatment producing subcortical continuous electrical stimulation) and Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) (a noninvasive experimental approach that can influence brain activity by transient magnetic pulses). According to several studies evaluating both the effects of electrical stimulation and surgery, DBS generally impairs language abilities. However, differentiated effects of electrical stimulation on language, including metaphor comprehension, are still unclear. Additionally, TMS could potentially improve the DLPFC dysfunction, but its effects on metaphor comprehension deficits in PD have never been evaluated. Thus, the aim of this thesis is to evaluate the effects of DBS and TMS on metaphor comprehension in PD. The results of the first study, evaluating the influence of polysemy, showed how to properly control the impact of this factor when evaluating metaphor comprehension in this disease. In the second study, which focused on DBS effects, we observed no impact of electrical stimulation on metaphor comprehension. Finally, in the third study, the application of a particular TMS protocol on the DLPFC improved metaphor comprehension in a participant with PD. Overall, this thesis has contributed to advance knowledge on metaphor comprehension in PD and on the influence of different brain stimulation techniques on this ability. It also provided new neuroanatomical hypotheses that could be used in future studies.



# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>ix</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>xi</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>xvii</b>
<b>AVANT-PROPOS</b> .....	<b>xix</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b> .....	<b>1</b>
SYMPTÔMES MOTEURS ET NON MOTEURS DANS LA MP CLASSIQUE.....	1
CARACTÉRISATION NEUROANATOMIQUE.....	7
IMPACT SYSTÉMIQUE DE LA MÉDICATION DOPAMINERGIQUE.....	13
STIMULATION CÉRÉBRALE ET BOUCLES FRONTO-STRIATALES.....	14
OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	25
<b>CHAPITRE 1: ÉTUDE 1</b> .....	<b>29</b>
<b>The role of polysemy on metaphor comprehension processing: the example of Parkinson's disease</b> .....	<b>29</b>
RÉSUMÉ.....	30
ABSTRACT.....	31
INTRODUCTION.....	32
METHODS.....	37
RESULTS.....	41
DISCUSSION.....	46
CONCLUSIONS.....	49
REFERENCES.....	51
<b>CHAPITRE 2: ÉTUDE 2</b> .....	<b>57</b>
<b>The effects of subthalamic deep brain stimulation on metaphor comprehension and language abilities in Parkinson's disease</b> .....	<b>57</b>
RÉSUMÉ.....	58
ABSTRACT.....	59
INTRODUCTION.....	60
METHODS.....	63
RESULTS.....	67
DISCUSSION.....	74
CONCLUSIONS.....	77
REFERENCES.....	78
<b>CHAPITRE 3: ÉTUDE 3</b> .....	<b>83</b>

<b>Intermittent theta burst stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex to promote metaphor comprehension in Parkinson’s disease .....</b>	<b>83</b>
RÉSUMÉ.....	84
ABSTRACT .....	85
INTRODUCTION.....	86
METHODS .....	87
RESULTS.....	93
DISCUSSION.....	99
CONCLUSIONS .....	101
REFERENCES.....	102
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>109</b>
RAPPEL DES RÉSULTATS .....	111
RETOMBÉES DE LA THÈSE EN LIEN AVEC L’OBJECTIF PRINCIPAL.....	114
DISCUSSION GÉNÉRALE .....	114
FORCES ET LIMITES.....	126
PISTES DE RECHERCHE.....	129
EN CONCLUSION .....	131
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>133</b>



# LISTE DES TABLEAUX

## CHAPITRE 1: ÉTUDE 1

<i>TABLE 1: DEMOGRAPHIC FEATURES OF PARTICIPANTS WITH PARKINSON'S DISEASE (PD) AND HEALTHY CONTROLS (HC).....</i>	<i>42</i>
---	-----------

## CHAPITRE 2: ÉTUDE 2

<i>TABLE 2: SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND STIMULATOR SETTINGS FOR EACH PARTICIPANT WITH PARKINSON'S DISEASE .....</i>	<i>68</i>
---	-----------

## CHAPITRE 3: ÉTUDE 3

<i>TABLE 3: CHARACTERISTICS OF THE PD CASE.....</i>	<i>88</i>
<i>TABLE 4: TMS OUTCOMES AND UPDRS-III SCORES .....</i>	<i>96</i>



# LISTE DES FIGURES

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

<i>FIGURE 1.</i> FONCTIONNEMENT DE LA VOIE DIRECTE ET INDIRECTE DES GANGLIONS DE LA BASE .....	8
<i>FIGURE 2.</i> DYSFONCTIONNEMENT DE LA VOIE DIRECTE ET INDIRECTE DES GANGLIONS DE LA BASE DANS LA MALADIE DE PARKINSON (MP) .....	9
<i>FIGURE 3.</i> LES CINQ CIRCUITS FRONTO-STRIATAUX (MOTEUR, OCULOMOTEUR, PRÉFRONTAL DORSOLATÉRAL, ORBITOFRONTAL LATÉRAL ET CINGULAIRE ANTÉRIEUR) DES GANGLIONS DE LA BASE.....	11
<i>FIGURE 4</i> SCHÉMA SIMPLIFIÉ DE CERTAINES CONNECTIONS NEURONALES TRANSVERSALES ENTRE LA BOUCLE PRÉFRONTALE DORSOLATÉRALE (PFDL) ET LA BOUCLE MOTRICE.....	12
<i>FIGURE 5</i> SCHÉMATISATION D'UN PATIENT IMPLANTÉ PAR SCP DU NST.....	17
<i>FIGURE 6.</i> MÉCANISME DE BASE DE LA STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE. ....	22

## CHAPITRE 1: ÉTUDE 1

<i>FIGURE 7.</i> COMPARISONS BETWEEN HEALTHY CONTROLS (HC) AND PD PATIENTS ACCURACY ASSOCIATED WITH LITERAL UTTERANCES, MP AND MNP COMPREHENSION .....	44
<i>FIGURE 8.</i> COMPARISONS BETWEEN HEALTHY CONTROLS (HC) AND PD PATIENTS REACTION TIME ASSOCIATED WITH LITERAL UTTERANCES, MP AND MNP COMPREHENSION .....	45

## CHAPITRE 2: ÉTUDE 2

<i>FIGURE 9.</i> COMPARISON BETWEEN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS MOTOR SCORES (MEAN $\pm$ SEM) WITH (ON-DBS) AND WITHOUT ELECTRICAL STIMULATION (OFF-DBS).....	68
<i>FIGURE 10.</i> PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH (ON-DBS) AND WITHOUT ELECTRICAL STIMULATION (OFF-DBS), AND HEALTHY CONTROL (HC) ACCURACY (A) AND REACTION TIME (B) ASSOCIATED WITH METAPHOR AND LITERAL UTTERANCE COMPREHENSION.....	70
<i>FIGURE 11.</i> COMPARISON BETWEEN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH (ON-DBS) AND WITHOUT ELECTRICAL STIMULATION (OFF-DBS), AND HEALTHY CONTROL (HC) VERBAL FLUENCY (A) AND LEXICAL AND SEMANTIC ABILITIES (B).....	73

## CHAPITRE 3: ÉTUDE 3

<i>FIGURE 12.</i> SCHEMATIC REPRESENTATION OF THE EXPERIMENTAL DESIGN .....	89
<i>FIGURE 13.</i> IMPROVEMENT OF METAPHOR COMPREHENSION (BLACK CIRCLES) AT DIFFERENT TIME-INTERVALS WITH NO CHANGE OF LITERAL UTTERANCES ACCURACY (EMPTY SQUARES).....	94
<i>FIGURE 14.</i> LATENCY OF SHORT INTERHEMISPHERIC INHIBITION IN THE RIGHT (BLACK CIRCLES) AND LEFT HEMISPHERES (EMPTY SQUARES) AT DIFFERENT TIME-INTERVALS.....	97
<i>FIGURE 15.</i> CORRELATIONS OF METAPHOR COMPREHENSION WITH MOTOR THRESHOLD (AMT) IN THE RIGHT HEMISPHERE (A) AND WITH THE LATENCY OF THE SHORT INTERHEMISPHERIC INHIBITION (SIHI) OF THE RIGHT HEMISPHERE (B). ....	98

## CONCLUSION GÉNÉRALE

<i>FIGURE 16.</i> SCHÉMA SIMPLIFIÉ DE L'EFFET DE LA TMS ET DE LA SCP DU NST EN LIEN AVEC LA BOUCLE PRÉFRONTALE DORSOLATÉRALE (PFDL) ET LA BOUCLE MOTRICE.....	120
---	-----



# LISTE DES ABRÉVIATIONS

## *Français*

AMS	Aire motrice supplémentaire
CA	Cingulaire antérieure
CHUQ	Centre Hospitalier universitaire de Québec
CPFDL	Cortex préfrontal dorsolatéral
cTBS	Stimulation à fréquence Thêta continue
EMG	Électromyographie de surface
FDI	Premier interosseux dorsal
GB	Ganglions de la base
GPe	Globus Pallidus externe
GPi	Globus Pallidus interne
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
iTBS	Stimulation à fréquence Thêta intermittente
IUSMQ	Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec
L-dopa	Lévodopa
M	Motrice
MEP	Potentiel Moteur Évoqué
MP	Maladie de Parkinson
M1	Cortex moteur primaire
NST	Noyau sous-thalamique
OM	Oculomotrice
OFL	Orbitofrontale latérale
PFDL	Préfrontal dorsolatéral
PM	Cortex prémoteur
rTMS	Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive
SCP	Stimulation Cérébrale Profonde
SNpr	Substance noire pars reticulata
TBS	Stimulation à fréquence Thêta
TMS	Stimulation Magnétique Transcrânienne

VIM Noyau ventral intermédiaire du thalamus

*Anglais*

AMT Active motor threshold  
ANOVA Analysis of variance  
BDI Beck Depression Inventory  
BG Basal Ganglia  
CMH Career of Metaphor Hypothesis  
cTBS Continuous theta-burst stimulation  
DBS Deep Brain Stimulation  
EMG Electromyography  
FDI First dorsal interosseous  
fMRI functional Magnetic Resonance Imaging  
GSH Graded Saliency Hypothesis  
HC Healthy controls  
H&Y Hoehn and Yahr staging criteria  
IHI Interhemispheric inhibition  
iSP Ipsilateral silent period  
iTBS Intermittent theta-burst stimulation  
L-Dopa Levodopa  
MEP Motor-Evoked Potential  
MNP Metaphors build with a non-polysemous word  
MoCA Montreal Cognitive Assessment  
MP Metaphors build with a polysemous word  
MSE Mean squared error  
MVC Maximal voluntary contraction  
OFF-DBS Stimulator off (without electrical stimulation)  
ON-DBS Stimulator on (with electrical stimulation)  
PD Parkinson's disease  
rDLPFC right dorsolateral prefrontal cortex  
RT Reaction time

rTMS	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SEM	Standard Error of the Mean
SICF	Short intracortical facilitation
SICI	Short intracortical inhibition
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STN	Subthalamic nucleus
TBS	Theta-burst stimulation
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
UPDRS-III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (motor evaluation)





# REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'aimerais remercier spécialement ma directrice de recherche, Laura Monetta, et mes co-directeurs, Joël Macoir et Cyril Schneider, pour leur grand soutien, leurs conseils, leur aide et leur énorme patience pendant mon doctorat. Merci aussi de m'avoir transmis une partie de votre grande expertise et de votre passion pour la recherche. Grâce à vous, j'ai pu développer mes connaissances et mes compétences dans de multiples domaines et vous m'avez aidé à devenir, j'ose le croire, une meilleure chercheuse. Merci d'avoir accepté de me diriger pendant toutes ces années et de m'avoir poussé à me dépasser. Je ne saurais vous remercier assez pour tout le temps précieux que vous m'avez accordé au cours de mes études doctorales.

Je voudrais également remercier toute l'équipe de l'Hôpital Enfant-Jésus et tous les chercheurs qui ont collaboré à mes projets durant mon doctorat. C'est aussi grâce à leur expertise et leur collaboration que cette thèse a pu voir le jour. Merci à la neurologue, Mélanie Langlois, qui a collaboré aux trois études présentées dans cette thèse; merci aux neurochirurgiens, Léo Cantin et Michel Prud'homme, qui ont collaboré à l'étude sur la Stimulation Cérébrale Profonde et merci à Tanya Tremblay d'avoir si gentiment accepté de nous prêter ses stimuli pour la tâche sur la compréhension des métaphores au cœur de cette thèse. Un merci également à Carol Hudon, Amélie Achim et Maximiliano Wilson de m'avoir transmis leurs connaissances précieuses en statistique.

Je souhaite aussi remercier tous mes collègues et ami(e)s pour avoir rendu mes années au doctorat plus festives ainsi que pour l'aide qu'ils m'ont apportée. Nos discussions m'ont amenée à pousser plus loin ma vision de la recherche et à soutenir ma motivation. Un merci spécial au nouveau professeur, Vincent Martel Sauvageau, avec qui j'ai partagé de nombreux moments lors de l'évaluation des participants de Shawinigan à la Malbaie. Merci d'avoir persévéré avec moi malgré les nombreux obstacles!

Je ne saurais aussi passer sous silence tout le soutien que m'a apporté ma famille durant mes études doctorales. Merci pour votre présence et vos encouragements quels que soient mes projets. Également, un merci énorme à tous les participants qui ont donné de leur temps et de leur énergie dans mes projets. Sans leur participation, cette thèse n'aurait jamais existé.

Finalement, ces remerciements ne seraient pas complets sans une pensée pour Didier Mouginot, mon directeur de maîtrise, qui a quitté ce monde trop rapidement. Merci de m'avoir initié à la recherche, de m'avoir transmis une passion pour les neurosciences et d'avoir cru en mes capacités.



# AVANT-PROPOS

La présente thèse porte sur les effets de deux méthodes de stimulation cérébrale, la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) et la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) sur la compréhension des métaphores dans la maladie de Parkinson (MP). Elle est composée de cinq parties: une introduction générale, trois chapitres portant sur des études expérimentales ainsi qu'une discussion générale. La première partie consiste en une introduction générale et met en lumière les éléments nécessaires au bien-fondé de cette thèse. L'introduction fait état des connaissances sur la MP (dysfonctionnement des circuits fronto-striataux et symptômes associés à cette maladie). Elle met l'accent sur les déficits de compréhension des métaphores dans cette maladie et présente deux méthodes de stimulation cérébrale (la SCP et la TMS) susceptibles d'influencer le fonctionnement des réseaux fronto-striataux et donc cette habileté.

La seconde partie (chapitre 1) est un article portant sur l'influence de la polysémie (un facteur linguistique intrinsèque à la composition d'une métaphore) sur la compréhension des métaphores dans la MP. Connaître cette influence était nécessaire pour contrôler adéquatement les stimuli lors de l'évaluation de la compréhension des métaphores dans les études subséquentes. Cet article, publié dans *Journal of Neurolinguistics* en 2014, présente également les processus neurolinguistiques possiblement impliqués dans cette habileté.

La troisième partie (chapitre 2) présente une étude portant sur les effets de la Stimulation Cérébrale Profonde sur la compréhension des métaphores dans la MP. Cette étude est présentée sous la forme d'un article publié dans la revue *Brain and Language* en 2015. Elle porte sur l'impact de la Stimulation Cérébrale Profonde du noyau sous-thalamique (stimulation électrique sous-corticale continue) sur la compréhension des métaphores chez un groupe de patients atteints de la MP.

Ensuite, dans la quatrième partie (chapitre 3), les effets d'une méthode de stimulation corticale magnétique sur la compréhension des métaphores dans la MP ont été étudiés en utilisant une méthode expérimentale innovatrice, la Stimulation Magnétique Transcrânienne. Ainsi, ce chapitre présente une étude de cas exploratoire rapportant les effets de plusieurs séances de Stimulation Magnétique Transcrânienne du cortex préfrontal dorsolatéral droit sur la compréhension des métaphores en lien avec différents changements neurophysiologiques chez un participant atteint de la MP. Cette étude, également sous forme d'article, est actuellement sous expertise dans la revue *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*.

La cinquième partie de la thèse présente la discussion générale et fait un bref retour sur les principaux résultats, aborde ses limites et ses forces, discute de ses contributions théoriques et cliniques potentielles ainsi que des nouvelles hypothèses de recherche soulevées par les études.



Contribution des coauteurs des articles présentés dans cette thèse:

CHRISTINA TREMBLAY, candidate au doctorat, Département de réadaptation, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ): Recension des écrits scientifiques, élaboration des tâches expérimentales, recrutement, collecte des données (évaluation des participants), analyse et interprétation des résultats et rédaction des trois manuscrits.

LAURA MONETTA, orthophoniste clinicienne, chercheuse et professeure agrégée, directrice de thèse, Département de réadaptation et Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ): Assistance dans l'élaboration des projets de thèse et de la rédaction des manuscrits scientifiques. Supervision de la démarche scientifique.

JOËL MACOIR, orthophoniste clinicien, chercheur et professeur titulaire, co-directeur de thèse, Département de réadaptation et Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ): Assistance dans l'élaboration des projets de thèse et dans la rédaction des deux premiers manuscrits scientifiques. Supervision de la démarche scientifique.

CYRIL SCHNEIDER, neurophysiologiste, chercheur et professeur titulaire, co-directeur de thèse, Département de réadaptation et Centre de recherche du CHU de Québec (CRCHUQ): élaboration et conduite du protocole de la troisième étude de la thèse, supervision de la démarche scientifique (hypothèses, objectifs, collecte et analyse des données, interprétation) et assistance puis révision du troisième manuscrit scientifique.

MÉLANIE LANGLOIS, chercheuse et neurologue, Clinique des troubles du mouvement, Hôpital de l'Enfant-Jésus: Assistance dans le recrutement et suivi médical de tous les patients atteints de la maladie de Parkinson dans les trois études. Ajustement des paramètres de stimulation et de la médication pour le traitement par Stimulation Cérébrale Profonde (deuxième étude). Révision des trois manuscrits.

LÉO CANTIN, chercheur et neurochirurgien, Clinique des troubles du mouvement, Hôpital de l'Enfant-Jésus: Implantation des électrodes pour le traitement par Stimulation Cérébrale Profonde (deuxième étude). Révision du deuxième manuscrit.

MICHEL PRUD'HOMME, chercheur et neurochirurgien, Clinique des troubles du mouvement, Hôpital de l'Enfant-Jésus: Implantation des électrodes pour le traitement par Stimulation Cérébrale Profonde (deuxième étude). Révision du deuxième manuscrit.



# INTRODUCTION GÉNÉRALE

La maladie de Parkinson (MP) a été décrite pour la première fois officiellement en 1817 par James Parkinson qui a surnommé cette maladie, la « shaking palsy » (paralysie tremblante) (Parkinson, 1817). Plus de 50 ans plus tard, Jean-Martin Charcot, un neurologue français, a raffiné et développé la description du spectre clinique de cette maladie et lui a donné officiellement le nom de *maladie de Parkinson* (Charcot, 1872). Aujourd'hui, on estime que la MP affecte environ 4.3 millions de personnes dans le monde, dont 25 000 au Québec, et que ce nombre devrait malheureusement doubler d'ici 2030 (Beaudet et al., 2010; Dorsey et al., 2007). La vaste majorité des personnes atteintes sont âgées entre 50 et 80 ans (Beaudet et al., 2010) et l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes de la maladie varie généralement entre 55,3 et 62,8 ans (Roos et al., 1996) avec légèrement plus d'hommes que de femmes (Elbaz et al., 2002), i.e. avec un ratio homme : femme d'environ 1,43 : 1 (Roos et al., 1996). Dans de rares cas (5 à 10% des personnes atteintes), la MP peut aussi débiter avant l'âge de 40 ans (« early onset Parkinson's disease ») (Spica et al., 2013). Certaines différences ont été observées entre les gens atteints de la MP avant et après 40 ans (MP précoce vs. classique). Par exemple, dans la MP précoce, on observe une progression plus lente de la maladie (Diamond et al., 1989), une augmentation de la prévalence de la dépression (Kostic et al., 1994), un taux plus faible de démence (Schrag et al., 1998) et des troubles de la marche moins fréquents (Wickremaratchi et al., 2009). Cependant, il existe toujours une controverse à savoir si la MP précoce est un cas particulier de la MP classique qui se manifeste plus tôt ou bien si elle représente une maladie distincte.

## **Symptômes moteurs et non moteurs dans la MP classique**

Le symptôme moteur le plus évocateur de la MP est le tremblement au repos (Kish et al., 1988). La MP est également caractérisée par une rigidité musculaire, de l'akinésie (rareté du mouvement), de la bradykinésie (lenteur des mouvements), de l'instabilité posturale et des troubles de la marche (Gelb et al., 1999; Ransmayr et al., 1986). Le patient doit présenter au moins deux des trois principaux symptômes (tremblement au repos, rigidité ou bradykinésie) pour que le diagnostic de la MP soit posé. Des symptômes non

moteurs sont aussi présents dans la MP (dysfonction olfactive, démence, dépression, apathie, troubles du sommeil, déficits cognitifs et du langage, etc.) (Chaudhuri et al., 2006; Lieberman, 2006; Muslimovic et al., 2005; Pluck & Brown, 2002; Ziemssen & Reichmann, 2007). Plusieurs études ont d'ailleurs montré que les patients non déments souffrant de la MP peuvent avoir des troubles cognitifs importants. Par exemple, on retrouve des déficits exécutifs dans la MP, caractérisés par des déficits d'inhibition (difficulté à rejeter des informations non-pertinentes pour se concentrer uniquement sur une tâche ou un seul aspect de la tâche), de flexibilité mentale (difficulté à changer rapidement de tâche ou de stratégie mentale et à passer d'une opération cognitive à une autre), de planification (difficulté à organiser une série d'actions en une séquence optimale afin d'atteindre un but), d'initiation (difficulté à initier des actions vers un but) et de mémoire de travail (difficulté à manipuler l'information dans la mémoire à court terme) ainsi que des déficits langagiers (Brown & Marsden, 1990; Cummings et al., 1988; Dubois & Pillon, 1997; Henry & Crawford, 2004; Muslimovic et al., 2005; Verbaan et al., 2007). Cependant, ce ne sont pas tous les patients atteints de la MP qui présentent des déficits cognitifs et certains facteurs (âge, dépression, nature des symptômes moteurs dominants, etc.) peuvent influencer leur ampleur (Storandt & VandenBos, 1989; Troster et al., 1995). En effet, plus les patients atteints de la MP sont âgés, plus ils risquent de présenter des déficits cognitifs importants (en particulier, des déficits mnésiques, langagiers et visuo-spatiaux) (Cummings & Benson, 1992). De plus, une méta-analyse a confirmé que les patients atteints de la MP qui souffrent de dépression ou dont le symptôme moteur dominant est la rigidité sont plus enclins à présenter des déficits cognitifs (Tremblay et al., 2013).

### Déficits langagiers

Environ la moitié des patients non déments atteints de la MP présentent des déficits de langage (Cummings et al., 1988). De nombreuses études ont répertorié des déficits de fluence verbale dans cette maladie à partir de tâches d'évocation lexicale avec critère sémantique (nommer le plus de mots appartenant à une même catégorie) ou formel (nommer des mots commençant par la même lettre) (Auriacombe et al., 1993; Flowers et al., 1995; Henry & Crawford, 2004). Le cortex préfrontal gauche serait impliqué dans la réalisation des tâches de fluence verbale sémantique et formelle tandis que le cortex



préfrontal droit serait activé uniquement lors des tâches de fluence sémantique (Audenaert et al., 2000; Gierski & Ergis, 2004). D'autre part, les personnes souffrant de la MP peuvent présenter des déficits morphologiques (ex. difficultés à conjuguer ou à générer des verbes) et syntaxiques (ex. difficultés à comprendre ou à produire des phrases complexes) (Grossman, 1999; Grossman et al., 2002). Des déficits dans des tâches de dénomination d'images d'actions ou d'objets ont également été démontrés (Pignatti et al., 2006). La MP peut aussi provoquer des difficultés à comprendre le langage non littéral (ex. difficulté à comprendre les métaphores, l'ironie ou les énoncés humoristiques) (McNamara & Durso, 2003; Monetta et al., 2009; Monetta & Pell, 2007).

#### *Déficit de compréhension des métaphores*

Loin d'être seulement un ornement littéraire ou une expression linguistique poétique rencontrée dans les poèmes et dans les œuvres littéraires, la métaphore est souvent utilisée dans les conversations quotidiennes pour décrire et mieux comprendre les concepts abstraits (ex. *Le temps, c'est de l'argent!*) et les émotions (ex. *C'est l'enfer, ce vacarme!*; *Les vacances, c'est le paradis!*, etc.) (Cardillo et al., 2012; Lakoff & Johnson, 1980; Smith et al., 1981). De plus, le langage métaphorique peut être très utile pour expliquer différents phénomènes et comprendre des théories plus ou moins complexes (métalangage scientifique) (Gentner & Grudin, 1985; Roediger, 1980). Le langage métaphorique représente donc un important moyen de communication.

Même s'il n'existe pas de définition unique et stricte pour décrire une métaphore, les linguistes s'entendent généralement pour définir une métaphore comme une figure de style qui va au-delà du sens littéral en établissant une correspondance entre deux concepts qui sont à première vue différents (Bowdle & Gentner, 2005; Lakoff, 1993). Par exemple, pour comprendre une métaphore comme *Ces enfants sont des tornades*, on doit aller au-delà du sens littéral de la phrase (*Ces enfants sont des vents tourbillonnants*) en établissant une correspondance entre le concept associé au mot *enfants* et celui associé à *tornades*. Pour ce faire, on doit reconnaître les mots de la métaphore (habileté lexicale), activer spécifiquement le sens littéral du mot *enfants* et les différents traits associés au mot *tornades* en mémoire sémantique ainsi que sélectionner le trait qui peut être commun à

*enfants* et *tornades* (Gernsbacher et al., 2001; Monetta & Pell, 2007). Comprendre une métaphore requiert une bonne capacité à faire des liens, souvent indirects et parfois subtils, entre différents concepts. La compréhension des métaphores implique donc des fonctions langagières (habiletés lexicales et sémantiques) ainsi que différentes fonctions exécutives comme la mémoire de travail, la flexibilité mentale et l'inhibition (Gernsbacher et al., 2001; Mckinlay, Dalrymple-Alford, Grace, & Roger, 2009).

Plusieurs études ont rapporté que les patients atteints de la MP, qui ont des déficits exécutifs (ex. déficits de mémoire de travail ou d'inhibition), présentent également des difficultés à comprendre les métaphores (Monetta & Pell, 2007; Natsopoulos et al., 1997; Vachon-Joannette et al., 2013). Il est donc probable que le déficit de compréhension des métaphores observé dans la MP soit concomitant à un ou plusieurs déficits exécutifs. En effet, certaines études ont noté que seuls les sous-groupes de patients avec des déficits cognitifs présentaient des difficultés à comprendre les métaphores (Lewis et al., 1998; Mckinlay et al., 2009; Monetta & Pell, 2007). De plus, une diminution de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (PFDL) dans la MP (possiblement reliée au dysfonctionnement des boucles fronto-striatales) a été observée dans plusieurs études en neuro-imagerie (Haslinger et al., 2001; Thobois et al., 2002). Ces résultats suggèrent que le déficit de compréhension des métaphores dans la MP pourrait être attribué au dysfonctionnement du lobe frontal, et particulièrement du cortex PFDL impliqué dans les fonctions exécutives (Arzouan et al., 2007; Desai et al., 2011; Zgaljardic et al., 2003).

En plus des fonctions exécutives, différents facteurs linguistiques sont susceptibles d'influencer la compréhension des métaphores, tels que la familiarité et la polysémie (Bowdle & Gentner, 2005; Giora, 1997; Thibodeau & Durgin, 2011). La familiarité d'une métaphore reflète la fréquence personnelle à laquelle elle est utilisée et rencontrée (Blasko & Connine, 1993). Les métaphores familières (ex. *Ces soldats sont des lions*) sont généralement lues plus rapidement que les métaphores non-familières (ex. *Ces bureaucrates sont des lions*) laissant supposer que ces deux types de métaphores seraient traités différemment (Blasko & Connine, 1993; Giora & Fein, 1999; Schmidt & Seger, 2009). D'autre part, la polysémie (i.e., le fait, pour un mot, d'avoir plusieurs sens sémantisés (Nunberg, 1979)) pourrait également influencer significativement la

compréhension des métaphores. Cependant, son impact sur la compréhension des métaphores n'a jamais été étudié directement avant la première étude présentée dans cette thèse. Contrairement aux homonymes, les différents sens d'un mot polysémique ont au moins un trait commun. Par exemple, le mot polysémique *renard* peut être associé à son sens littéral (animal à fourrure) ou à son sens figuré (personne rusée), tiré d'un trait particulier du sens littéral de *renard*. Il est possible que la polysémie ait une influence sur le déficit de compréhension des métaphores observé dans la MP, car les métaphores construites avec un mot non-polysémique (ex. *Ces danseurs sont des pingouins*) feraient davantage appel aux fonctions exécutives (pour la création d'un nouveau sens figuré) que les métaphores construites avec un mot polysémique (ex. *Ces espions sont des renards*), dont la base (le mot *renard*) possède déjà un sens figuré sémantisé (*personne rusée*) (Bowdle & Gentner, 2005).

Il existe différentes hypothèses décrivant les processus cognitivo-linguistiques qui seraient impliqués dans la compréhension des métaphores, dont l'hypothèse de l'évolution des métaphores de Bowdle & Gentner (*Career of Metaphor Hypothesis* (CMH)) (Bowdle & Gentner, 2005). Selon cette hypothèse, les métaphores nouvelles (ex. *Ces danseurs sont des pingouins*) et conventionnelles (ex. *Ces espions sont des renards*) peuvent être décrites en termes de polysémie. En effet, pour devenir conventionnelle, la base d'une métaphore (ex. le mot *renard*) doit avoir acquis un nouveau sens figuré (ex. *personnes rusées*) en plus de son sens littéral (*animal à fourrure*). Ainsi, une métaphore conventionnelle peut être définie comme une métaphore construite avec un mot polysémique. En revanche, une nouvelle métaphore (ex. *Ces danseurs sont des pingouins*) est construite avec une base non-polysémique (ex. *pingouins*), laquelle n'a pas acquis de sens figuré.

L'hypothèse de Bowdle & Gentner est particulièrement intéressante puisqu'elle permet de différencier les processus impliqués dans la compréhension de différents types de métaphores (ex. métaphores conventionnelles et nouvelles) et propose l'existence d'une évolution dans la nature des métaphores. Ainsi, les métaphores conventionnelles seraient des métaphores nouvelles qui ont évolué et acquis un nouveau sens figuré. Également, l'hypothèse de Bowdle & Gentner permet de définir relativement précisément les processus qui seraient en jeu lors de la compréhension des métaphores nouvelles et conventionnelles.

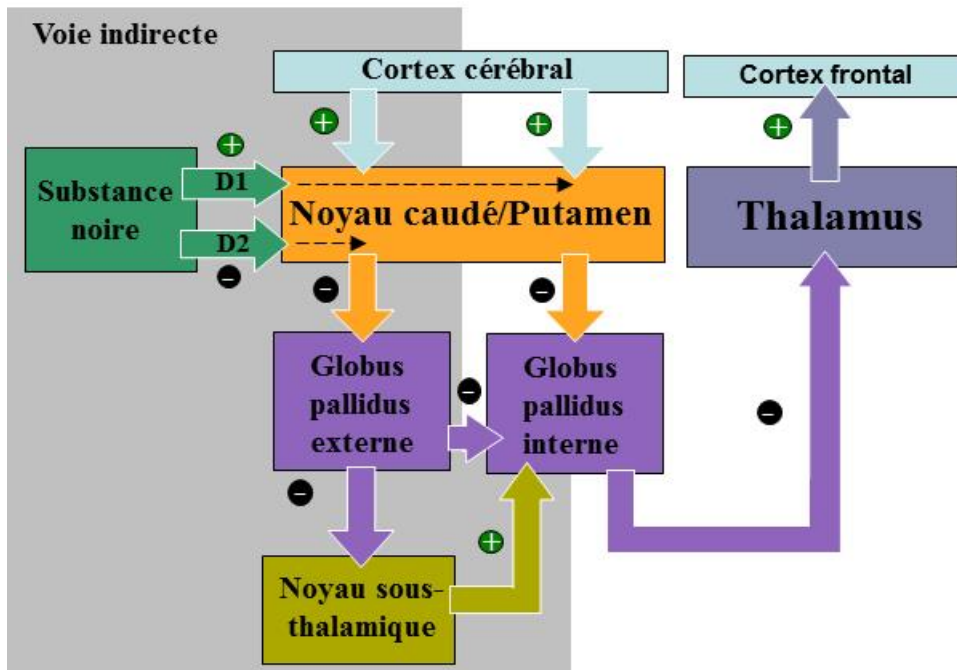
Selon cette hypothèse, pour comprendre une métaphore nouvelle (ex. *Ces danseurs sont des pingouins*), on activerait à la fois le sens littéral associé au mot *danseurs* et celui associé au mot *pingouins*. Ensuite, on comparerait les caractéristiques des deux concepts afin de trouver un attribut qui peut être commun à ces concepts (ex. *les danseurs et les pingouins peuvent être maladroits*). Ce processus d'alignement aurait pour but de trouver le lien le plus optimal (qui fait le plus de sens dans le contexte présenté) entre les deux concepts et permettrait la création d'un nouveau sens métaphorique (Bowdle & Gentner, 1999). Dans une métaphore conventionnelle (ex. *Ces espions sont des renards*), comme le sens figuré du mot *renards* a été utilisé suffisamment pour que *renards* devienne un mot polysémique, son sens littéral (*animal à fourrure*) et figuré (*personne rusée*) seraient activés simultanément. Ensuite, il y aurait un alignement direct entre le concept du mot *espions* et le sens figuré de *renards*. C'est pourquoi les métaphores conventionnelles, construites avec un mot polysémique, seraient lues plus rapidement et requerraient moins de ressources exécutives que les métaphores nouvelles, construites avec un mot non-polysémique (Gentner & Wolff, 1997; Pexman et al., 2000).

Il est donc probable que la polysémie influence le déficit de compréhension des métaphores observé dans la MP et que la compréhension des métaphores nouvelles, requérant plus de ressources exécutives (par exemple, plus d'inhibition et de flexibilité mentale seraient nécessaires pour la sélection de l'attribut commun aux deux concepts de la métaphore), soit davantage affectée dans cette maladie. Cependant, encore peu d'études se sont intéressées aux différents processus neuronaux impliqués dans la compréhension de différents types de métaphore (Bohrn et al., 2012; Cardillo et al., 2012; Yang et al., 2010). Une méta-analyse, incluant différentes études en neuro-imagerie et contrastant les résultats obtenus avec des métaphores nouvelles et conventionnelles chez des sujets sains, a montré que le traitement des métaphores nouvelles recrutait davantage le cortex préfrontal droit que celui des métaphores conventionnelles (Bohrn et al., 2012). Toutefois, de nouvelles études sont nécessaires pour évaluer plus spécifiquement l'implication du cortex préfrontal et des boucles fronto-striatales dans la compréhension des métaphores nouvelles et conventionnelles dans la MP.

## **Caractérisation neuroanatomique**

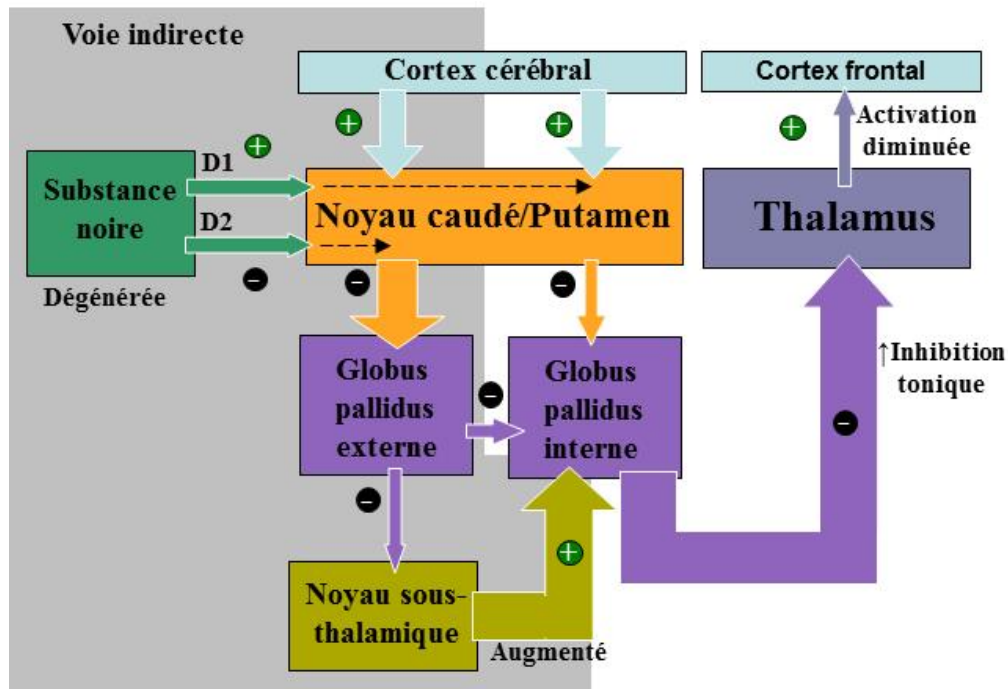
Au moment où les symptômes moteurs apparaissent et le diagnostic de la MP est prononcé, on estime que 70 % des neurones de la substance noire produisant la dopamine auraient cessé de fonctionner (Youdim & Riederer, 1997). En effet, dans la MP classique (idiopathique) une dégénérescence des neurones de la substance noire, une structure sous-corticale faisant partie des ganglions de la base (GB), est observée (Kish et al., 1988). Cette perte neuronale se traduit par un manque de dopamine, un neurotransmetteur impliqué dans différents circuits moteurs et cognitifs. La MP est une maladie neurodégénérative, dans laquelle on observe la formation anormale d'une protéine, appelée corps de Lewy, qui prolifère progressivement dans les corps cellulaires cérébraux et serait impliquée dans la dégénérescence neuronale (Braak et al., 2004; Dauer & Przedborski, 2003; Takahashi & Wakabayashi, 2001). Cette maladie comporte plusieurs phases, définies par le modèle de Braak, dont les premiers stades (1 et 2) sont asymptomatiques (Braak et al., 2004) et pendant lesquels la dégénérescence se limite au bulbe rachidien, au tegmentum pontique, au bulbe olfactif ainsi qu'au noyau olfactif antérieur. C'est seulement à partir des phases intermédiaires (3-4) que la substance noire et les autres noyaux gris du mésencéphale et du cerveau antérieur sont affectés par la mort neuronale et que les premiers symptômes apparaissent. Aux derniers stades (5-6), la neurodégénérescence atteint le néocortex et la maladie se manifeste dans toutes ses dimensions cliniques.

En plus du modèle de Braak, la description du fonctionnement des GB à l'aide du modèle classique, proposé par Albin et al. (1989), a permis de mieux comprendre les mécanismes neuronaux impliqués dans la MP. Ce modèle suggère l'existence d'une voie directe et indirecte régulant l'activation du cortex frontal via le thalamus (voir Figure 1).



**Figure 1. Fonctionnement de la voie directe et indirecte des ganglions de la base.** Dans la voie directe, la substance noire et le cortex cérébral possèdent des afférences excitatrices (+) transitoires sur le striatum (noyau caudé et putamen) qui envoie des signaux inhibiteurs (-) sur le globus pallidus interne (GPi). Celui-ci inhibe, à son tour, de façon tonique le complexe ventral antérieur et latéral du thalamus, possédant des projections excitatrices sur le cortex frontal. Dans la voie indirecte, les neurones dopaminergiques (de type D2) de la substance noire ont un effet inhibiteur sur le striatum, lequel possède des projections inhibitrices sur le globus pallidus externe (GPe). Celui-ci a également un effet inhibiteur sur le noyau sous-thalamique (NST) qui projette, pour sa part, sur le GPi afin de contrebalancer l'action désinhibitrice de la voie directe. Schéma adapté de Purves et al. (2005).

Dans la MP, selon ce modèle classique, le manque de dopamine dans le striatum provoquerait un déséquilibre de la voie directe et indirecte (voir Figure 2) (Braak et al., 2008)). Ce déséquilibre résulterait, au final, par une diminution de l'activation du cortex frontal, incluant les aires corticales motrices, et serait à l'origine des troubles moteurs (Albin et al., 1989). Ce modèle, quoique un peu trop simpliste, a mis en lumière le dysfonctionnement du cortex frontal et du noyau sous-thalamique (NST) dans cette maladie en lien avec la dégénérescence neuronale dans la substance noire.

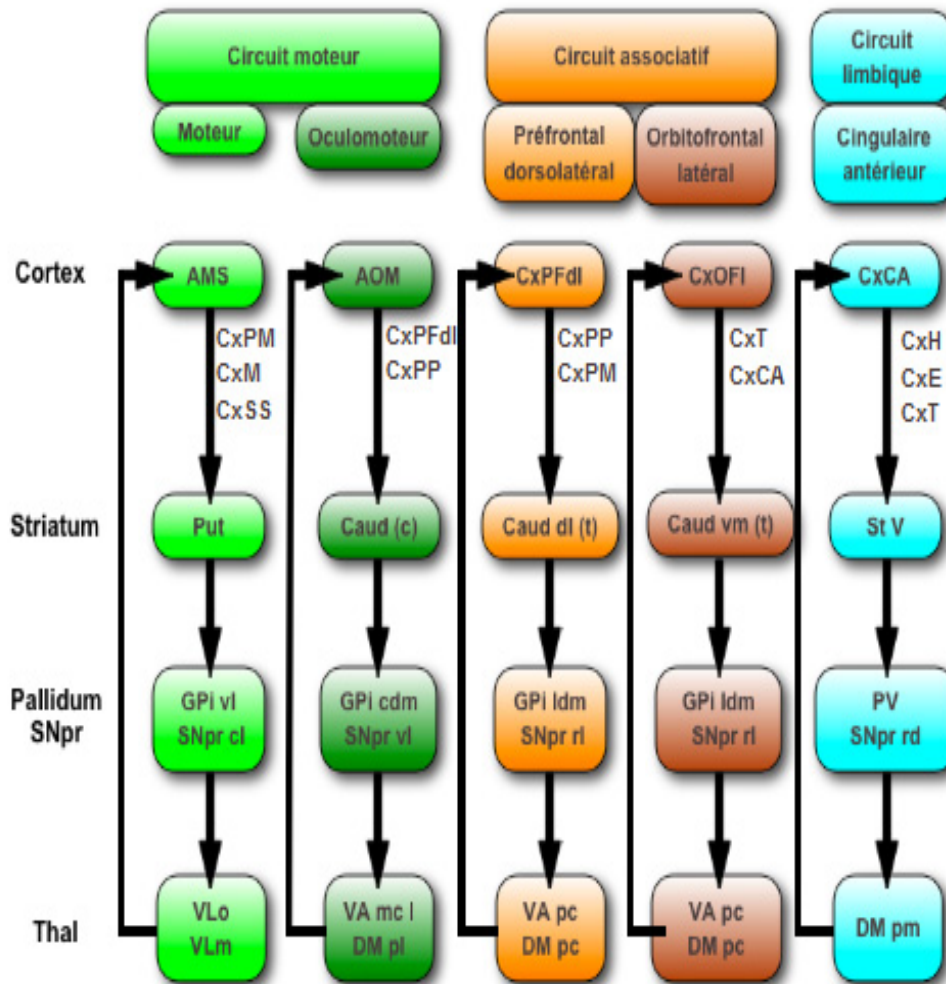


**Figure 2. Dysfonctionnement de la voie directe et indirecte des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson (MP).** Dans la MP, les influences de la substance noire sont diminuées (flèches plus fines), ce qui a pour effet de diminuer l'inhibition du globus pallidus interne (GPI) et d'augmenter les signaux inhibiteurs (flèches plus épaisses) envoyés au globus pallidus externe (GPe) par le striatum. Dans la voie indirecte, l'inhibition du noyau sous-thalamique par le GPe est alors diminuée, ce qui provoque une augmentation de l'activation du GPI. Ainsi, le dysfonctionnement des deux voies augmente l'inhibition du thalamus par le GPI, atténuant l'excitation du cortex frontal. Schéma adapté de Purves et al. (2005).

Le modèle classique s'est complexifié avec les résultats des recherches d'Alexander et al. (1990). Leurs études ont, en effet, démontré que les GB sont reliés à différentes parties du cortex par le biais de cinq boucles neuronales (boucle motrice (M), oculomotrice (OM), orbitofrontale latérale (OFL), préfrontale dorsolatérale (PFDL) et cingulaire antérieure (CA)) (voir figure 3) (Alexander et al., 1990; Alexander & Crutcher, 1990). Ces cinq circuits peuvent, eux-mêmes, être regroupés dans un modèle à trois parties composé 1) d'une structure motrice (boucles M et OM), 2) associative (boucles OFL et PFDL) et 3) limbique (boucle CA). La partie associative est impliquée dans les processus cognitifs tandis que la partie limbique traite les informations émotionnelles et motivationnelles (Parent, 1990; Temel et al., 2005). Le cortex OFL et PFDL sont donc à l'origine des boucles fronto-striatales associatives. Le cortex OFL est impliqué dans la régulation de

différents processus cognitifs comme l'initiation, l'inhibition et l'attention tandis que le cortex PFDL est connu pour réguler les fonctions exécutives comme la planification, la flexibilité mentale et la mémoire de travail (Zgaljardic et al., 2003). Le cortex PFDL est également impliqué dans d'autres habiletés cognitives de haut niveau comme la compréhension des métaphores (Arzouan et al., 2007; Bottini et al., 1994; Desai et al., 2011). Ainsi, selon ce modèle, les GB seraient impliqués dans le fonctionnement à la fois moteur (via des connexions avec le cortex M et OM) et cognitif (via des connexions avec le cortex OFL et PFDL) (Zgaljardic et al., 2006).





**Cortex**

AMS: Aire motrice supplémentaire; AOM: Aire oculomotrice; CxPFdl: cortex préfrontal dorsal latéral; CxOFI: Cortex orbitofrontal latéral; CxCA: Cortex cingulaire antérieure  
 CxPM: Cortex prémoteur; CxM: cortex moteur; CxSS: cortex somatosensoriel; CxPP: cortex pariétal postérieur; CxT: Cortex temporal; CxH: Cortex hippocampique; CxE: Cortex entorhinal

**Striatum**

Put: Putamen; Caud: noyau caudé (C, corps; t, tête); StV: striatum ventral;

**Pallidum/ SNpr**

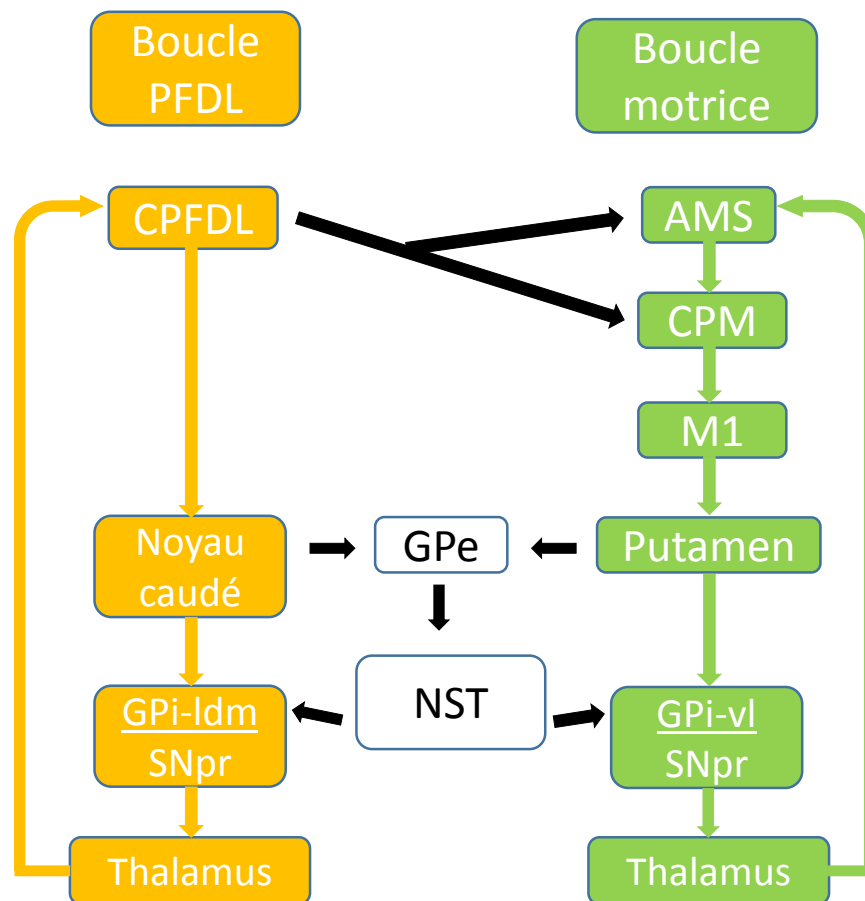
GPI: globus pallidus Internalis (pallidum interne); PV: pallidum ventral; SNpr: Substance noire pars reticulata;

**Thal: thalamus**

VA mc, pc: noyau ventral antérieur du thalamus, pars magno- et parvocellularis  
 VL m, o: noyau ventral latéral du thalamus, pars médialis et oralis

**Figure 3.** Les cinq circuits fronto-striataux (moteur, oculomoteur, préfrontal dorsolatéral, orbitofrontal latéral et cingulaire antérieure) des ganglions de la base. Schéma adapté de Alexander et al. (1985).

Ces circuits fronto-striataux ne seraient toutefois pas complètement distincts. Ils seraient plutôt interconnectés et en mesure de s'influencer mutuellement (Joel & Weiner, 1994; Nakano, 2000). Par exemple, le cortex PFDL (faisant partie de la boucle PFDL) peut interagir avec la boucle motrice via des connections neuronales sur les aires prémotrices telles que l'aire motrice supplémentaire (AMS) et le cortex prémoteur ventral et dorsal (Lu et al., 1994) (voir figure 4). De plus, le globus pallidus externe (GPe), qui reçoit des projections du noyau caudé et du putamen, possède des influences GABAergiques sur le NST (Nakano, 2000). Le NST possède à son tour des projections sur le globus pallidus interne (GPi) latéral dorsomédial et ventrolatéral, faisant respectivement partie de la boucle PFDL et motrice (Parent & Hazrati, 1995).



**Figure 4** Schéma simplifié de certaines connexions neuronales transversales entre la boucle préfrontale dorsolatérale (PFDL) et la boucle motrice. CPFDL: cortex préfrontal dorsolatéral; CPM: cortex prémoteur; GPe: globus pallidus externe; GPi: globus pallidus interne; ldm: latéral dorsomédial; vl: ventrolatéral; SNpr: substance noire pars reticulata

## **Impact systémique de la médication dopaminergique**

Il existe différentes manières d'influencer le fonctionnement des boucles fronto-striatales dans la MP. Le fonctionnement de certaines de ces boucles, et particulièrement de la boucle motrice, semble être restauré, dans une certaine mesure, par la prise de médicaments dopaminergiques tels que la lévodopa (L-Dopa) qui permet d'accroître la concentration en dopamine dans les GB (Mattay et al., 2002). La médication dopaminergique est le traitement le plus utilisé pour contrer les symptômes moteurs de la MP (rigidité, akinésie et tremblements au repos) (Barbeau, 1969; Yahr, 1990). Cependant, comme l'influence de la médication n'est pas spécifique aux GB et aux boucles fronto-striatales, ses différents effets systémiques sont parfois difficiles à prévoir et à gérer. Par exemple, avec l'évolution de la maladie, les effets bénéfiques de la L-Dopa sur les symptômes moteurs s'estompent et l'on doit augmenter la concentration des doses médicamenteuses, résultant souvent par l'apparition de dyskinésies (mouvements involontaires) (Barbeau, 1969).

L'impact de la L-Dopa sur les habiletés cognitives est également controversé. Certaines études ont démontré un effet bénéfique de la L-Dopa sur les habiletés cognitives (mémoire de travail (Cooper et al., 1992), planification (Lange et al., 1992) et flexibilité mentale (Cools et al., 2003)) tandis que des effets néfastes de la L-Dopa ont été observés, dans d'autres études, sur la flexibilité mentale (Kulisevsky et al., 1996) et la mémoire de travail (Poewe et al., 1991). Quoiqu'aucun effet de la L-Dopa n'ait été observé dans l'étude de Cooper et al. (1992) sur différents aspects du langage (vocabulaire, dénomination, fluence verbale) (Cooper et al., 1992), quelques études suggèrent que ce médicament améliorerait certaines capacités langagières (ex. compréhension de phrases complexes) (Rodriguez-Oroz et al., 2005; Sagar, 1991). Par contre, à ce jour, aucune étude n'a évalué directement les effets de la médication dopaminergique sur la compréhension des métaphores dans la MP et la majorité des études ayant observé un déficit dans cette habileté ont été effectuées avec médication dopaminergique (Lewis et al., 1998; Monetta & Pell, 2007; Natsopoulos et al., 1997; Vachon-Joannette et al., 2013). Selon Cools (2006), les effets divergents de la médication dopaminergique pourraient refléter la progression spatio-temporelle de la déplétion en dopamine dans le striatum (Cools, 2006). Dans les premiers

stades de la MP, la déplétion dopaminergique est plus sévère dans la partie dorsale du striatum et progresse, lentement, au fur de l'évolution de la maladie, vers le striatum ventral (Bernheimer et al., 1973; Kish et al., 1988). Il est donc possible que, dans les premiers stades de la maladie, la médication dopaminergique améliore certaines fonctions cognitives qui sont davantage associées à la déplétion en dopamine dans le striatum dorsal tandis qu'elle détériore simultanément d'autres habiletés cognitives (surdose de dopamine), davantage associées au striatum ventral, relativement intact à ces stades.

### **Stimulation cérébrale et boucles fronto-striatales**

L'accessibilité grandissante à différentes techniques de stimulation cérébrale (ex. Stimulation Cérébrale Profonde (SCP), Stimulation Magnétique Transcrânienne (de l'anglais « Transcranial Magnetic Stimulation » (TMS)) a ouvert la voie à de nouvelles avenues qui pourraient influencer, plus spécifiquement que la médication, le fonctionnement des boucles fronto-striatales dans la MP, soit via les GB (stimulation sous-corticale) ou via le cortex frontal (stimulation corticale). Il est donc envisageable que certaines techniques de stimulation cérébrale puissent avoir un impact sur le fonctionnement des boucles PFDL et, du même coup, certaines habiletés cognitives comme la compréhension des métaphores dans la MP.

D'une part, la SCP du NST (stimulation électrique sous-corticale continue), un traitement chirurgical reconnu et utilisé pour traiter les symptômes moteurs de la MP (Limousin et al., 1998), pourrait avoir un impact sur la boucle PFDL via les projections du NST sur le GPi (voir Figure 4). Cependant, la majorité des études sur la SCP rapportent un déclin des fonctions exécutives après l'opération (Halpern et al., 2009; Parsons et al., 2006), suggérant que la SCP pourrait avoir un effet négatif sur la boucle PFDL et la compréhension des métaphores. D'autre part, la TMS (stimulation magnétique corticale), une technique de neurostimulation non-invasive au stade expérimental dans la MP (Hallett, 2007), pourrait aussi avoir une influence sur la boucle PFDL, mais via le cortex PFDL. Quelques études ont montré des effets bénéfiques de la TMS appliquée sur le cortex PFDL sur certaines fonctions exécutives dans la MP (Boggio et al., 2005; Pal et al., 2010; Srovnalova et al., 2012), suggérant que la TMS pourrait avoir le potentiel d'améliorer le

fonctionnement des boucles PFDL et la compréhension des métaphores, souvent atteintes dans cette maladie.

### La Stimulation Cérébrale Profonde

Le traitement chirurgical par SCP, de plus en plus utilisé pour traiter les symptômes moteurs de la MP (ex. tremblement, rigidité), représente une technique de stimulation cérébrale d'avant-garde et requière l'expertise de plusieurs professionnels (ex. neurologue, neurochirurgien, électrophysiologiste, infirmière, neuropsychologue, etc.) (Limousin et al., 1998). Ce traitement est davantage connu sous le nom anglais « Deep Brain Stimulation » ou sous son acronyme « DBS ». Puisque la SCP comporte certains risques associés à la chirurgie et a possiblement des effets négatifs sur les habiletés cognitives (Halpern et al., 2009; Parsons et al., 2006), elle est davantage utilisée dans des stades avancés de la MP, lorsque la médication n'apporte plus les effets escomptés, et est seulement offerte aux patients ne présentant pas de déficits cognitifs majeurs avant l'opération.

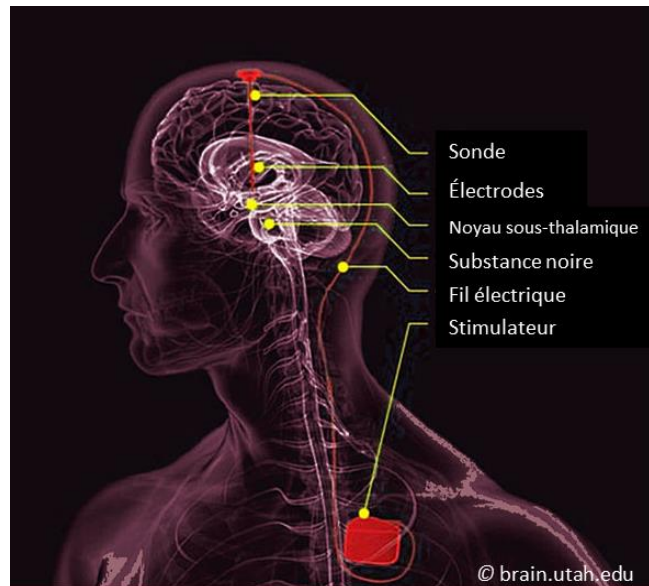
#### *Bref historique*

L'ablation de différentes zones corticales (globus pallidus, thalamus) a d'abord été pratiquée (pallidotomie, thalamotomie) pour traiter les symptômes moteurs de la MP (Spiegel et al., 1947). En 1987, Benabid et al. ont réalisé que les stimulations électriques à haute fréquence avaient des effets similaires aux ablations neuronales, dans une même région cérébrale, tout en étant réversibles et plus sécuritaires (Benabid et al., 1987). À la fin du 20<sup>e</sup> siècle, la SCP du thalamus, du GPi et du NST sont ainsi devenues des alternatives aux ablations cérébrales pour traiter les symptômes moteurs de la MP (Benabid et al., 1991; Ghika et al., 1998; Pollak et al., 1993). Depuis 1997, plus de 100 000 personnes à travers le monde ont été implantées par SCP pour traiter la MP, les tremblements essentiels et la dystonie (caractérisée par des contractions musculaires involontaires) (Medtronic Inc, 2014).

#### *Procédure d'implantation*

Le traitement par SCP consiste en l'implantation d'une sonde munie d'une électrode dans les GB, laquelle va envoyer des signaux électriques afin d'influencer l'activité de structures neuronales spécifiques sans détruire le tissu neuronal stimulé (Benabid et al., 2001; Volkmann, 2004). Présentement, trois régions des GB sont particulièrement ciblées pour l'implantation des électrodes : le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM), le GPi et le NST. De nombreuses études ont permis de démontrer l'efficacité de la SCP dans ces différentes structures pour la réduction des symptômes moteurs (Ghika et al., 1998; Schuurman et al., 2000; Tavella et al., 2002). Cependant, la SCP du NST est souvent privilégiée, car elle permet de diminuer davantage la médication dopaminergique, ce qui atténue, du même coup, les effets secondaires de la médication tels que les dyskinésies (Limousin et al., 1998).

Une électrode est généralement implantée chirurgicalement dans chaque hémisphère du cerveau. Les deux électrodes sont branchées à un stimulateur électrique implanté sous la peau (voir Figure 5). Pendant la chirurgie qui dure plusieurs heures, le patient reste éveillé, car sa participation est requise pour vérifier régulièrement les effets de la stimulation (ex. changements par rapport aux tremblements, à la rigidité, etc.). Lorsque les deux électrodes sont positionnées de manière optimale (i.e., lorsqu'on observe les effets optimaux sur les symptômes moteurs), le système est internalisé et relié à un stimulateur électrique (batterie) situé sous la clavicule. À la suite de l'opération, les paramètres de stimulation (ex. fréquence, amplitude, largeur du signal, etc.) ainsi que la médication du patient sont ajustés par un neurologue afin d'optimiser les effets sur les symptômes moteurs en minimisant les effets secondaires. Il peut s'écouler quelques mois avant d'arriver à un ajustement optimal. Ainsi, la plupart des études évaluent les effets de la SCP au moins six mois après l'opération lorsque les paramètres sont ajustés et stables.



**Figure 5 Schématisation d'un patient implémenté par SCP du NST**

#### *Paramètres de stimulation*

Plusieurs paramètres du stimulateur peuvent être ajustés, dont l'amplitude, la largeur du signal et la fréquence ainsi que la configuration des électrodes. Ces paramètres de stimulation de la SCP sont optimisés expérimentalement (par essai-erreur) principalement pour les symptômes moteurs, mais l'impact des paramètres sur les habiletés cognitives et langagières reste à démontrer. En général, une amplitude entre 1 et 5 V, une largeur de signal entre 60 et 200  $\mu$ s et une fréquence entre 60 et 185 Hz sont utilisées (Walckiers, 2009). Les meilleurs effets moteurs sont généralement obtenus en utilisant des fréquences de plus de 90 Hz (Moro et al., 2002). Cependant, une fréquence de stimulation plus basse (60 Hz) est généralement plus efficace pour diminuer les troubles de la marche dans la MP (Moreau et al., 2008).

#### *Mécanismes d'action*

Malgré l'efficacité thérapeutique démontrée de la SCP sur les symptômes moteurs, les mécanismes d'action sous-jacents à la SCP ne sont pas encore totalement élucidés. Il existe différentes hypothèses qui pourraient expliquer les effets thérapeutiques de la SCP (Hammond et al., 2008; Montgomery & Gale, 2008). Bien que l'hypothèse de l'inhibition

directe ait été remise en question ces dernières années, elle reste utile pour mieux comprendre certains effets de la SCP. Cette hypothèse suggère que la stimulation électrique à haute fréquence provoquerait des effets similaires à une lésion en inhibant les neurones de la zone stimulée. En effet, la SCP du NST permettrait de diminuer l'activation des neurones du NST, suractivés dans la MP (Benazzouz & Hallett, 2000). Les neurones du NST occupent une place stratégique, puisqu'ils sont les seuls neurones glutamatergiques des GB et qu'ils possèdent des projections pratiquement sur tous les noyaux des GB (Hammond et al., 2008). Ainsi, les stimulations du NST peuvent activer différents circuits neuronaux (ex. boucles fronto-striatales (voir figure 4)) et avoir des effets répandus.

#### *Impacts sur la cognition et le langage*

Même si les effets bénéfiques de la SCP sur les symptômes moteurs ne sont plus à démontrer, l'impact de la SCP du NST sur les déficits cognitifs et langagiers reste controversé. Plusieurs études rapportent des déficits exécutifs et de mémoire (Alegret et al., 2001; Fasano et al., 2010; Klempířová et al., 2007; Saint-Cyr et al., 2000; Smeding et al., 2011) tandis que d'autres études rendent compte d'améliorations significatives des fonctions exécutives (Daniele et al., 2003; Schoenberg et al., 2008; Temel et al., 2006) ou ne rapportent aucun changement par rapport à ces fonctions et à la mémoire (Castelli et al., 2006; Castelli et al., 2010; Kishore et al., 2010; Zangaglia et al., 2012) suite à la SCP du NST. Malgré la divergence des résultats, une méta-analyse réalisée par Parsons et al. a permis de démontrer une détérioration significative des fonctions exécutives et de la mémoire suite à l'opération par SCP (Parsons et al., 2006). Récemment, une revue de littérature laissait suggérer que les fonctions exécutives seraient surtout affectées dans les six premiers mois après l'opération par SCP et plus de 5 ans post-opération (Wu et al., 2014). Plusieurs études ayant effectué un suivi entre 12 et 24 mois après l'opération par SCP n'ont rapporté aucune détérioration significative des fonctions exécutives (Castelli et al., 2010; Ory-Magne et al., 2007; Rothlind et al., 2007; Yamanaka et al., 2012). Auclair-Ouellet et al., (2011) ont d'ailleurs observé un déclin des fonctions exécutives 6 mois après l'opération par SCP qui n'était plus significatif 12 mois post-opération. Ces résultats laissent supposer que la détérioration des fonctions exécutives observée dans les six premiers mois après l'opération pourrait être causée par des micro-blessures lors de la



chirurgie (Wu et al., 2014) et ne serait pas associée aux stimulations électriques tandis que la détérioration observée plus de 5 ans après l'opération pourrait être causée par l'évolution de la maladie.

Concernant le langage, les effets de la SCP du NST sur la fluence verbale ont été rapportés dans de nombreuses études et la majorité de celles-ci ont démontré une détérioration de la fluence verbale sémantique et phonémique après l'opération (Halpern et al., 2009; Parsons et al., 2006). La grande majorité des études ont comparé la fluence verbale avant et après l'opération par SCP, évaluant à la fois les effets de la chirurgie et des stimulations électriques. Cependant, deux études ayant comparé la fluence verbale de patients avec leur stimulateur ouvert («on» stimulation) et fermé («off» stimulations), à 3 et 12 mois après l'opération, ont révélé un déficit de fluence verbale sémantique semblable dans les deux conditions (Morrison et al., 2004; Pillon et al., 2000). Ces résultats laissent suggérer que les déficits de fluence verbale observés ne seraient pas associés aux stimulations électriques, mais pourraient plutôt être reliés aux effets de la chirurgie. Bien que l'impact de la SCP sur la fluence verbale ait été largement étudié, encore peu d'études (incluant très peu de participants) ont porté sur les effets de la SCP sur d'autres habiletés langagières et leurs résultats sont divergents. Une détérioration des habiletés lexicales (Castner et al., 2008; Whelan et al., 2003) et grammaticales (Phillips et al., 2012) a été observée dans quelques études tandis que d'autres études ont démontré une amélioration de certaines habiletés syntaxiques (Zanini et al., 2003), sémantiques (Castner et al., 2007; Silveri et al., 2012) ou grammaticales (Whelan et al., 2005) suite à la SCP du NST. Une seule équipe de recherche a rapporté les effets de la SCP du NST sur la compréhension des métaphores (Whelan et al. 2003, 2005), mais leurs résultats sont divergents. Lors d'une première étude en 2003, ces auteurs n'ont observé aucun effet significatif de la SCP sur la compréhension des métaphores chez un groupe de cinq participants atteints de la MP (Whelan et al., 2003). Cependant, en 2005, ils ont rapporté une amélioration de la compréhension des métaphores chez deux patients atteints de la MP après l'opération (Whelan et al., 2005). Il est important de noter que la grande majorité des études sur l'impact de la SCP sur le langage ont été effectuées en comparant les résultats avant et après l'opération lorsque le stimulateur est ouvert. Ainsi, ces études ne sont pas en mesure de distinguer les effets de la chirurgie de ceux des stimulations électriques. Les effets de la

SCP du NST sur les habiletés langagières, incluant la compréhension des métaphores, sont donc à démontrer.

### La Stimulation Magnétique Transcrânienne

Les circuits fronto-striataux pourraient également être influencés par la TMS, une approche expérimentale non invasive (Rossi et al., 2009). En effet, lorsqu'elle est appliquée sur le cortex moteur primaire (M1) ou le cortex PFDL, la TMS peut provoquer un relâchement de dopamine dans le striatum, possiblement via une influence sur les circuits fronto-striataux moteurs et cognitifs (Strafella et al., 2001; Strafella et al., 2003). Puisque cette approche permet d'augmenter ou de diminuer l'excitabilité cérébrale dépendant de la fréquence utilisée (Pascual-Leone et al., 1994), elle pourrait aider à améliorer le fonctionnement du cortex PFDL, hypoactivé dans la MP (Haslinger et al., 2001; Thobois et al., 2002). Ainsi, la TMS pourrait avoir un impact bénéfique sur la boucle PFDL, impliquée dans les habiletés cognitives, et améliorer la compréhension des métaphores, souvent déficitaire dans cette maladie.

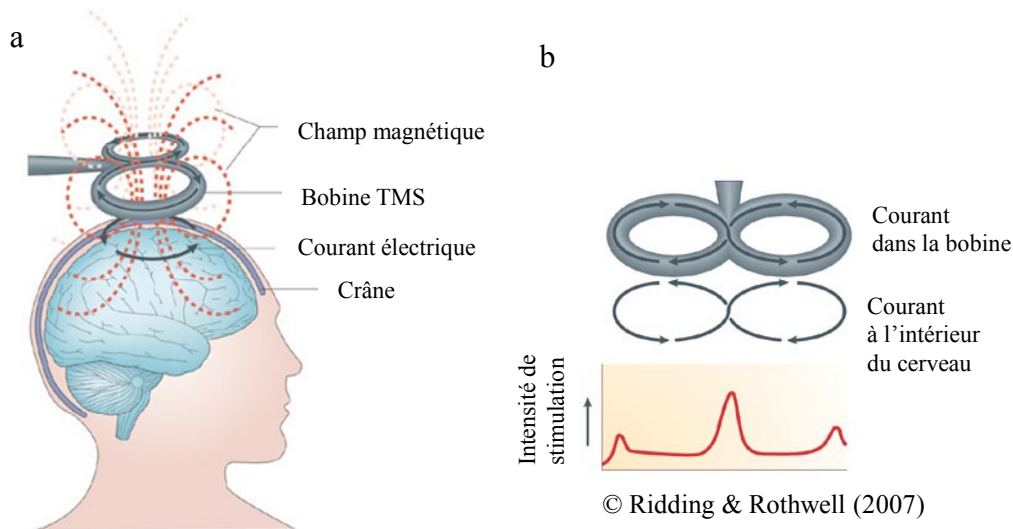
#### *Bref historique*

La TMS n'aurait pas pu voir le jour sans la découverte, au 19<sup>e</sup> siècle, de l'induction électromagnétique, décrite pour la première fois par Michael Faraday (Faraday, 1965). La découverte de ce principe a permis d'imaginer qu'il était possible d'induire un courant électrique dans les tissus neuronaux à l'aide d'une bobine produisant un champ magnétique transitoire (Aranyi, 2002; Jalinous, 1995). Les premières expérimentations utilisant la stimulation magnétique ont été conduites par d'Arsonval qui a rapporté des vertiges et des phosphènes (hallucinations visuelles (points lumineux) causées par la stimulation du cortex occipital) chez des patients dont la tête avait été placée à l'intérieur d'une bobine magnétique (d'Arsonval, 1896). En 1985, Barker et ses collègues ont effectué une avancée majeure en montrant qu'il était possible de stimuler le cortex moteur avec des stimulations magnétiques et de produire une réponse musculaire, un potentiel moteur évoqué (de l'anglais « Motor-Evoked Potential » (MEP)) (Barker et al., 1985). Quelques années plus tard, la TMS était commercialisée par la compagnie Novametrix Ltd., prédécesseur de Magstim Company (Geddes, 1991).

### *Mécanismes de base*

Les propriétés de neuromodulation de la TMS obéissent au principe d'induction électromagnétique de Faraday. Une bobine de fil encastrée dans un boîtier et connectée à un condensateur est positionnée au-dessus du crâne de l'individu. Le bref courant électrique dans la bobine produit un champ magnétique transitoire et perpendiculaire à la bobine qui diminue rapidement en intensité et qui atteint presque instantanément les tissus corticaux (dû au peu d'impédance du crâne, des fluides cérébraux et des méninges) (Hallett, 2007) (voir Figure 6a). Le champ magnétique crée alors un courant électrique qui active les neurones (plus particulièrement, les axones des interneurons corticaux qui possèdent un seuil d'activation plus bas que les corps cellulaires) de la zone stimulée (Ridding & Rothwell, 2007). Les potentiels d'action (signaux électriques) générés sont ensuite véhiculés dans les réseaux de neurones et peuvent modifier l'activité cérébrale.

Il existe différents types de bobines, dont celles circulaires (en forme d'anneau) et celles en forme de 8 (composées de deux bobines circulaires). Les bobines en forme de 8 sont souvent utilisées, car elles induisent un champ électrique plus focal, limitant la zone stimulée à quelques centimètres carrés (de l'ordre de 1-2 cm<sup>2</sup>) (Thielscher & Kammer, 2004; Ueno et al., 1988). L'intensité du courant est maximale à l'intersection des deux anneaux (voir Figure 6b). Ainsi, avec ce type de bobine, on est en mesure de stimuler relativement précisément une région corticale particulière comme l'aire motrice d'un doigt de la main.



**Figure 6. Mécanisme de base de la Stimulation Magnétique Transcrânienne.** Le courant électrique (flèches noires) dans la bobine produit un champ magnétique transitoire (ligne rouge pointillé) (a), dont l'intensité est maximale à l'intersection des deux anneaux (b). Ce champ magnétique induit à son tour, dans la zone stimulée, un courant électrique de sens inverse à celui de la bobine qui, si l'intensité est assez élevée, permet de modifier l'activité neuronale. Schéma adapté de Ridding & Rothwell (2007).

### TMS répétitives

Il existe différents protocoles de TMS qui peuvent influencer l'excitabilité cérébrale à long terme et, possiblement, avoir un effet sur les déficits neurophysiologiques et les circuits fronto-striataux dans la MP. On utilise les TMS répétitives (rTMS) qui sont des répétitions de TMS à haute ou basse fréquence pour augmenter ou réduire l'excitabilité cérébrale (trains prolongés de TMS). Appliquées sur le cortex PFDL ou M1, les rTMS à haute fréquence peuvent provoquer une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum (Ko et al., 2008; Strafella et al., 2001, 2003), possiblement via une influence sur l'activité des circuits fronto-striataux (Lefaucheur, 2005). Sur le plan clinique expérimental, les rTMS ont surtout été utilisées dans la MP pour diminuer les symptômes moteurs (Elahi et al., 2009). Une méta-analyse a confirmé que les rTMS à haute fréquence (5-25 Hz) appliquées sur le cortex moteur ou le cortex PFDL réduisaient significativement les symptômes moteurs de la MP, mais l'efficacité des rTMS à basse fréquence (0.5-1 Hz) n'était pas significative (Elahi et al., 2009). Cependant, seulement quelques études ont vérifié à l'aide de mesures neurophysiologiques si les rTMS influençaient les structures ou

les voies neuronales impliquées dans l'amélioration des symptômes moteurs observée (Lefaucheur et al., 2004; Lomarev et al., 2006). Par exemple, suite à l'application de rTMS à haute fréquence sur M1, Lefaucheur et al. (2004) ont observé une diminution de la rigidité et de la bradykinésie dans les membres supérieurs concomitante à une augmentation de l'excitabilité corticale de M1 (plus spécifiquement, à une augmentation de la facilitation intracorticale). Toutefois, davantage d'études sont nécessaires pour mieux comprendre les changements neurophysiologiques en lien avec l'amélioration des symptômes moteurs induite par les rTMS dans la MP.

#### *Effets sur la cognition et le langage*

Les rTMS du cortex PFDL, sous-activé dans la MP (Haslinger et al., 2001; Thobois et al., 2002), pourraient permettre de moduler le fonctionnement de la boucle PFDL (Wu et al., 2008) impliquée dans certaines habiletés cognitives et langagières souvent déficitaires dans cette maladie, comme la compréhension des métaphores. Cependant, encore peu d'études ont été menées pour vérifier les effets des rTMS sur les déficits cognitifs et langagiers dans la MP. Quelques rares études en rTMS se sont intéressées aux fonctions exécutives chez les patients atteints de cette maladie (Boggio et al., 2005; Pal et al., 2010; Srovnalova et al., 2012). Boggio et al. ainsi que Pal et al. ont montré que les rTMS à haute fréquence du cortex PFDL permettaient une amélioration significative de la performance dans des tâches explorant les fonctions exécutives (mémoire de travail, inhibition, flexibilité mentale) (Boggio et al., 2005; Pal et al., 2010). Cependant, ces améliorations étaient aussi concomitantes à une diminution des symptômes dépressifs. Puisque la dépression est associée à une augmentation des déficits exécutifs dans la MP (Uekermann et al., 2003), il est donc possible que les améliorations observées soient causées, du moins en partie, par la diminution des symptômes dépressifs. Une étude plus récente, excluant les patients dépressifs, a néanmoins noté un effet bénéfique des rTMS du cortex PFDL droit sur la planification (Srovnalova et al., 2012). Cependant, aucune de ces études n'a vérifié, en parallèle, comment la neurostimulation permettait les améliorations observées (plus spécifiquement, les changements neurophysiologiques associés à ces améliorations).

En outre, à ce jour, aucune étude n'a testé les effets potentiels des rTMS sur le langage, incluant la compréhension des métaphores, dans la MP. Cependant, des études dans d'autres populations (ex. individus en santé, aphasiques, épileptiques ou atteints de la maladie d'Alzheimer) ont mis en lumière l'effet facilitateur des rTMS par rapport à différentes tâches langagières, telles que la compréhension de phrases (Barwood et al., 2013; Cotelli et al., 2011; Jung et al., 2010), l'association de mots (Bridgers & Delaney, 1989) et la dénomination d'images (Barwood et al., 2011, 2013; Cotelli et al., 2006; Cotelli, Manenti, Cappa, Zanetti, & Miniussi, 2008; Hamilton et al., 2010; Jung et al., 2010; Kakuda, Abo, Kaito, Watanabe, & Senoo, 2010; Mottaghy et al., 1999; Naeser et al., 2005, 2010). Une revue de littérature récente a d'ailleurs révélé que les rTMS avaient des effets bénéfiques sur le langage chez des patients souffrant d'aphasie post-AVC. De plus, environ 41% des études dans cette revue ont rapporté des effets bénéfiques à long terme des rTMS sur les déficits de langage (Wong & Tsang, 2013). Ces résultats sont assez prometteurs pour que l'on se pose la question de l'efficacité des rTMS pour améliorer certains déficits exécutifs et langagiers dans la MP.

Un nouveau protocole rTMS, la stimulation à fréquence Thêta (de l'anglais «theta-burst stimulation» ou TBS), permet d'avoir une influence à plus long terme sur l'activité cérébrale que les rTMS conventionnelles (Huang et al., 2005; Ishikawa et al., 2007). Ce protocole doit son nom aux impulsions TMS à fréquence Thêta (trains à 5 Hz de trois stimulations à 50 Hz), dont il est composé (Huang & Rothwell, 2004). La TBS est utilisée sous deux modes, un mode continu (cTBS) et un mode intermittent (iTBS) (Ni & Chen, 2008). Le premier a été montré inhibiteur de l'excitabilité motrice cérébrale et le deuxième excitateur (Huang et al., 2005). Les effets de la TBS seraient possiblement causés par des changements synaptiques à long terme (Lefaucheur, 2009; Ziemann et al., 2008), mais ses mécanismes d'action restent à élucider. Avant cette thèse, encore aucune étude n'avait évalué les effets des iTBS sur le langage dans la MP. Par contre, certaines études exploratoires ont montré un effet bénéfique de plusieurs séances de iTBS sur la fluence sémantique chez des patients avec une aphasie post-AVC (Szaflarski et al., 2011; Vuksanović et al., 2015). Une amélioration du discours, de la compréhension de phrases, de la dénomination d'images et de la mémoire verbale à court terme a également été notée à la suite des séances de iTBS (Vuksanović et al., 2015).

## **Objectifs et hypothèses de la présente thèse**

La présente thèse vise à vérifier si la stimulation cérébrale peut influencer la compréhension des métaphores, une habileté langagière de haut-niveau (requérant plusieurs ressources cognitives) particulièrement atteinte dans la MP. L'objectif général de cette thèse est d'évaluer les effets de deux techniques de stimulation cérébrale (la SCP et la TMS), susceptibles d'influer sur le fonctionnement des circuits fronto-striataux, sur la compréhension des métaphores dans la MP idiopathique (classique) et de répondre au questionnement suivant: «La compréhension des métaphores dans la MP est-elle influencée par la SCP du NST et peut-elle être améliorée par la TMS du cortex PFDL?».

Rationnel et objectif spécifique de l'étude 1: Afin d'atteindre l'objectif général, il était d'abord nécessaire de déterminer l'influence de la polysémie, un facteur linguistique intrinsèque à la composition d'une métaphore, sur la compréhension des métaphores (Étude 1). Cette étude de cas-témoin observationnelle (composée d'un groupe atteint de la MP et d'un groupe contrôle) a permis de s'assurer de contrôler adéquatement l'impact de la polysémie lors de l'évaluation de la compréhension des métaphores chez les gens atteints de la MP dans les études subséquentes de cette thèse. En effet, comme il est probable que les métaphores construites avec un mot non-polysémique (sans aucun sens figuré sémantisé) impliquent davantage de ressources cognitives, et possiblement de fonctions exécutives, que les métaphores construites avec un mot polysémique (avec un sens figuré sémantisé), ces deux types de métaphores ne sont possiblement pas affectés de la même façon. Ainsi, l'objectif spécifique de cette première étude était de vérifier l'influence de la polysémie sur les processus de compréhension des métaphores dans la MP. De plus, l'influence de différentes fonctions exécutives possiblement associées au déficit de compréhension des métaphores dans la MP (ex. mémoire de travail, inhibition et flexibilité mentale) a été évaluée.

Rationnel et objectif spécifique de l'étude 2: Puisque la SCP du NST est reconnue pour ses effets bénéfiques sur les symptômes moteurs dans la MP et que le NST possède des projections glutamatergiques pratiquement sur tous les GB, il est probable que la SCP du NST puisse influencer le fonctionnement de différents circuits fronto-striataux (incluant

la boucle motrice et, possiblement, la boucle PFDL) et avoir des effets sur les habiletés cognitives et langagières dans la MP. Les stimulations électriques du NST pourraient possiblement influencer le fonctionnement de la boucle PFDL via les projections du NST sur le GPi (stimulation sous-corticale) et avoir un impact sur la compréhension des métaphores dans la MP. La majorité des études suggèrent que la SCP du NST pourrait avoir un impact négatif sur les habiletés cognitives, incluant le langage, et la boucle PFDL. Cependant, puisque la plupart des études ont été effectuées en comparant les résultats avant et après l'opération, évaluant à la fois l'impact de la chirurgie, des stimulations électriques et, souvent, de la diminution de médication après l'opération, l'effet dissocié des stimulations électriques sur les habiletés langagières reste à élucider. L'objectif de la deuxième étude de cette thèse consiste donc à déterminer les effets des stimulations électriques du NST sur la compréhension des métaphores dans la MP. Cette deuxième étude de cas-témoin observationnelle, comprenant un groupe atteint de la MP évalué dans deux conditions différentes (avec et sans stimulation électrique) et un groupe contrôle, a également permis de vérifier les effets des stimulations du NST sur différentes habiletés exécutives, lexicales et sémantiques, possiblement impliquées dans la compréhension des métaphores.

Rationnel et objectif spécifique de l'étude 3: L'activité du cortex PFDL est diminuée dans la MP et la dopamine est insuffisante au niveau striatal. Or, les stimulations rTMS du cortex PFDL ont le potentiel d'augmenter le relâchement synaptique de dopamine dans le striatum. Il est donc proposé que les stimulations activatrices du cortex PFDL puissent réguler les circuits fronto-striataux et moduler indirectement la production de dopamine striatale. Ainsi, augmenter l'activation du cortex PFDL droit, particulièrement impliqué dans les habiletés cognitives de haut-niveau comme les fonctions exécutives et la compréhension des métaphores, permettrait de réguler le fonctionnement de la boucle PFDL et, du même coup, d'améliorer certains déficits cognitifs dans la MP, comme les difficultés à comprendre les métaphores. Les effets des iTBS (un protocole particulier de rTMS) sur la plasticité cérébrale semblent plus durables que ceux des rTMS classiques. L'objectif spécifique de la troisième étude de cette thèse, une étude de cas unique exploratoire, vise donc à vérifier si les iTBS appliquées sur le cortex PFDL droit ont le potentiel d'améliorer la compréhension des métaphores chez un participant atteint de la



MP. Dans cette étude, les effets de plusieurs sessions de iTBS du cortex PFDL droit sur différentes fonctions exécutives et l'excitabilité cérébrale (sept mesures neurophysiologiques) ont été évalués en parallèle afin de mieux comprendre les mécanismes cognitifs et neurophysiologiques impliqués. L'excitabilité motrice cérébrale a été mesurée par la TMS de l'aire M1 de la main qui évoque une réponse musculaire, soit un potentiel moteur évoqué (MEP), via le recrutement de la voie corticospinale par les interneurons, dans le muscle FDI (premier interosseux dorsal, abducteur de l'index) enregistré par électromyographie de surface (EMG). De cette façon, différentes mesures neurophysiologiques ont été prises (ex. latence et amplitude des MEPs), apportant des informations importantes sur les processus neuronaux inhibiteurs et facilitateurs intra- et inter-hémisphériques possiblement liés aux effets des iTBS.



## CHAPITRE 1: ÉTUDE 1

### **The role of polysemy on metaphor comprehension processing: the example of Parkinson's disease**

Christina Tremblay, MS<sup>1,2</sup>, Joël Macoir, PhD<sup>1,2</sup>, Mélanie Langlois, MD<sup>3</sup> & Laura Monetta, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculté de médecine, Département de réadaptation, Université Laval, Québec, Canada.

<sup>2</sup> Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Québec, Canada

<sup>3</sup> Clinique des troubles du mouvement, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec, Canada

Cet article a été publié en 2014 dans *Journal of Neurolinguistics* (vol. 30, p. 1-13).

## Résumé

Le langage métaphorique est utilisé quotidiennement. La compréhension des métaphores peut dépendre de différents facteurs, dont la polysémie (définie comme la propriété d'un mot d'avoir plusieurs sens reliés). La polysémie peut avoir un impact sur la compréhension des métaphores, particulièrement chez les individus avec des déficits exécutifs tels que les gens atteints de la maladie de Parkinson (MP). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'influence de la polysémie sur les processus de compréhension des métaphores dans la MP et chez des sujets contrôles. Vingt individus atteints de la MP et vingt sujets contrôles ont complété une tâche de compréhension des métaphores incluant des métaphores construites avec un mot polysémique et non-polysémique. Les deux groupes ont fait significativement plus d'erreurs de compréhension et ont pris significativement plus de temps pour comprendre les métaphores construites avec un mot non-polysémique comparées à celles construites avec un mot polysémique, suggérant que la polysémie a le même effet sur la compréhension des métaphores peu importe le groupe. Il est aussi intéressant de noter qu'un déficit de compréhension a été observé dans le groupe atteint de la MP pour les deux types de métaphores, indiquant que la polysémie ne semble pas influencer le déficit de compréhension des métaphores dans la MP. Toutefois, de nouvelles études vont être nécessaires pour mieux comprendre ce dernier résultat.

## **Abstract**

Metaphoric language is used every day. The manner in which a metaphor is understood may depend on different factors such as polysemy (the property of a word to have multiple related meanings). Polysemy may have an impact on metaphor comprehension particularly in individuals with executive impairments such as patients with Parkinson's disease (PD). The goal of this study was to investigate the influence of polysemy on metaphor comprehension processing in PD and healthy matched controls. Twenty individuals with PD and twenty controls completed a metaphor comprehension task including metaphors build with a polysemous (MP) and non-polysemous word (MNP). Both groups made significantly more comprehension errors and took significantly longer to understand MNP than MP, suggesting that polysemy has the same effect on metaphor comprehension regardless of the group. Interestingly, a comprehension impairment was observed in the PD group for both types of metaphors, indicating that polysemy does not seem to influence the metaphor comprehension deficit in PD. Further investigations are needed to better understand this finding.

**Keywords:** Polysemy, metaphor comprehension, Parkinson's disease

## Introduction

People hear and use metaphorical language every day (Smith et al., 1981). More and more researchers claim that metaphoric language is not just a poetic way to express oneself, but is an important means of communication, which can assist in a better understanding of abstract concepts such as time and emotion (Cardillo et al., 2012; Kovecses, 1988; Lakoff & Johnson, 1980). Far from being a simple language ornament, metaphorical language might be useful in explaining new phenomenon and understanding complex theories (Gentner & Grudin, 1985; Roediger, 1980). In a metaphor, the intended meaning does not coincide with the literal meaning of the words used. Utterances such as “*that baby is a doll*” are not meant to be taken literally but require the listener to think beyond the literal meaning in order to understand the meaning of the utterance (Grice, 1975). According to the contemporary theory of metaphor (Lakoff, 1993) and to the career of metaphor hypothesis (Bowdle and Gentner, 2005), a metaphor is constituted by a mapping across conceptual domains. Each mapping is a fixed set of correspondences between the characteristics of a target (e.g., baby) and base (e.g., doll) domains. Metaphors establish correspondences between concepts from different domains of knowledge contrary to literal statement in which the target and base generally belong to the same semantic domain.

Many models have been proposed regarding the processes that contribute to metaphor comprehension. Among them, two models are particularly well-known: the standard pragmatic model (Grice, 1989) and the direct access model (Gibbs, 1984). The standard pragmatic model proposes that people must first analyze the complete literal meaning of a metaphor (e.g., *that lawyer is a shark*) and recognize that the literal meaning (i.e. that lawyer is a fish with gills and fins) is inappropriate before attempting to infer a figurative meaning consistent with the context (i.e. that lawyer is aggressive and tenacious like a shark) (Grice, 1989; Searle, 1979). In contrast, the direct access model claims that metaphor comprehension does not require the initial processing of the literal meaning, as proposed in the standard pragmatic model. Instead, the direct access model stipulates that literal and metaphoric meanings are processed in parallel, at the same time, and involve the same mechanisms (Gibbs, 1984). Even if these two linguistic models seem to support opposite ideas, new hypotheses such as the Graded Salience Hypothesis (GSH) (Giora,

1997) and the Career of Metaphor Hypothesis (CMH) (Bowdle & Gentner, 2005) have been able to reconcile them by suggesting that particular psycholinguistic factors such as the degree of conventionality (Blank, 1988; Thibodeau & Durgin, 2011) or salience (determined by the conventionality, frequency, familiarity and prototypicality of the metaphor (Giora, 1997; Giora 2002)) might influence the processes involved in metaphor comprehension.

According to the GSH (Giora, 1997), familiar or conventional figurative meanings are considered salient and can be retrieved directly from the mental lexicon without the aid of the context, while non-salient meanings cannot. Thus, in a familiar or conventional metaphor (e.g., *these spies are foxes*), as the figurative and literal meanings (someone clever and fur bearing animal) are equally salient, both meanings are processed directly and in parallel. As in the direct access model (Gibbs, 1984), the GSH suggests that similar cognitive processes are involved in the comprehension of literal sentences and familiar metaphors. In contrast, non-salient figurative meanings must be derived from literal meanings with the aid of the context. To understand an unfamiliar or a novel metaphor (e.g., *these dancers are penguins*), people must first process the more salient meaning (i.e., the literal meaning: *flightless bird*) before deriving the figurative meaning (*someone clumsy*), which is less salient. Supporting the GSH, different studies showed that novel metaphors are more difficult and thus take longer to understand when compared to literal sentences (Giora & Fein, 1999; Onishi & Murphy, 1993) or conventional metaphors (Gentner & Wolff, 1997; Giora & Fein, 1999; Pexman et al., 2000).

The career of metaphor hypothesis proposed by Bowdle and Gentner (2005) also reconciles the standard pragmatic and direct access models. According to this view, to understand a novel metaphor (e.g., *these dancers are swans*) people must activate in parallel the target (the first term, or topic, that we try to understand (e.g., dancers)), and the base (the second term, or vehicle, from which we draw metaphorical meanings (e.g., swans)) from the concepts of the sentence (Kovecses, 2002). Then, they must compare the common attributes of the base and target (e.g., both dancers and swans can be graceful) to align the two concepts. The alignment process operates to create the most optimal match between identical predicates in the target and base representations (Bowdle & Gentner,

1999). Each attribute of the target concept can be placed in correspondence with, at most, one element of the base concept (one-to-one mapping) (Falkenhainer et al., 1989). This process involves the creation of a new metaphorical category common to the target and base concepts. In conventional metaphors (e.g., *these teachers are brains*), the base concept (brains) has been used frequently enough to become polysemous and to simultaneously activate a literal concept (e.g., *the organ within the cranium*) and a metaphorical category (e.g., *someone intelligent*). The target concept (e.g., teachers) is then aligned with the metaphoric category. The CMH stipulates that in a conventional metaphor, the metaphorical concept of the base has been acquired through repeated use and becomes categorized. In this view, a novel metaphor becomes conventional because its base has achieved a new figurative meaning. Bowdle and Gentner (2005) refer to this property as metaphoric polysemy. Polysemy is the property of a word (e.g. fox) to have multiple related meanings (e.g., *animal* and *someone clever*) (Nunberg, 1979).

Although metaphor comprehension has never been studied in terms of polysemy, one can draw a parallel between polysemy and conventionality. Indeed, according to Bowdle and Gentner's hypothesis (2005), to become conventional, the base of a metaphor must have achieved a new figurative concept (a metaphoric category) in addition to its literal concept. A conventional metaphor may also be defined in term of polysemy as a metaphor built with a polysemous base word. In contrast, within Bowdle and Genter's framework, a novel metaphor is built with a non-polysemous base, which has not achieved any lexicalised figurative meaning in addition to its literal meaning. However, conventional metaphors are not necessarily familiar. There is an important difference between familiarity and conventionality (Chiappe & Kennedy, 2001). Familiarity reflects personal experience with a metaphor (the frequency at which a statement is encountered and used) (Blasko & Connine, 1993). Familiar metaphors contain target and base concepts that have been encountered together many times before (e.g., *that baby is a doll*). In contrast, in conventional metaphors, the target and base concept pairing may be novel, even if the base is strongly associated with a metaphoric category. Thus, a metaphor can be familiar without being conventional (e.g., *life is a box of chocolates*) and conventional without being familiar (e.g., *these participants are sheep*).



Thus, according to the GSH and the CMH, familiarity and polysemy seem to be two factors that could influence the way in which a metaphor is processed (Klepousniotou & Baum, 2005; Nunberg, 1979). Some studies have examined the role of familiarity in metaphor comprehension (Blasko & Connine, 1993; Giora & Fein, 1999; Schmidt & Seger, 2009), but the effect of polysemy has been overlooked. Polysemy may play a role in metaphor comprehension, particularly in patients with executive deficits such as inhibition, mental flexibility and working memory deficits. Indeed, the GSH and the CMH suggest that the processes involved in metaphors built with a non-polysemous base (MNP) are more cognitively demanding than those associated with metaphors built with a polysemous base (MP). Recent neuroimaging studies also indicated that processing different types of metaphors involved different cortical activations (Bohrn et al., 2012; Cardillo et al. 2012; Yang et al., 2010).

Little is known about the neuronal processes involved in metaphor comprehension. Some studies supported the hypothesis that metaphor comprehension, like other forms of non-literal language, particularly implicates right hemisphere activation (Arzouan et al., 2007; Bottini et al., 1994; Desai et al., 2011), but others found only left hemisphere activation (Kircher et al., 2007; Mashal et al., 2009; Rapp et al., 2007) or suggested the implication of the frontostriatal neuronal network (Pell & Monetta, 2008). Even if the way we understand metaphor seems to change according the familiarity and possibly also the polysemy of a metaphor (Bowdle & Gentner, 2005), a few studies only explored the possible differences in neuronal processes according to the types of metaphor. A recent meta-analysis of neuroimaging studies contrasting the results from studies on novel and conventional metaphors (which are, by definition, MNP and MP, respectively) showed that only novel metaphors recruited a bilateral network including the right inferior prefrontal cortex, the anterior cingulated cortex and the left prefrontal cortex (Bohrn et al., 2012). In the same vein, Cardillo et al. (2012) observed that novel metaphors activated more strongly the left and right inferior prefrontal cortex than conventional metaphors. These authors suggested that the right inferior prefrontal cortex probably play a supportive role in novel metaphor comprehension (which is more cognitively demanding than conventional metaphor comprehension) when the left inferior prefrontal cortex is already highly solicited. Parkinson's disease, which is also known to be associated with metaphor

comprehension deficits (Pell & Monetta, 2008), gradually affects these cortical regions (Braak et al., 2004). Exploring the cognitive processes involved in different types of metaphor in Parkinson's disease would therefore be useful to better understand the processes involved in their comprehension (Berg et al., 2003; Colman & Bastiaanse, 2011).

Many studies reported that people with PD who have executive deficits (Marí-Beffa et al., 2005) present difficulties when understanding metaphorical sentences (Monetta & Pell, 2007; Natsopoulos et al., 1997; Vachon-Joannette et al., 2013). These patients generally produced more comprehension errors and responded significantly slower to metaphoric utterances than healthy controls. More specifically, some researchers observed that only PD patients with significant cognitive deficits showed impairment in metaphor comprehension, suggesting that this impairment might be caused by the frontal lobe dysfunction accompanying the disease, rather than by a purely linguistic deficit (Lewis et al., 1998; McKinlay et al., 2009; Monetta & Pell, 2007). Indeed, accumulated evidences suggest that the frontal cortex, and particularly the prefrontal cortex, is strongly implicated in pragmatic processing including metaphor comprehension (Stemmer & Cohen, 2002; Pell & Monetta, 2008). Metaphor comprehension seems to rely on intact cognitive functions and frontostriatal neuronal networks, including the prefrontal cortex, that become functionally impaired over the course of PD (Pell & Monetta, 2008; Grossman et al., 2003). Considering, on the one hand, the frontostriatal dysfunction in PD and, on the other hand, the strong implication of the left and right prefrontal cortex in the comprehension of MNP (Bohrn et al., 2012; Cardillo et al., 2012), one could hypothesize that this type of metaphor should be more impaired than MP in people with PD. However, so far, no study has explored the influence of the type of metaphor used on metaphor comprehension deficit observed in PD.

The main aim of this study was to investigate the influence of polysemy on metaphor comprehension in PD and healthy matched controls. As suggested by the GSH and CMH, all participants should show more difficulty (make more errors and take longer) when processing MNP compared to MP and literal utterances. Moreover, compared to controls, it is predicted that people with PD might have more difficulty understanding MNP because of their cognitive deficits.

## Methods

### Participants

Twenty French native speakers diagnosed with idiopathic PD (mean  $\pm$  SD age:  $67 \pm 7$  years; education:  $14 \pm 3$  years; 7 women and 13 men) participated in this study. These patients were recruited at the Centre Hospitalier universitaire de Québec (CHU-Q), in the neurological science department. The diagnosis of idiopathic PD was made by a neurologist on the basis of accepted motor criteria (Calne et al., 1992). Motor disability for most of the individuals within the PD group was in the mild to moderate severity range (1-4) according to the Hoehn and Yahr (H&Y) staging criteria (Hoehn & Yahr, 1967) and was also evaluated with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (UPDRS-III) (mean  $\pm$  SD:  $28.7 \pm 12.6$ ) (Fahn & Elton, 1987). Only one participant had severe motor disability, whilst 12 participants had moderate motor disability and 7 participants had mild motor disability. Five patients had tremor dominant motor symptoms, five patients had dominant rigidity and the remaining had mixed symptoms. In addition to their dopaminergic medication (Levodopa Equivalent Daily Dose (mean  $\pm$  SD) =  $467 \pm 344$  mg/day), three patients took medication for depressive symptoms: paroxetine (n=1) and venlafaxine (n=2). The group of patients with PD was compared to twenty healthy controls (mean  $\pm$  SD age:  $67 \pm 5$  years; education:  $14 \pm 3$  years; 8 women and 12 men), native French speakers. These participants were recruited through lists of previous research projects and/or by word-of-mouth. No participants in the control group took drugs for depression. Since depressive symptoms may have an impact on cognitive and language abilities (Tremblay et al., 2012; Tremblay et al., 2013), the Beck Depression Inventory (BDI-II) was used to assess depressive symptoms (Beck et al., 1996). We ensured that the control group was similar to the PD group relative to depressive symptom severity (PD group:  $8 \pm 5$  vs. HC group:  $8 \pm 6$ ).

Participants of both groups must have had a minimum of six years of education. This inclusion criterion was important to be certain that they would be able to read and understand the metaphoric and literal utterances presented in the metaphor comprehension task. They all had normal or corrected-to-normal vision as determined by self-report.

Participants with a history of alcohol abuse or neurological disease other than PD were systematically excluded. All individuals were screened for general cognitive functioning using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005). None of them met the criteria for dementia, according to the cut-off score proposed by Rossetti et al. (2011).

## Materials

### *Metaphor comprehension task*

The comprehension of MP and MNP was assessed with a task adapted from a task used with healthy adults (Tremblay, Baum & Phillips, personal communication, May 2010). Participants were requested to silently read short utterances presented one by one on a computer screen and to decide whether each of them made sense (e.g., *these spies are foxes*) or not (e.g., *these shells are foxes*) by pressing a button response. All utterances were of the form “these X are Y” where Y was the word being used metaphorically. There are no standardized lists of metaphorical (polysemous) words in French. Therefore, the polysemy of the base word was determined using multiple dictionaries, as in the study of Klepousniotou & Baum (2005). The base of the utterance was considered polysemous if its definition comprised at least one lexicalized figurative meaning in addition to its literal meaning, as listed in the following largely used dictionaries: *Le Petit Robert 2013*, *Le Petit Larousse Illustré 2013* and *Le Trésor de la Langue Française Informatisé* (electronic edition). By contrast, the base word was categorized non-polysemous if its definition comprised no figurative meaning in any of these dictionaries. The different significations of a word in these dictionaries were determined by a group of French linguists and lexicographers investigating the current uses of written words (in papers, books, magazines, daily papers, Internet, etc.) and spoken words (in television, radio, etc.). Metaphors with a polysemous base word (MP) were considered conventional metaphors, while metaphors with a non-polysemous base word (MNP) were considered novel metaphors (Bowdle & Gentner, 2005). These definitions of novel and conventional metaphors rely on the career of metaphor hypothesis (Bowdle & Gentner, 2005) and were not accepted by all linguists.

To avoid any confusion, metaphors used in this study were defined in term of polysemy and the acronyms MP and MNP were used.

There were 144 French utterances in total. Half of them made sense and comprised 18 MP (e.g., *these mothers are pearls, these mathematicians are brains*), 18 MNP (e.g., *these models are toothpicks, these cars are rockets*) and 36 literal utterances (e.g., *these jewels are pearls, these organs are brains*). The other half (72) did not make sense (abnormal utterances). Each MP (e.g., *these participants are sheep*) and MNP (e.g., *these lawyers are piranhas*) was matched to a literal utterance (e.g., *these ruminants are sheep* and *these fish are piranhas*) and to two abnormal utterances (e.g., *these beans are sheep, these refrigerators are piranhas, etc.*) with the same base word (last word of the utterance). Different linguistic properties of the utterances were controlled. Each utterance had the same syntactic structure and the frequency of the polysemous and non-polysemous base words (used in metaphors, literal and abnormal utterances) was comparable. MP had a frequency of  $9.2 \pm 15.8$  compared to a frequency of  $8.4 \pm 12.0$  for MNP [ $F(1,34) = .02$ ;  $p = .88$ ], based on word frequencies established by New et al. (2001). The length (number of syllables and letters) of MP and MNP was also similar [syllables:  $F(1,34) = .20$ ;  $p = .89$  and letters:  $F(1,34) = 2.44$ ;  $p = .13$ ]. In average, MP had  $7.6 \pm 1.4$  syllables and  $25.5 \pm 3.4$  letters, and MNP had  $7.7 \pm 0.8$  syllables and  $27.0 \pm 2.3$  letters. Utterances were presented in a semi-randomized order with two restrictions: 1) no more than three consecutive answers could be *yes* (the utterance makes sense) or *no* (the utterance does not make sense); 2) half of the metaphors were presented after a literal utterance and the other half after an abnormal utterance.

Since motor slowing is often present in PD patients and can influence the reaction time on the metaphor comprehension task, a finger tapping test was completed by all participants to measure their motor speed. In this test, the participants had to press on a button response as fast as they could with one of their fingers each time they saw a line of X's appear in the middle of a computer screen. Each line of X's appeared randomly (between 400 and 1800 msec) after the participants had pressed on the button. The same stimulus appeared 20 times on the screen and the reaction time was recorded for each stimulus with E-Prime software.

### *Assessment of executive functions*

Participants in the two groups completed different standardized tests measuring the executive resources generally affected in PD: a French version of the Stroop Color Word Test (Joanette et al., 1995), a letter-number sequencing test (Tulsky et al., 1997), a semantic verbal fluency task (participants had to name as many items of clothing as possible in 90 seconds) and an alternating verbal fluency task (participants had to name as many musical instruments and fruits as possible in 90 seconds, alternating between these two categories).

### Procedure

The research protocol and tests were approved by the ethics committees of the Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec and CHUQ and were administered according to these committees' guidelines. Informed consent was obtained from each participant before testing. All participants with PD were evaluated without any changes in their medication and when PD patients were optimally medicated. Participants were evaluated individually in a quiet room for a duration of approximately one and a half hours and all the tests were conducted on the same day. The executive function tests were completed after the metaphor comprehension task. Before beginning the experimental block of the metaphor comprehension task, each participant had to read the instructions on a computer screen and completed a six utterances practice block (with written feedback given by the computer). Each utterance of the practice and the experimental block appeared in the middle of the screen and changed only when the participant pressed one of the two response buttons (yellow to answer yes or blue to answer no). Utterances in the experimental block were presented without feedback. There was a fixation symbol (+) in the middle of the screen during 1000 msec before the appearance of each utterance. All participants completed two lists (2 x 96 utterances). List 1 was presented first to half of the participants in each group while the other half of each group saw list 2 first. In this task, reaction time and number of errors were recorded directly by E-prime software. Only the reaction times associated with correct answers were analyzed. To take into account that patients with PD often have motor slowing and fingers rigidity, the mean time taken to press one of the response buttons (measured with the finger tapping test previously

presented) was subtracted off the reaction time associated with utterance comprehension for all participants.

### Statistical analyses

Taking into account the normality of the data distribution and the equality of variances, the analyses were conducted using a multivariate general linear model to compare the demographic and neuropsychological features of the PD and HC groups. All continuous data in table 1 was included in the model, except the MoCA and the Stroop (number of errors) because the variances of the results of these tests were not equal between groups. In these cases, a non-parametric test was used (the Two-sample Kolmogorov-Smirnov test). A chi-square test was also used to compare the proportion of men and women between groups. Mixed effects models, controlling for the crossed random effects of participants, were done to compare scores and reaction time (dependent variables) recorded for the different types of utterances in the metaphor comprehension task (Baayen et al., 2008). Group (HC and PD) and type of utterances (literal utterances, MP and MNP) were used as fixed factors and participants as random effect. Relationships between variables were investigated with the Pearson's  $r$  correlation test when the data was normally distributed and with the Spearman rank correlation test when they were not. All raw scores were converted to z-scores, taking into account the mean and the standard deviation of the control group, to calculate correlations. Unless mentioned otherwise, results were considered significant if  $p < .05$ . All analyses were done with SPSS 21.0.

## Results

### Demographic data and executive functions

Table 1 reports the socio-demographic characteristics of the participants in the PD and HC groups. The PD group was comparable to the HC group in age [ $F(1, 38) = .001$ ,  $MSE = 34.06$ ], education [ $F(1, 38) = .18$ ,  $MSE = 8.72$ ], gender [ $\chi = .21$ ,  $p = .65$ ], and depressive symptoms severity [ $F(1, 38) = .0$ ,  $MSE = 25.48$ ]. However, the performance of the PD participants was poorer than that of the HC group on the MoCA [ $Z = 1.42$ ,  $p = .04$ ], even if no participant met the criteria for dementia (Rossetti et al., 2011). As compared to

HC, PD participants' performance was significantly lower for the Stroop test (number of errors in inhibition condition) [ $Z = 1.68, p = .007$ ], and for the alternating verbal fluency task (number of words said in 90 sec) [ $F(1, 38) = 14.21, MSE = 14.25, p = .001$ ], reflecting inhibition and mental flexibility deficits. No significant difference between groups was observed in the letter-number sequencing task, the semantic fluency task (number of words) and the Stroop test (inhibition time).

**Table 1. Demographic features of participants with Parkinson's disease (PD) and healthy controls (HC)**

Features	Groups		
	HC Mean (SD)	PD Mean (SD)	Significant difference between groups
Age (years)	67(5)	67(7)	NS <sup>a</sup>
Education (years)	14(3)	14(3)	NS
Gender (% men)	60	65	NS
Disease duration (years)	—	9(4)	NA <sup>b</sup>
UPDRS-III* (tremor)	—	5(3)	NA
UPDRS-III* (rigidity)	—	6(4)	NA
UPDRS-III* (total)	—	29(13)	NA
Hoehn and Yahr (stage)		1.9(0.6)	NA
Beck Depression Inventory (BDI-II)	8(6)	8(5)	NS
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	27(2)	25(3)	$p = 0.04$

<sup>a</sup>NS (non-significant); <sup>b</sup>NA (not applicable)

\*Unified Parkinson's Disease Rating Scale part.3

HC group was composed of 20 participants (12 men: 8 women).

PD group was composed of 20 participants (13 men: 7 women).



## Metaphor comprehension task

Comparisons between literal utterances, MP and MNP scores and reaction time (RT) of the HC and PD groups are presented, respectively, in the next subsections (see Figures 7 and 8).

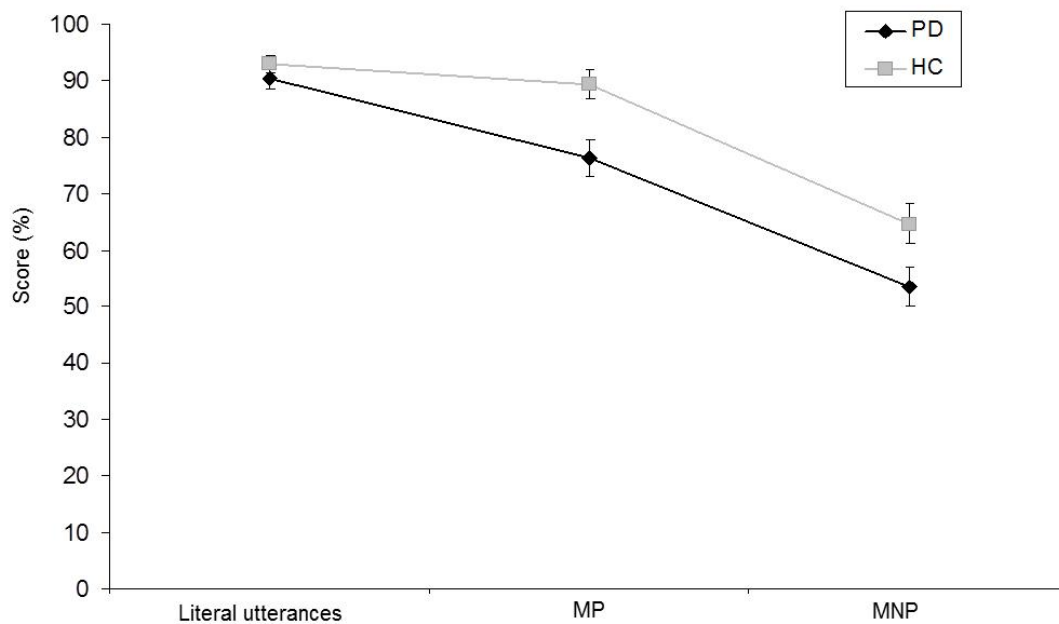
### *Scores*

Taking into account that the same participants responded to literal utterances, and MP and MNP, a mixed effects model was used. The score was used as dependent variable, the participants as random effects, and the group (HC vs. patients with PD) and type of utterances (literal, MP and MNP) as fixed factors. The main effect on groups [ $F(1, 38) = 8.51$ ,  $SE = 3.90$ ,  $p = .006$ ] was very significant. The HC group performed better than the PD group. A significant effect was also observed in the types of utterances (literal, MP and MNP) [ $F(2, 76) = 130.70$ ,  $SE = 2.94$ ,  $p < .0005$ ] and for the interaction effect (group x type of utterances) [ $F(2, 76) = 3,62$ ,  $SE = 4.16$ ,  $p = .03$ ].

The scores of the HC and the PD group were then analysed separately using different mixed effects models with scores as dependent variables, participants as random effects and types of utterances (literal, MP and MNP) as fixed factors. The type of utterances had a significant effect for both HC [ $F(2, 38) = 52.89$ ,  $SE = 2.93$ ,  $p < .0005$ ] and PD [ $F(2, 38) = 82.37$ ,  $SE = 2.89$ ,  $p < .0005$ ] groups. Pairwise comparisons with Bonferonni adjustment for multiple comparisons showed that HC had a significantly lower score associated with MNP compared to literal utterances ( $p < .0005$ ) and MP ( $p < .0005$ ). However, no significant difference was observed between literal utterances and MP accuracy ( $p = 0.73$ ). This pattern ( $Score_{MNP} < Score_{MP} = Score_{literal\ utterances}$ ) differed for the PD group. Pairwise comparisons with Bonferonni adjustment showed that participants with PD had a significantly higher score associated with literal utterances compared to MP ( $p < .0005$ ) and MNP ( $p < .0005$ ). Moreover, there was a significant difference between MNP and MP ( $p < .0005$ ): ( $Score_{MNP} < Score_{MP} < Score_{literal\ utterances}$ ).

Additional analysis with general linear models (where scores are the dependent variable and group the fixed factor) were done to compare more specifically the

performance between both groups for literal utterances. No significant difference between groups was observed relative to literal utterances [ $F(1, 38) = 1.27$ ,  $MSE = 12.20$ ,  $p = .27$ ]. However, participants with PD performed worse than HC relative to MP [ $F(1, 38) = 10.55$ ,  $MSE = 37.32$ ,  $p = .002$ ] and MNP comprehension [ $F(1, 38) = 5.22$ ,  $MSE = 55.16$ ,  $p = .03$ ]. These results indicate that the PD group had a deficit in the comprehension of both types of metaphors.

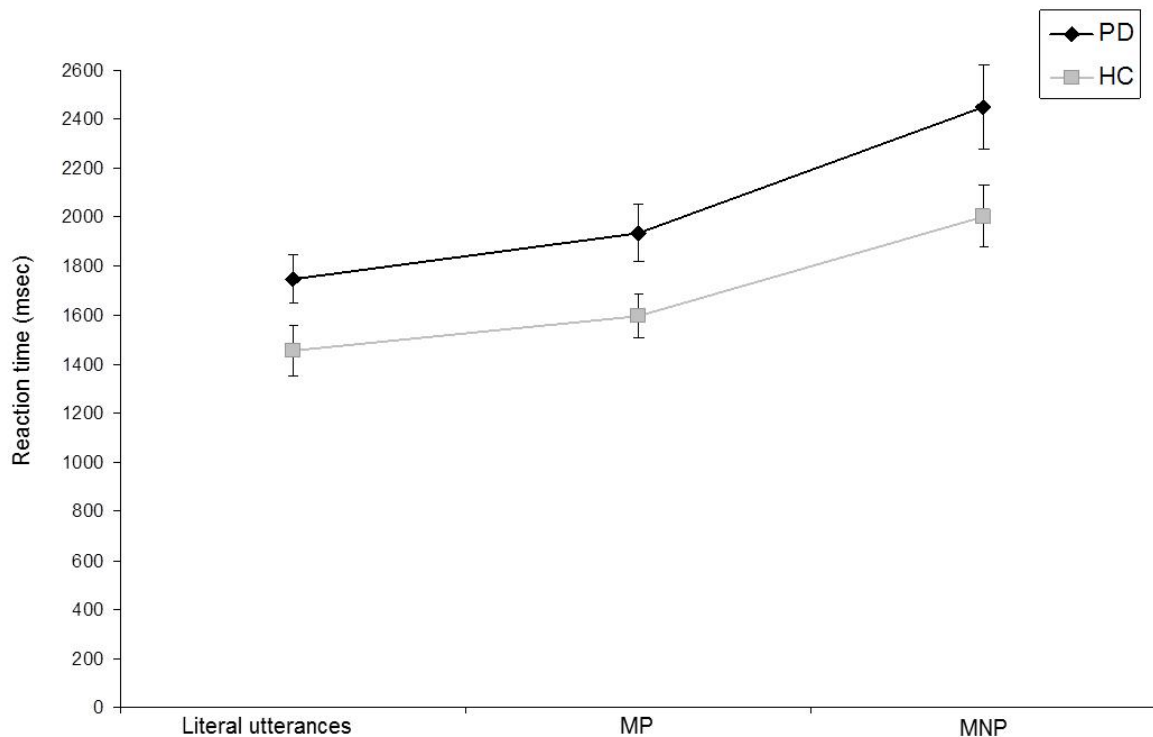


**Figure 7. Comparisons between healthy controls (HC) and PD patients accuracy associated with literal utterances, MP and MNP comprehension (mean ± SEM)**

#### *Reaction time*

A mixed effect model with reaction time as the dependent variable, participants as random effects, and group and type of utterances as fixed factors was also used to compare the literal utterances, MP and MNP reaction time of the HC and PD groups. Statistical analysis showed a significant main effect for groups [ $F(1, 38) = 5.05$ ,  $SE = 171.51$ ,  $p = .03$ ]. The HC group responded more quickly than the PD group. A significant effect was also observed for the type of utterances (literal, MP and MNP) [ $F(2, 76) = 70.30$ ,  $SE = 77.21$ ,  $p < .0005$ ], but there was no significant interaction effect (group x type of utterance) [ $F(2, 76) = .99$ ,  $SE = 109.20$ ,  $p = .38$ ]. Pairwise comparisons with Bonferonni adjustment showed

that participants took significantly longer to understand MNP than literal utterances ( $p < .0005$ ) and MP ( $p < .0005$ ). They also took longer to understand MP compared to literal utterances ( $p = .01$ ):  $RT_{MNP} > RT_{MP} > RT_{\text{literal utterances}}$ . These results indicate that PD participants have a slower processing speed than HC regardless of the types of utterances in the metaphor comprehension task.



**Figure 8. Comparisons between healthy controls (HC) and PD patients reaction time associated with literal utterances, MP and MNP comprehension (mean  $\pm$  SEM)**

#### Influence of executive functions on metaphor comprehension

To verify if the executive impairments observed in the PD group affected MP and MNP comprehension, correlations between these two types of metaphors and a composite score of all the executive task results were calculated. Prior to the analyses, raw data from the neuropsychological tests were transformed into z scores, taking into account the control group performance. Then composite scores were calculated to estimate the patients' executive abilities, including inhibition, mental flexibility and working memory. No significant correlation was observed between the composite scores and the scores associated with MP and MNP comprehension, respectively. However, the composite scores

reflecting the executive deficits of the patients with PD significantly correlated with literal utterances [ $r = -.69, p = .001$ ], MP [ $r = -.66, p = .002$ ] and MNP [ $r = -.59, p = .008$ ] reaction times. This indicates that PD participants with higher executive impairments took longer to understand these three types of utterances in the metaphor comprehension task.

## **Discussion**

The main goal of this study was to investigate the influence of polysemy on metaphor comprehension processing in PD. Polysemy has a similar effect on metaphor comprehension in both groups (PD and HC). In accordance with our hypothesis, we first observed that both PD and HC participants took longer to understand MNP than MP and made more comprehension errors associated with MNP. These results suggest that MNP comprehension is more time-consuming and required more indirect processes than MP comprehension. However, the fact that polysemy had an effect on metaphor comprehension did not necessarily implicate that it will also have an effect on the metaphor comprehension deficit in PD.

### MP vs MNP comprehension

As expected, we found that MP comprehension seems to implicate more direct processes than MNP regardless of the group tested. Previous studies also reported that healthy participants took less time to understand conventional metaphors (associated with at least one figurative and one literal lexicalised meanings such as MP) than novel metaphors (without any lexicalised figurative meaning such as MNP) (Gentner & Phillip, 1997; Giora & Fein, 1999). In the same vein, we observed that participants in both groups took longer and made more comprehension errors associated with MNP in comparison to literal utterances. This is in accordance with the results of different studies showing that understanding novel metaphors is more time-consuming than understanding literal utterances in healthy individuals (Giora & Fein, 1999; Onishi & Murphy, 1993). This finding is in accordance with the GSH and the CMH supporting the idea that novel metaphors take more time to process than conventional metaphors and literal utterances (Bowdle & Gentner, 2005; Giora, 1997).

More particularly, the CMH stipulates that understanding MNP (e.g., *these dancers are penguins*) involves the creation of a new metaphoric sense (e.g., someone clumsy) by aligning the target concept (e.g., dancers) with the literal base concept (e.g., penguins) (Bowdle & Gentner, 2005). In a MNP, the feature common to the target and base concepts is not very salient and it might take some time before activating it in order to make the alignment. In contrast, the base term of a MP (e.g., *these mothers are pearls*) would activate automatically and in parallel two salient meanings: a literal (e.g., lustrous spherical mass) and a metaphorical meaning (e.g., someone unique and precious) semantically linked (Bowdle & Gentner, 2005). MP processing would involve the direct retrieval of the metaphoric category associated with the base and the alignment of the target concept within this category. Thus, in accordance with the CMH, our results suggest that the processes involved in MP comprehension are less resource demanding and faster than those associated with MNP comprehension. This finding is consistent with the results of the meta-analysis performed by Bohrn et al. (2012) who showed that novel metaphors (which are also MNP) recruit more prefrontal cortex regions than conventional metaphors (which are, by definition, MP). However, other neuroimaging studies are still needed to test more directly the difference between the brain regions implicated in MNP and MP comprehension.

Moreover, all participants needed more time to understand MP compared to literal utterances. These findings suggest that the processes involved in MP comprehension are different than those involved in literal utterances comprehension. Selecting the figurative meaning of the base word to understand a MP probably requests more resources than selecting the literal meaning of the base to understand a literal utterance.

It is possible that people need more contextual information to understand metaphors than literal utterances (Searle, 1979; Clark & Lucy, 1975). However, such contextual information is not absolutely necessary to understand metaphors (Gibbs & Gerrig, 1989; Glucksberg, 1989; Bowdle & Gentner, 2005). For example, Gildea & Glucksberg (1983) demonstrated that a minimal appropriate context (e.g., *these lawyers*) could be used to understand a metaphor (e.g. *these lawyers are piranhas*), encountered without any other contextual sentences. They showed that any context that activates a semantic characteristic

of the base words is sufficient to trigger the comprehension of the metaphor. In the present study, the minimal context was the first word of the utterance (the target) and all metaphors (with polysemous and non-polysemous base word) were constructed to be understood unambiguously.

#### Influence of polysemy on metaphor comprehension in PD

We also directly verify the influence of polysemy on metaphor comprehension by comparing the PD to the HC groups' results. Interestingly, we observed a comprehension deficit in PD patients on both types of metaphors. The PD group made more comprehension errors than the HC group relative to MP and MNP. These results are consistent with many studies reporting that PD patients had difficulty understanding metaphors (Berg et al., 2003; Colman & Bastiaanse, 2011; Monetta & Pell, 2007; Natsopoulos et al., 1997; Vachon-Joannette et al., 2013). The difference between the two groups' scores was the same for MP and MNP (12%). Contrary to our hypothesis, these findings indicate that polysemy did not have any influence on metaphor comprehension deficits in participants with PD.

PD participants in the present study had poorer general cognitive abilities than HC and presented executive deficits in inhibition and mental flexibility. However, the deficits on MP and MNP comprehension were not associated with the executive impairments of the PD group. Thus, even if polysemy can explain the heterogeneity in metaphor comprehension time in healthy individuals and people with PD, neither polysemy nor executive functions tested in this study can explain why PD patients had comprehension impairments in both types of metaphors. This result may reflect important frontostriatal dysfunctions in PD, involving the prefrontal cortex, since MNP and MP comprehension possibly recruit this cortical region via the basal ganglia-frontocortical network. Contrary to our hypotheses, MP comprehension was also impaired in PD, a result that may be associated with a much stronger impairment in frontostriatal neuronal network than expected. Indeed, our hypothesis was based on the GSH and the CMH, suggesting that the processes involved in MP may be less cognitively demanding than those associated with MNP and may not recruit frontostriatal neuronal network as much as MNP. However, the

fact that a deficit was also observed in MP comprehension in PD indicates that the impairment in the frontostriatal network in PD is large enough to affect the comprehension of both types of metaphor. It would be very interesting to further explore the neuroanatomical differences between metaphors comprehension in PD through a neuroimaging study conducted with experimental tasks involving MNP and MP.

We also observed that the PD group was slower than the HC group to understand all types of utterances (literal utterances, MP and MNP) in the metaphor comprehension task. This cognitive delay seems to be associated with the executive impairments observed in PD. Indeed, significant correlations were observed between the reaction time of the PD group associated with literal utterances, MP and MNP comprehension, and the composite score reflecting PD participants' executive abilities. As observed in many studies (Goebel et al., 2010; Grossman et al., 2002; Harrington et al., 1991), these findings showed a decrease in the speed of information processing in people with PD that was most likely caused by their executive deficits. However, the nature of the utterance (literal or metaphoric) and the polysemy did not seem to have an influence on the cognitive delay observed in this study.

## **Conclusions**

This study was the first to directly evaluate the effect of polysemy on metaphor comprehension and to demonstrate that MNP and MP are understood differently. The results of this study supported the GSH and CMH suggesting that understanding MNP are more time-consuming and involve more resources than MP in both HC and PD groups. Moreover, it is the first time that polysemy was considered in the assessment of metaphor comprehension in PD. Our findings indicate that polysemy does not influence metaphor comprehension deficits of PD individuals. The executive impairments observed in PD seem to decrease the processing speed of all type of utterances regardless of the polysemy. Moreover, deficits were observed in the comprehension of both types of metaphors in PD individuals and these impairments were not associated with the executive abilities tested in this study. The difficulties for PD individuals to understand MP and MNP seem to be caused by a similar problem. It is possible that these comprehension deficits were

associated with activation impairment rather than by inhibition or mental flexibility deficits. Indeed, people with PD might not adequately activate all the features related to the different concepts of the base and the target in a metaphor, leading to a lack of alignment between these concepts. However, further investigations are needed to confirm this hypothesis.

#### Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.



## References

- Arzouan, Y., Goldstein, A., & Faust, M. (2007). Dynamics of hemispheric activity during metaphor comprehension: Electrophysiological measures. *NeuroImage*, *36*(1), 222-231.
- Baayen, R. H., Davidson, D. J., & Bates, D. M. (2008). Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items. *Journal of Memory and Language*, *59*, 390-412.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories –IA and –II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, *67*, 588–597. doi:10.1207/s15327752jpa6703\_13
- Berg, E., Bjornram, C., Hartelius, L., Laakso, K. & Johnels, B. (2003). High-level language difficulties in Parkinson's disease. *Clinical Linguistics and Phonetics*, *17*, 63-80. doi:10.1080/0269920021000055540
- Blank, G.D. (1988). Metaphors in the lexicon. *Metaphor and Symbol*, *3*, 21-36. doi:10.1207/s15327868ms0301\_2
- Blasko, G.D. & Connine, C. (1993). Effects of familiarity and aptness on metaphor processing. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *19*, 295-308. doi:10.1037/0278-7393.19.2.295
- Bohrn, I. C., Altmann, U., & Jacobs, A. M. (2012). Looking at the brains behind figurative language—A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies on metaphor, idiom, and irony processing. *Neuropsychologia*, *50*, 2669-2683.
- Bottini, G., Corcoran, R., Sterzi, R., Paulesu, E., Schenone, P., Scarpa, P. et al. (1994). The role of the right hemisphere in the interpretation of figurative aspects of language. A positron emission tomography activation study. *Brain*, *117*(6), 1241-1253.
- Bowdle, B.F. & Gentner, D. (1999). Metaphor comprehension: From comparison to categorization. *Proceedings of the Twenty-First Annual Conference of the Cognitive Science Society*, 90-95.
- Bowdle, B.F. & Gentner, D. (2005). The career of metaphor. *Psychological Review*, *112*, 193-216. doi:10.1037/0033-295X.112.1.193
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, *318*(1), 121-134. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9
- Calne, D.B., Snow, B.J. & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *32*, S125–S127. doi:10.1002/ana.410320721

Cardillo, E. R., Watson, C. E., Schmidt, G. L., Kranjec, A. & Chatterjee, A. (2012). From novel to familiar: Tuning the brain for metaphors. *NeuroImage*, *59*, 3212-3221. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.079

Chiappe, D. L., & Kennedy, J. M. (2001). Literal bases for metaphor and simile. *Metaphor and Symbol*, *16*(3-4), 249-276. doi:10.1080/10926488.2001.9678897

Clark, H.H. & Lucy, P. (1975). Understanding what is meant from what is said: A study in conversationally conveyed requests. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *14*, 56-72.

Colman, K. & Bastiaanse, R. (2011). Language Processing in Parkinson's Disease Patients Without Dementia, Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease, Dr. Juliana Dushanova (Ed.), ISBN: 978-953-307-791-8, InTech.

Desai, R. H., Binder, J. R., Conant, L. L., Mano, Q. R., & Seidenberg, M. S. (2011). The neural career of sensory-motor metaphors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(9), 2376-2386.

Fahn, S. & Elton, R. Members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn, S.M.C., Calne, D.B. & Lieberman, A. Recent developments in Parkinson's disease (pp. 153–163). Florham Park (NJ): Macmillan Health Care information.

Falkenhainer, B., Forbus, K. D. & Gentner, D. (1989). The structure-mapping engine: Algorithm and examples. *Artificial Intelligence*, *41*, 1–63. doi:10.1016/0004-3702(89)90077-5

Gentner, D. & Grudin, J. (1985). The evolution of mental metaphors in psychology: A 90-year retrospective. *American Psychologist*, *40*, 181–192. doi:10.1037/0003-066X.40.2.181

Gentner, D. & Wolff, P. (1997). Alignment in the processing of metaphor. *Journal of Memory and Language*, *37*, 331–355. doi:10.1006/jmla.1997.2527

Gibbs, R.W. (1984). Literal meaning and psychological theory. *Cognitive Science*, *8*, 275–304. doi:10.1016/S0364-0213(84)80004-X

Gibbs, R.W. & Gerrig, R.J. (1989). How context makes metaphor comprehension seem special. *Metaphor and Symbolic Activity*, *4*(3), 145-158.

Gildea, P. & Glucksberg, S. (1983). On understanding metaphor: The role of context. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *22*(5), 577-590.

Giora, R. (1997). Understanding figurative and literal language: The graded salience hypothesis. *Cognitive Linguistics*, *7*, 183–206.

- Giora, R. (2002). Literal vs. figurative language: Different or equal? *Journal of Pragmatics*, 34, 487–506. doi:10.1016/S0378-2166(01)00045-5
- Giora, R. & Fein, O. (1999). On understanding familiar and less-familiar figurative language. *Journal of Pragmatics*, 31, 1601–1618. doi:10.1016/S0378-2166(99)00006-5
- Glucksberg, S. (1989). Metaphors in conversation: How are they understood? Why are they used? *Metaphor and Symbolic Activity* 4(3), 125-143.
- Goebel, S., Mehdorn, H. M. & Lепlow, B. (2010). Strategy instruction in Parkinson's disease: Influence on cognitive performance. *Neuropsychologia*, 48, 574-580. doi :10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.020
- Grice, H.P. (1975). Logic and conversation. In P. Cole & J. Morgan (Eds.), *Syntax and Semantics 3: Speech Acts* (pp. 41-58). New York: Academic Press.
- Grice, H.P. (1989). *Studies in the way of words*. Cambridge: Harvard University Press.
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Lee, C., Alsop, D., Detre, J. et al. (2003). Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease: an fMRI study. *Neurology*, 60(5), 775-781.
- Grossman, M., Zurif, E., Lee, C., Prather, P., Kalmanson, J., Stern, M. B. & Hurtig, H. I. (2002). Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 16, 174-181. doi:10.1037/0894-4105.16.2.174
- Harrington, D. P., Haaland, K., Yeo, R. & Marder, E. (1991). Procedural memory in Parkinson's disease: Impaired motor but not visuoperceptual learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 323–339. doi:10.1080/01688639008400978
- Hoehn, M.M. & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427–442.
- Joanette, Y., Ska, B., Poissant, A., Belleville, S., Lecours, A.R. & Peretz, I. (1995). Évaluation neuropsychologique dans la démence de type Alzheimer: un compromis optimal. *L'Année Gériatrique*, 3, 69–83.
- Kircher, T. T., Leube, D. T., Erb, M., Grodd, W., & Rapp, A. M. (2007). Neural correlates of metaphor processing in schizophrenia. *NeuroImage*, 34(1), 281-289.
- Klepousniotou, E. & Baum, S. R. (2005). Processing homonymy and polysemy: Effects of sentential context and time-course following unilateral brain damage. *Brain and Language*, 95, 365-382. doi:10.1016/j.bandl.2005.03.001
- Kovecses, Z. (1988). *The language of love*. Lewisburg, PA: Bucknell University.
- Kovecses, Z. (2002). *Metaphor: A practical introduction*. Oxford University Press.

- Lakoff, G. & Johnson, M. (1980). *Metaphors We Live By*. University of Chicago Press, Chicago.
- Lakoff, G. (1993). The contemporary theory of metaphor. *Metaphor and Thought*, 2, 202-251.
- Lewis, F.M., Lapointe, L.L., Murdoch, B.E. & Chenery, H.J. (1998). Language impairment in Parkinson's disease. *Aphasiology*, 12, 193-206. doi:10.1080/02687039808249446
- Mashal, N., Faust, M., Hendler, T., & Jung-Beeman, M. (2009). An fMRI study of processing novel metaphoric sentences. *Laterality*, 14(1), 30-54.
- Marí-Beffa, P., Hayes, A.E., Machado, L. & Hindle, J.V. (2005). Lack of inhibition in Parkinson's disease: evidence from a lexical decision task. *Neuropsychologia*, 43, 638-646. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.07.006
- McKinlay, A., Dalrymple-Alford, J. C., Grace, R. C., & Roger, D. (2009). The effect of attentional set-shifting, working memory, and processing speed on pragmatic language functioning in Parkinson's disease. *European Journal of Cognitive Psychology*, 21, 330-346. doi:10.1080/09541440802281266
- Monetta, L. & Pell, M. (2007). Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language*, 101, 80–89. doi:10.1016/j.bandl.2006.06.007
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L. & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Natsopoulos, D., Katsarou, Z., Alevriadou, A., Grouios, G., Bostantzopoulou, S. & Mentenopoulos, G. (1997). Deductive and inductive reasoning in Parkinson's disease patients and normal controls: Review and experimental evidence. *Cortex*, 33, 463–481. doi : 10.1016/S0010-9452(08)70230-2
- New, B., Pallier, C., Ferrand, L. & Matos, R. (2001) Une base de données lexicales du français contemporain sur internet: LEXIQUE 3.80, *L'Année Psychologique*, 101, 447-462.
- Nunberg, G. (1979). The non-uniqueness of semantic solutions: Polysemy. *Linguistics and Philosophy*, 3, 143-184. doi: 10.1007/BF00126509
- Onishi, K.H. & Murphy, G.L. (1993). Metaphoric reference: When metaphors are not understood as easily as literal expressions. *Memory & Cognition*, 21, 763-772. doi: 10.3758/BF03202744

- Pell, M. D., & Monetta, L. (2008). How Parkinson's Disease Affects Non-verbal Communication and Language Processing. *Language and Linguistics Compass*, 2(5), 739-759. doi: 10.1111/j.1749-818X.2008.00074.x
- Pexman, P.M., Ferretti, T.R. & Katz, A.N. (2000). Discourse factors that influence online reading of metaphor and irony. *Discourse Processes*, 29, 201–222. doi: 10.1207/S15326950dp2903\_2
- Rapp, A. M., Leube, D. T., Erb, M., Grodd, W., & Kircher, T. T. (2007). Laterality in metaphor processing: Lack of evidence from functional magnetic resonance imaging for the right hemisphere theory. *Brain and Language*, 100(2), 142-149.
- Roediger, H.L. (1980). Memory metaphors in cognitive psychology. *Memory & Cognition*, 8, 231–246. doi: 10.3758/BF03197611
- Rossetti, H.C., Lacritz, L.H., Cullum, C.M. & Weiner, M.F. (2011). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, 77, 1272-1275. doi:10.1212/WNL.0b013e318230208a
- Schmidt, G. L. & Seger, C. A. (2009). Neural correlates of metaphor processing: The roles of figurativeness, familiarity and difficulty. *Brain and Cognition*, 71, 375-386. doi: 10.1016/j.bandc.2009.06.001
- Searle, J. (1979). *Expression and meaning*. Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Smith, M. K., Pollio, H. R. & Pitts, M. K. (1981). Metaphor as intellectual history: Conceptual categories underlying figurative usage in American English from 1675–1975. *Linguistics*, 19, 911–935. doi: 10.1515/ling.1981.19.9-10.911
- Stemmer, B., & Cohen, H. (2002). Neuropragmatique et lésions de l'hémisphère droit. In Neuropsychologie et pragmatique (Eds.), *Psychologie de l'Interaction* N° 13-14 (pp. 15-46). L'Harmattan.
- Thibodeau, P.D. & Durgin, F.H. (2011). Metaphor aptness and conventionality: a processing fluency account. *Metaphor and Symbol*, 26, 206-226. doi:10.1080/10926488.2011.583196
- Tremblay, C., Achim, A., Macoir, J. & Monetta L. (2013) The heterogeneity of cognitive symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(11), 1265-1272. doi:10.1136/jnnp-2013-305021
- Tremblay, C., Monchi, O., Hudon, C., Macoir, J. & Monetta L. (2012). Are verbal fluency and non-literal language comprehension deficits related to depressive symptoms in Parkinson's disease? *Parkinson's Disease*, 2012, ID 308501. doi:10.1155/2012/308501

Tremblay, T. Baum, S. & Phillips, N. (2010, May). *Une tâche de compréhension métaphorique pour les potentiels évoqués*. Poster session presented at the Congrès du Centre de recherche sur le langage, l'esprit et le cerveau, Montreal, Canada.

Tulsky, D., Zhu, J. & Ledbetter, M. F. (1997). WAIS-III/WMS-III Technical Manual. Psychological Corporation: San Antonio, TX: Harcourt Brace.

Vachon-Joannette, J., Tremblay, C., Langlois, M., Chantal, S. & Monetta, L. (2013). Les déficits de compréhension du langage non littéral dans la maladie de Parkinson sont-ils liés à un déficit de la théorie de l'esprit? *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 11, 208-214. doi:10.1684/pnv.2013.0402

Wechsler, D. (2009). Wechsler Memory Scale — Fourth Edition (WMS-IV) technical and interpretive manual. San Antonio: Pearson.

Yang, F. G., Fuller, J., Khodaparast, N. & Krawczyk, D. C. (2010). Figurative language processing after traumatic brain injury in adults: a preliminary study. *Neuropsychologia*, 48(7), 1923-1929.

## CHAPITRE 2: ÉTUDE 2

### **The effects of subthalamic deep brain stimulation on metaphor comprehension and language abilities in Parkinson's disease**

Christina Tremblay, MS<sup>1,2</sup>, Joël Macoir, PhD<sup>1,2</sup>, Mélanie Langlois, MD<sup>3</sup>, Léo Cantin, MD<sup>3</sup>,  
Michel Prud'homme, MD PhD<sup>3</sup> & Laura Monetta, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculté de médecine, Département de réadaptation, Québec, Canada

<sup>2</sup> Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, Québec, Canada

<sup>3</sup> Clinique des troubles du mouvement, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec, Canada

Cet article a été publié en 2015 dans la revue *Brain and Language* (vol. 141, p.103-109).

## Résumé

Les effets de la stimulation cérébrale profonde (SCP) du noyau sous-thalamique (NST) sur le langage dans la maladie de Parkinson (MP) sont encore controversés et l'impact de la SCP sur les habiletés langagières de haut-niveau telles que la compréhension des métaphores a été très peu étudié. L'objectif de cette étude était de déterminer les effets des stimulations électriques du NST sur la compréhension des métaphores et sur d'autres habiletés langagières, telles que les capacités lexicales et sémantiques dans la MP. Huit participants atteints de la MP et opérés par SCP dans le NST ont d'abord été évalués avec leur stimulateur fermé. Ensuite, au moins sept semaines plus tard, les mêmes évaluations ont été effectuées avec leur stimulateur ouvert. En plus de la performance motrice (indiquant la sévérité des symptômes moteurs), les performances aux tâches de compréhension de métaphores, de décision lexicale, d'association de mots et de fluence verbale ont été comparées avec et sans stimulations électriques. Les stimulations du NST ont eu un effet bénéfique significatif sur les symptômes moteurs des participants atteints de la MP. Cependant, ces stimulations n'ont eu aucun effet sur la compréhension des métaphores et sur les autres habiletés cognitives évaluées dans cette étude. Ces résultats suggèrent que la SCP du NST peut avoir un impact différent sur les fonctions motrices et langagières.



## **Abstract**

The effects of subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) in Parkinson's disease (PD) on different language abilities are still controversial and its impact on high-level language abilities such as metaphor comprehension has been overlooked. The aim of this study was to determine the effects of STN electrical stimulation on metaphor comprehension and language abilities such as lexical and semantic capacities. Eight PD individuals with bilateral STN-DBS were first evaluated OFF-DBS and, at least seven weeks later, ON-DBS. Performance on metaphor comprehension, lexical decision, word association and verbal fluency tasks were compared ON and OFF-DBS in addition to motor symptoms evaluation. STN stimulation had a significant beneficial effect on motor symptoms in PD. However, this stimulation did not have any effect on metaphor comprehension or any other cognitive ability evaluated in this study. These outcomes suggest that STN stimulation may have dissociable effects on motor and language functions.

**Key words:** Parkinson's disease, deep brain stimulation, language, metaphor comprehension

## Introduction

Parkinson's disease (PD) is traditionally characterized by motor symptoms such as bradykinesia, rigidity, tremors and postural instability. Many PD patients may also present cognitive symptoms including executive dysfunctions (e.g., working memory, mental flexibility and inhibition deficits) (Owen et al., 1992; Verbaan et al., 2007) and language impairments (e.g., verbal fluency and pragmatic deficits) (Murray, 2008; Pell & Monetta, 2008; Monetta et al., 2009; Vachon-Joannette et al., 2013). Pragmatic language such as metaphor comprehension is often impaired in PD, probably because it requires high-level language and cognitive abilities (McKinlay et al., 2009; Monetta & Pell, 2007). Indeed, some studies reported an association between executive deficits and metaphorical sentence comprehension impairment in PD, suggesting that metaphor processing may be dependent on intact executive functions (Pell & Monetta, 2008; Vachon-Joannette et al., 2013; Monetta & Pell, 2007). To understand a metaphor (e.g., *these spies are foxes*), in which the intended meaning does not coincide with the literal meaning of the words, people have to think beyond the literal meaning in order to understand the figurative meaning of the sentence (Bowdle & Gentner, 2005). This process requires, among other things, to recognize the words of the metaphor (lexical access), to activate the corresponding concepts (their literal and/or figurative senses) in semantic memory and then to switch between the different attributes of the concept (mental flexibility) to select the one common to the first and last words (e.g., *spies* and *foxes*) of the metaphor (Bowdle & Gentner, 2005). Language impairments, including metaphor comprehension deficits, may lead to a decrease in communicative abilities, which could affect the quality of life (Miller et al., 2006).

To improve the quality of life of PD patients, treatment such as subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) was implemented (Gronchi-Perrin et al., 2006). The positive effect of bilateral STN-DBS on motor symptoms in PD is well established, but the mechanisms of action of DBS are still unclear (Kleiner-Fisman et al., 2006). Several submechanisms have been suggested to be involved, including alterations in neurotransmitters and hormonal systems, changes in neuronal firing and desynchronisation in abnormal oscillations of subcortical nucleus in addition to more global effects on

neuronal networks (Benabid et al., 2009). STN-DBS possibly shuts down or modifies the abnormal activity in the STN, restoring neuronal networks implicated in motor functions, most likely frontostriatal pathways (Montgomery & Gale, 2008). Alexander et al. (1990) demonstrated that basal ganglia (BG) are connected to different frontal cortex areas through five parallel frontostriatal pathways (i.e., the motor, oculomotor, dorsolateral prefrontal (DLPF), orbitofrontal and anterior cingulate circuits) (Alexander et al., 1990). The motor loop includes different parts of the frontal cortex (motor, premotor and supplementary motor area) and is known to regulate motor functions, while the DLPF loop is implicated in cognitive processes including executive functioning (Zgaljardic et al., 2003).

Even if the beneficial effects of STN-DBS on motor symptoms are well established, their effects on cognition and language are still controversial and the mechanisms of action remain unclear. The STN facilitates the communication between the striatum and the globus pallidus internus (GPi) by the intermediary of the globus pallidus externus (GPe) (Parent & Hazrati, 1995) and may influence the frontostriatal pathways. Different regions have been identified in the STN, including a dorsolateral sensorimotor and a ventromedial associative regions, (Parent & Hazrati, 1995), suggesting that STN contributions may be related to motor control and to cognitive functions, including language abilities (Whelan et al., 2004). Moreover, ablative lesions of bilateral or left STN have been shown to deteriorate specific executive abilities (McCarter et al., 2000). Thus, STN-DBS may also influence language abilities, and particularly metaphor comprehension most likely dependent on intact executive functions, via the frontostriatal pathways (Alexander et al., 1990). Indeed, some studies suggested the implication of a frontostriatal neuronal network, most likely the DLPF circuit, in executive and pragmatic abilities, including metaphor comprehension (Pell & Monetta, 2008; Thoma & Daum, 2006).

Some studies have reported a decrease in executive functions and memory after STN-DBS (Fasano et al., 2010; Klempířová et al., 2007; Saint-Cyr et al., 2000; Smeding et al., 2011) while others have observed an improvement in executive abilities (Daniele et al., 2003; Schoenberg et al., 2008; Temel et al., 2006). Despite these divergent results, a meta-analysis completed by Parsons et al. (2006) demonstrated a significant deterioration in executive functions and memory following STN-DBS. In studies exploring the effects of

STN-DBS on language, verbal fluency was certainly the most investigated ability. Most of these studies reported a deterioration in verbal fluency after surgery (Schoenberg et al., 2008; Wojtecki et al., 2006). This deterioration was observed a few months after surgery, suggesting that this effect could be caused by the implantation of electrodes (Morrison et al., 2004). There are still few studies about the effects of bilateral STN stimulation on other language abilities and their results often seem contradictory: while a decline in syntactic, semantic, morphological and grammatical abilities was observed in some studies (Schulz et al., 2012; Phillips et al., 2012; Castner et al., 2008), others have demonstrated an improvement in syntactic and semantic abilities (Silveri et al., 2012; Zanini et al., 2003). More specifically, Whelan et al. (2003) did not note any significant difference at 3 months post-surgery in metaphor comprehension in PD patients with bilateral STN-DBS. In a following study, Whelan et al. (2005) reported an improvement in PD patients at 3 and 12 months post-surgery in high-level language abilities, including metaphor comprehension. It is still unclear if STN-DBS has an effect on this language ability. In most of DBS studies, measures of language abilities were performed before and after electrode implantation. Therefore, these measures simultaneously evaluated the effects of surgery and those of electrical stimulation. No study has investigated only the effects of electrical stimulation of the STN on pragmatic language such as metaphor comprehension. Moreover, the effects of this stimulation on other language capacities such as lexical and semantic abilities are still controversial.

Since the effects of STN-DBS on language are unclear and a majority of studies suggest a worsening in these functions after DBS, PD patients with important language impairments tend to be excluded as candidates for STN-DBS surgery (Mattis et al., 2013). Therefore, it is very important to better know the effects of STN-DBS on language abilities to ensure an optimal selection of the candidates. Metaphoric language is used every day and is an important means of communication that can assist in a better understanding and explanation of abstract ideas (Cardillo et al., 2012; Kovecses, 1988). Therefore, the impact of STN-DBS on this language ability is important to determine.

In the present study, the effects of STN-DBS on metaphor comprehension and other language capacities (verbal fluency, lexical and semantic capacities) were investigated ON

and OFF-DBS. A majority of studies have shown a decline in executive functions associated with STN-DBS. A deterioration in metaphor comprehension and the other language abilities tested were thus expected when comparing participants on and off STN-DBS, since these abilities require several cognitive functions, including executive functions.

## **Methods**

### Participants

Eight native French speakers diagnosed with idiopathic PD (mean  $\pm$  SD; age:  $67 \pm 7$  years; education:  $13 \pm 5$  years; 5 women and 3 men) participated in this study. The diagnosis of idiopathic PD was made by a movement disorder neurologist on the basis of accepted motor criteria (Calne et al., 1992). All participants were right-handed and underwent a bilateral implantation of electrodes in the STN at the Centre Hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) at least two years prior to their participation in this study. They were recruited in Quebec City between 2011 and 2013. They had stabilised medication and stimulator parameters at the time of assessment. Motor disability was evaluated with the Hoehn and Yahr (H&Y) staging criteria and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (UPDRS-III) ON and OFF-DBS (Fahn & Elton, 1987). One patient had tremor dominant motor symptoms, four patients had dominant rigidity and the remaining had mixed symptoms. In addition to their dopaminergic medication (L-Dopa medication (mean  $\pm$  SD) =  $563 \pm 396$  mg/day), three patients (N° 1, 7 and 8) took medication for depressive symptoms: citalopram (n=1) and venlafaxine (n=2). Twenty healthy elderly without neurological impairment (mean  $\pm$  SD age:  $67 \pm 5$  years; education:  $14 \pm 3$  years; 8 women and 12 men), right-handed native French speakers, were recruited to be controls. No participant in the control group took drugs for depression. The Beck Depression Inventory version IA (BDI-IA) was used to assess depressive symptom severity (Beck et al., 1996). Since these symptoms may have an impact on cognition (Tremblay et al., 2012; Tremblay et al., 2013), we ensured that the control group was similar to the PD group relative to depressive symptom severity.

Participants had normal or corrected-to-normal vision as determined by self-report. Participants with a history of alcohol abuse or neurological disease other than idiopathic PD (including dementia or young-onset PD) were systematically excluded. All individuals were screened for general cognitive functioning using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005). None of them met the criteria for dementia, according to the cut-off score proposed by Rossetti et al. (2011).

## Material and methods

### *Metaphor comprehension task*

Metaphor comprehension was assessed with a task adapted from a previous study (Tremblay et al., 2014). Participants were requested to silently read short utterances presented one by one on a computer screen and to decide whether each of them made sense (e.g., *these spies are foxes*) or not (e.g., *these shells are foxes*) by pressing a response button. There were 192 French utterances in total. Half of them made sense (48 metaphors and 48 literal utterances) and 96 did not (abnormal utterances). The abnormal utterances were used to have an equal number of utterances that made sense and did not make sense, but they were not analyzed. All utterances were of the form “these X are Y” where Y was the word being used metaphorically. Each metaphor (e.g., *these participants are sheep*) was matched to a literal utterance (e.g., *these ruminants are sheep*) and to two abnormal utterances (e.g., *these beans are sheep* and *these accordions are sheep*) with the same base word (last word of the utterance). All utterances were separated in two equivalent lists (2 x 96 utterances). Utterances in both lists were also controlled for syllable (list 1 =  $7.5 \pm 1.1$ ; list 2 =  $7.9 \pm 1.0$ ) and letter (list 1 =  $26.2 \pm 3.1$ ; list 2 =  $26.2 \pm 2.8$ ) length. The base words frequency (used in metaphors, literal and abnormal utterances) was also comparable in the two lists (list 1 =  $7.3 \pm 12.0$ ; list 2 =  $7.6 \pm 13.0$ ). Utterances were presented in a randomized order in each list.

Since motor slowing is often present in PD patients and can influence the reaction time on the metaphor comprehension task, a finger-tapping test was completed by all participants to measure their motor speed. In this test, the participants had to press on a button response as fast as they could with the same finger each time they saw a line of X's

appearing in the middle of a computer screen. The same stimulus appeared 20 times on the screen and the reaction time was recorded for each of them with E-Prime software. This finger-tapping test was used to control for the effects of the motor speed on the reaction time obtained in the metaphor comprehension task.

#### *Assessment of language and mental flexibility*

All participants were also assessed with four experimental tasks designed to explore mental flexibility and language functions that may influence metaphor comprehension: a) a semantic verbal fluency task in which participants had to name as many items of clothing as possible in 90 seconds, b) an alternating verbal fluency task in which participants had to name as many musical instruments and fruits as possible in 90 seconds, alternating between these two categories, c) a lexical decision test in which different words (verbs and nouns) and pseudowords (pseudo-verbs and pseudo-nouns) were presented one by one on a computer screen and participants had to indicate whether the presented stimulus was a word or not by pressing a response button and d) a word association test in which participants had to press a button to indicate if two words (two nouns or two verbs) were semantically related (e.g., to nail and to build) or not (e.g., to shave and to jump). For the semantic and alternating verbal fluency tasks, the outcome variable was the total number of accepted words produced in 90 seconds. For the lexical decision and word association tests, the number of correct answers was recorded and expressed in percentage. Verbs and nouns were analyzed separately in the word association task.

#### Procedure

Informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The research protocol and tests were approved by the ethics committees of the CHUQ and Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec (IUSMQ) and were administered according to these committees' guidelines. All participants were right-handed and underwent a bilateral implantation of electrodes in the STN at the CHUQ between two and five years prior to their participation in this study. In this case-control study, PD patients with STN-DBS were evaluated one hour after switching off their stimulator (OFF-DBS) and, a second time, at least seven weeks later, with their stimulator on (ON-DBS) to

minimize learning effects. All participants with PD were evaluated without any changes in their medication and at the same time of the day that they were previously evaluated. The metaphor comprehension task was completed before the other experimental tasks at each session for PD and HC participants. The order of the two lists in the metaphor comprehension task was counterbalanced so that half participants in the PD group received the list 1 ON-DBS and the list 2 OFF-DBS, and vice versa for the other half. All participants of the HC group were evaluated individually in a quiet room for approximately one and a half hours and all the tests were conducted on the same day. Half of the HC participants completed list 1 (96 utterances) while the other half of the group received list 2. In this task, reaction time and number of errors were recorded directly by E-prime software. Only the reaction times associated with correct answers were analyzed. The mean time taken to press one of the response buttons (measured with the finger-tapping test) was added as covariate in the analysis.

#### Statistical analysis

First, taking into account the normality of the data distribution and the equality of variances, the analyses were conducted using a multivariate general linear model to compare the demographic and neuropsychological features (age, education, depressive symptoms severity (BDI-IA) and general cognitive abilities (MoCA)) of the PD patients and healthy control subjects (HC). A chi-square test was also used to compare the proportion of men and women between groups. Then, repeated measures ANOVA was done to compare the MoCA and UPDRS-III scores of the PD group ON and OFF-DBS. Linear mixed effects models, controlling for the crossed random effects of participants, were done to compare the number of words in the verbal fluency tasks, and the scores and reaction time (dependent variables) recorded for different types of stimuli in the metaphor comprehension task, the lexical decision and the word association tests. Group (HC and PD patients ON-DBS and OFF-DBS) was used as fixed factor and participants as random effect. Results were considered significant if  $p < .05$ . In case of missing data in one of the tests, the participant results for this specific test were removed from the analysis. All analyses were done with SPSS 21.0.



## Results

### Participants' characteristics

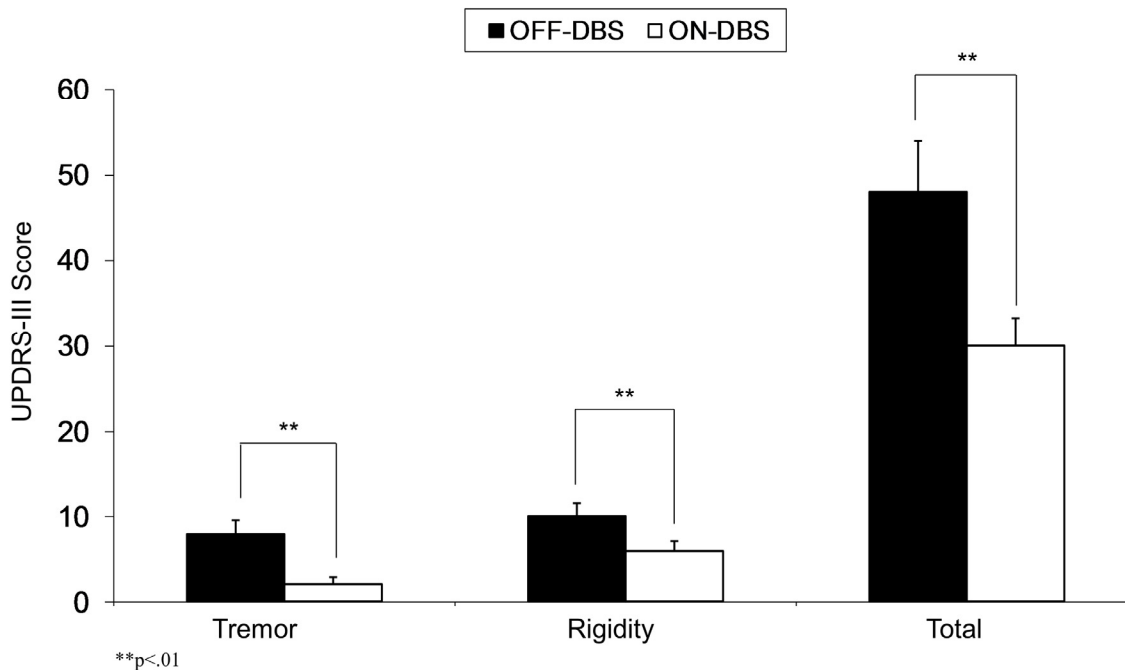
Table 2 presents the socio-demographic characteristics and stimulator settings for each patient in the PD group. The PD and HC groups were comparable in age [ $F(1, 28) = .004, p = .95$ ], education [ $F(1, 28) = 1.27, p = .27$ ], gender [ $\chi^2_1 = 1.69, p = .19$ ], depressive symptoms severity [ $F(1, 28) = .53, p = .47$ ] and general cognitive abilities [ $F(1, 28) = 1.63, p = .21$ ] when evaluated with stimulation and on medication. There was no significant difference relative to general cognitive abilities (MoCA score) ON and OFF-DBS [ $F(1, 7) = .15, p = 0.71$ ]. The first patient (No 1) had a higher L-dopa dose and a lower frequency of stimulation than the other participants because he had more severe gait impairment, such as freezing of gait, after surgery. Since a lower frequency of stimulation (60 Hz) has better results on gait impairment than conventional frequencies (between 130 and 185 Hz) (Moreau et al., 2008), low frequency stimulation was used for this participant. Figure 9 shows that the UPDRS-III tremor, rigidity and total scores obtained by PD participants ON-DBS were significantly lower than the scores obtained OFF-DBS [tremor:  $F(1, 7) = 12.57, p = .009$ ; rigidity:  $F(1, 7) = 28.10, p = .001$ ; total:  $F(1, 7) = 17.99, p = .004$ ], confirming that electrical stimulation had a positive effect on motor symptoms in PD, including tremor and rigidity.

**Table 2. Socio-demographic characteristics and stimulator settings for each participant with Parkinson's disease**

Patients	Disease duration	L-dopa medication	Stade ON-DBS	MoCA ON-DBS	BDI-IA ON-DBS	Stimulator settings		
						Frequency	Pulse width	Amplitude
No	years	mg/day	H&Y	/30	Hz	(L/R) ms	(L/R) V	
1	26	1500	2	25	28	60	60/60	5.5/6.0
2	16	600	2	26	2	145	90/90	3.8/3.8
3	11	500	1	25	5	185	60/60	3.3/3.3
4	19	300	3	26	3	185	90/90	3.5/3.5
5	12	300	3	29	4	185	60/90	3.7/3.7
6	14	500	2	27	21	145	60/60	3.5/3.5
7	19	500	4	25	11	180	60/60	3.0/3.7
8	9	300	1	24	5	180	60/60	3.8/3.8

All evaluations were done on medication.

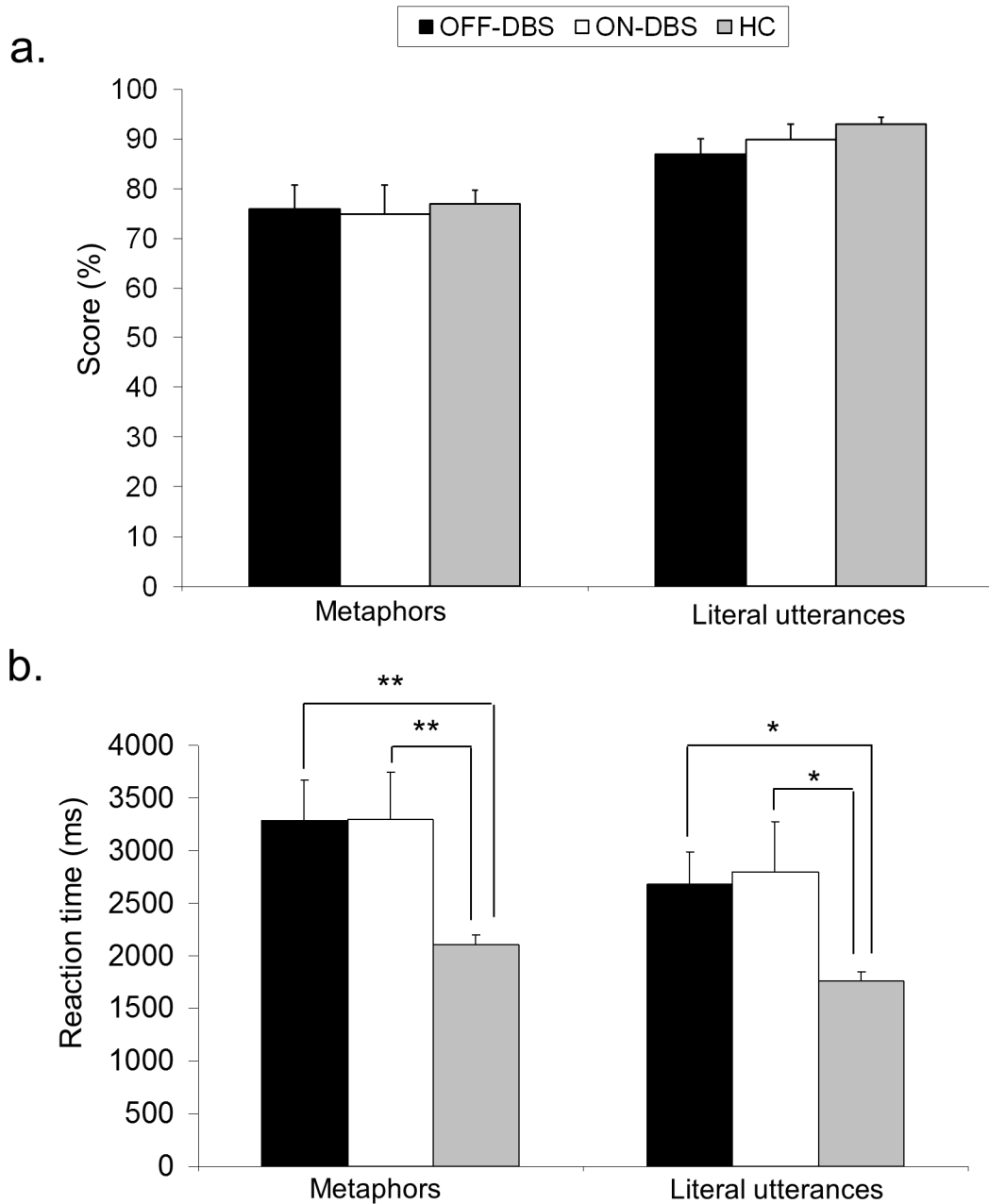
H&Y, Hoehn and Yahr stade; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; BDI-IA, Beck Depression Inventory version IA, L, left; R, right



**Figure 9. Comparison between Parkinson's disease patients motor scores (mean ± SEM) with (ON-DBS) and without electrical stimulation (OFF-DBS)**

## Metaphor comprehension task

Figure 10a presents the accuracy of the HC and PD participants ON and OFF-DBS for metaphor and literal utterances separately. The linear mixed model used, with score as dependant variable, participant as random effect and group (PD patients ON-DBS vs. OFF-DBS vs. HC) as fixed factor, showed no significant main group effect, neither for metaphors [ $F(\text{numerator df:}2, \text{denominator df: } 12.89) = .05, p = .95$ ] nor for literal utterances [ $F(2, 16.85) = 1.95, p = .17$ ], indicating that electrical stimulation did not have an effect on utterance comprehension, whether metaphoric or not. To control for the effects of executive dysfunctions in PD, the same analyses were also done with the semantic and alternating fluency score as covariates in the linear mixed models, but the results did not change for metaphors [ $F(2, 13.71) = .37, p = .70$ ] and literal utterances [ $F(2, 19.31) = 1.68, p = .21$ ].



\*p<.05;\*\*p<.01: The significant differences disappeared when semantic and alternating fluency were added as covariates.

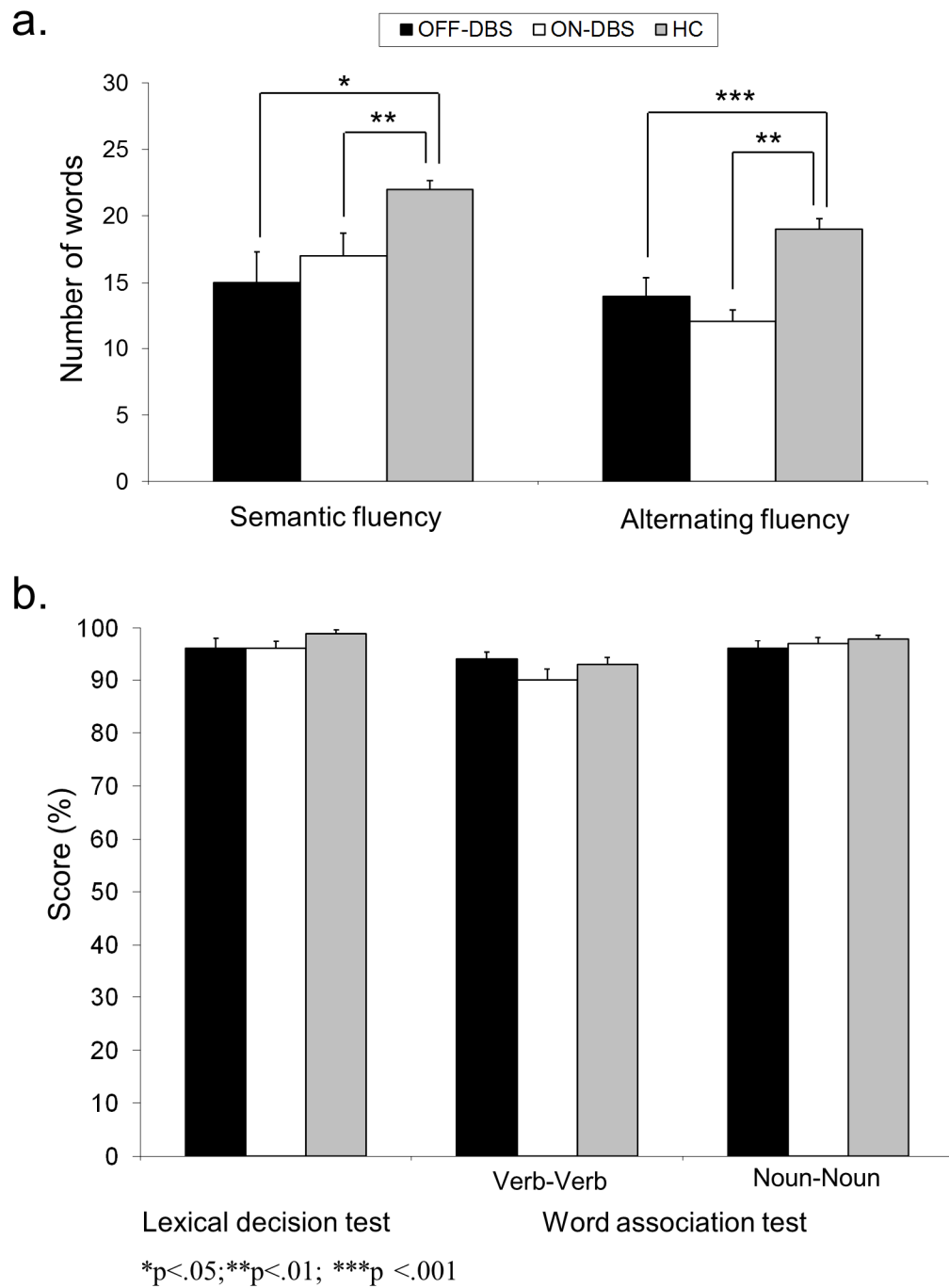
**Figure 10.** Parkinson's disease patients with (ON-DBS) and without electrical stimulation (OFF-DBS), and healthy control (HC) accuracy (a) and reaction time (b) associated with metaphor and literal utterance comprehension (mean ± SEM)

Figure 10b shows the reaction time (RT) for metaphor and literal utterances comprehension for the HC group, and the PD group ON and OFF-DBS. A significant group effect was reported by the linear mixed model (with reaction time as dependant variable, participant as random effect, group as fixed factor and motor RT, measured with the finger-tapping test, as covariate) for metaphors [ $F(2, 19.28) = 5.94, p = .01$ ] and literal utterances [ $F(2, 15.62) = 6.05, p = .01$ ]. Pairwise comparisons with Bonferroni adjustment showed that the PD group ON or OFF-DBS was slower than the HC group to understand metaphor (ON-DBS:  $p = .005$ ; OFF-DBS:  $p = .03$ ) and literal utterances (ON-DBS:  $p = .005$ ; OFF-DBS:  $p = .02$ ). There was no significant difference in PD participants ON or OFF-DBS on reaction time for metaphor and literal utterances. Since the mean time taken to press on the response buttons (measured with the finger-tapping test) was added as covariate in the model, the difference observed between PD and HC participants is unlikely to be related to motor slowing in PD. In addition, to control for the effects of executive dysfunctions in PD, the same analyses were also done with the semantic and alternating fluency score as covariates in the linear mixed models. There were no significant results after adding the verbal fluency scores as covariates in the model for metaphor [ $F(2, 18.70) = 2.23, p = .14$ ] and literal utterances [ $F(2, 18.36) = 1.55, p = .24$ ] RT. These results indicate that the slower processing speed of PD participants compared with HC in metaphor and literal utterance comprehension may be caused by executive deficits and that electrical stimulation did not influence the PD group RT.

#### Mental flexibility and language assessment

Figure 11a presents the comparison between the number of words produced by the PD group ON and OFF-DBS and the HC group in the semantic fluency and alternating fluency tasks, respectively. There was missing data for one participant in the semantic fluency task OFF-DBS, therefore only the results of seven participants were analyzed in this task. There was no other missing data in all the other tasks of this study. The linear mixed model (with number of words as dependant variable, participant as random effects and group as fixed factor) revealed a significant main group effect in the semantic fluency task [ $F(2, 12.16) = 7.21, p = .009$ ] and the alternating fluency task [ $F(2, 9.70) = 9.81, p = .005$ ]. Pairwise comparisons with Bonferroni adjustment showed that participants of the

PD group produced significantly less words ON-DBS (semantic fluency:  $p = .049$ ; alternating fluency:  $p < .001$ ) and OFF-DBS (semantic fluency:  $p = .003$ ; alternating fluency:  $p = .01$ ) compared to HC. However, there was no significant difference in the number of words produced by the PD group ON-DBS and OFF-DBS in the two fluency tasks. These results show that, compared to HC, PD participants had impaired semantic and alternating fluency and, that electrical stimulation did not influence their performance.



**Figure 11.** Comparison between Parkinson's disease patients with (ON-DBS) and without electrical stimulation (OFF-DBS), and healthy control (HC) verbal fluency (a) and lexical and semantic abilities (b) (mean  $\pm$  SEM)

Figure 11b reports the scores obtained by the PD group, ON and OFF-DBS, and the HC group in the lexical decision and the word association tasks with verbs and nouns, separately. The linear mixed models used (with scores as dependant variable, participant as random effects and group as fixed factor) demonstrated no significant main effect of group for lexical decision [ $F(2, 19.17) = 2.03, p = .16$ ] and word association task with verbs [ $F(2, 7.28) = 1.72, p = .25$ ] and nouns [ $F(2, 13.32) = 1.39, p = .28$ ]. PD participants behave at the same level than HC participants and electrical stimulation had no effect on their performance.

## **Discussion**

The aim of this study was to determine the effects of electrical stimulation in patients diagnosed with idiopathic PD and implanted with bilateral STN-DBS on metaphor comprehension. Contrary to our hypothesis and to results from previous studies (Schoenberg et al., 2008; Wojtecki et al., 2006; Phillips et al., 2012), electrical stimulation of the STN did not negatively affect the language abilities evaluated in this study.

Our results first confirmed that electrical stimulation significantly reduces motor symptoms, including tremor and rigidity, in the eight PD patients evaluated. This is consistent with studies demonstrating that bilateral STN-DBS significantly reduces UPDRS motor scores (Kleiner-Fisman et al., 2006; Limousin et al., 1995). Moreover, electrical stimulation of the STN did not affect general cognitive abilities measured with the MoCA test in this study. Supporting this observation, no significant post-operative change in overall cognitive performance was noted in a study including 49 PD patients with STN-DBS (Ardouin et al., 1999).

The PD patients in this study did not have important sentence comprehension deficits regardless of the type of the sentences used (figurative or literal). Moreover, electrical stimulation had no effect on metaphor comprehension accuracy and no significant impairment was observed in metaphor comprehension ON or OFF-DBS when comparing with HC. Similar results were obtained for literal sentence accuracy. This is in accordance with Whelan et al. (2003) reporting no significant effect of bilateral STN-DBS three months after surgery in almost all the language abilities evaluated, including metaphor



comprehension. In the same vein, Auclair-Ouellet et al. (2011) did not observe any significant changes in language 6 and 12 months post-DBS compared to baseline.

Our results also indicate that electrical stimulation of the STN did not have any effects on RT for metaphor or literal comprehension in the PD group (see figure 9b). Nevertheless, a decrease in sentence processing speed was observed for both types of sentences when PD patients were compared ON or OFF-DBS to HC. This possibly reflects a general decrease in processing speed. Indeed, a decrease in the speed of information processing was reported in metaphor comprehension (Tremblay et al., 2014) and other cognitive abilities in PD without DBS (Grossman et al., 2002). Since this decrease in sentence processing speed was no longer significant when the semantic and alternating fluency scores were taken into account, this strongly suggests that the differences in RT were mainly caused by executive deficits in PD.

Moreover, no effect of electrical stimulation on semantic and alternating fluency tasks was showed in the present study even if a deficit was observed in both tasks. This result did not contradict most of the studies reporting a deterioration in verbal fluency after STN-DBS surgery, because these studies measured both the effect of surgery and electrical stimulation (Schoenberg et al., 2008; Wojtecki et al., 2006). When verbal fluency in PD patients was compared ON and OFF-DBS, evaluating only the effect of electrical stimulation, a similar deficit in semantic fluency was observed in both conditions (Morrison et al., 2004). All these findings sustain the hypothesis that the verbal fluency deficit observed after STN-DBS was not caused by electrical stimulation and may have other causes related to the surgery or the evolution of PD (Wojtecki et al., 2006).

Finally, electrical stimulation did not affect any lexical and semantic abilities evaluated in the present study, as shown by the similar scores obtained by the PD group ON and OFF-DBS in the lexical decision and word association tasks (with verbs or nouns). In accordance with this result, studies evaluating lexical functions ON and OFF-DBS did not report any significant effect of electrical stimulation (Phillips et al., 2012; Castner et al., 2007). However, an improvement in lexico-semantic abilities was noted ON-DBS in one study (Silveri et al., 2012). Negative effects of STN stimulation were also reported on

lexico-semantic capacities (Castner et al., 2008). Using a noun/verb production task, Castner et al. (2008) showed that PD patients produced more errors than controls in the noun-noun and verb-verb conditions, in the ON-DBS state only; and proposed that STN stimulation may affect the frontotemporal network implicated in word generation. Stimulation parameters may explain the mixed results relative to the effect of STN-DBS on language abilities. Indeed, the stimulator configuration (right, left or bilateral stimulation) and settings (frequency of stimulation) may influence the effects of electrical stimulation on language and executive functions (Schulz et al., 2012; Wojtecki et al., 2006).

### Limitations

The effect of stimulator configuration (bilateral, right or left) or different stimulator settings (e.g., frequency, pulse width, amplitude) were not verified in this study because all PD participants received bilateral stimulation and their stimulator settings were relatively homogeneous. Moreover, the PD patients in this study did not have important language deficits as seen by their high scores ON and OFF-DBS in the metaphor comprehension, lexical decision and word association tasks. Thus, the results obtained in this study can not be generalized to PD patients with important language deficits. It would be very interesting to investigate the effect of electrical stimulation with more heterogeneous PD patients to generalize the main results of this study to the PD population. Even if the testing order (OFF vs. ON-DBS) was not counterbalanced in this study, we ensured that we had a minimum of seven weeks between the evaluation sessions to minimize learning effects.

Another limitation of this study is that PD patients were not evaluated with an extensive battery of executive tests (evaluating executive abilities possibly associated with metaphor comprehension) because they get tired rapidly when OFF-DBS. Since metaphor comprehension impairments have been associated with executive deficits (Pell & Monetta, 2008; Vachon-Joannette et al., 2013; Monetta & Pell, 2007), it is thus difficult to determine if the absence of the effect of STN stimulation on metaphor comprehension was due to the STN-DBS not directly influencing high-level language abilities or because it did not have an effect on executive abilities associated with metaphor comprehension in PD.

## **Conclusions**

This study was the first to directly evaluate the effect of STN electrical stimulation (on vs. off stimulation) on metaphor comprehension in PD. Electrical stimulation of the STN did not have any effects on metaphor comprehension or any other cognitive abilities evaluated in this study, including executive, lexical and semantic functions. The fact that STN stimulation improved motor functions, but did not have any effects on the cognitive abilities tested in this study, regardless of whether they were impaired or not, suggests that STN stimulation may have dissociable effects on motor and cognitive functions. STN stimulation may modulate frontostriatal motor circuits without, necessarily, influencing associative (cognitive) circuits implicated in language (Alexander et al., 1990; Schoenberg et al., 2008).

## **Acknowledgements**

This work was supported by Parkinson Society Canada [FO096268] to LM.

Competing interests: None.

## References

- Alexander, G.E., Crutcher, M.D. & DeLong, M.R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Prog. Brain Res*, 85, 119–146.
- Ardouin, C., Pillon, B., Peiffer, E., Bejjani, P., Limousin, P., Damier, P., Arnulf, I., Benabid, A.L., Agid, Y., & Pollak, P. (1999). Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Annals of Neurology*, 46, 217-223.
- Auclair-Ouellet, N., Chantal, S., Cantin, L., Prud'homme, M., Langlois, M. & Macoir, J. (2011). Transient executive dysfunction following STN-DBS in Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 38, 360-363.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories –IA and –II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67, 588–597.
- Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., & Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 8, 67-81.
- Bowdle, B.F. & Gentner, D. (2005). The career of metaphor. *Psychological Review*, 112, 193-216.
- Calne, D.B., Snow, B.J., & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 32, S125–S127.
- Cardillo, E. R., Watson, C. E., Schmidt, G. L., Kranjec, A. & Chatterjee, A. (2012). From novel to familiar: Tuning the brain for metaphors. *NeuroImage*, 59, 3212-3221. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.079
- Castner, J.E., Copland, D.A., Silburn, P.A., Coyne, T.J., Sinclair, F., & Chenery, H.J. (2007). Lexical-semantic inhibitory mechanisms in Parkinson's disease as a function of subthalamic stimulation. *Neuropsychologia*, 45, 3167-3177.
- Castner, J.E., Chenery, H.J., Silburn, P.A., Coyne, T.J., Sinclair, F., Smith, E.R., & Copland, D.A. (2008). Effects of subthalamic deep brain stimulation on noun/verb generation and selection from competing alternatives in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 700-705.
- Daniele, A., Albanese, A., Contarino, M., Zinzi, P., Barbier, A., Gasparini, F., ... Scerrati, M. (2003). Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 175–182. doi:10.1136/jnnp.74.2.175

- Fahn, S., & Elton, R. (1987). Members of the UPDRS Development Committee. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. In: Fahn, S.M.C., Calne, D.B. & Lieberman, A. Recent developments in Parkinson's disease (pp. 153–163). Florham Park (NJ): Macmillan Health Care information.
- Fasano, A., Romito, L. M., Daniele, A., Piano, C., Zinno, M., Bentivoglio, A. R., & Albanese, A. (2010). Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*, *133*, 2664–2676. doi:10.1093/brain/awq221
- Gronchi-Perrin, A., Viollier, S., Ghika, J., Combremont, P., Villemure, J.G., Bogousslavsky, J., Burkhard, P.R., & Vingerhoets, F. (2006). Does subthalamic nucleus deep brain stimulation really improve quality of life in Parkinson's disease? *Movement Disorders*, *21*, 1465-1468.
- Grossman, M., Zurif, E., Lee, C., Prather, P., Kalmanson, J., Stern, M.B., & Hurtig, H.I. (2002). Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *16*, 174-181.
- Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D.N., Tamma, F., Lyons, K.E., Pahwa, R., Lang, A.E., & Deuschl, G. (2006). Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders*, *21*, S290-S304.
- Klempířová, O., Jech, R., Uργοšík, D., Klempíř, J., Špačková, N., Roth, J., & Růžička, E. (2007). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Cognitive Functions in Parkinson's Disease. *Prague Medical Report*, *108*, 315–323.
- Kovecses, Z. (1988). *The language of love*. Lewisburg, PA: Bucknell University.
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J.F., Perret, J.E., Benabid, A.L., & Broussolle, El. (1995). Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet*, *345*, 91-95.
- Mattis, P.J., Chaya, B.G., & Kathryn, L.M. (2013). Neuropsychological Considerations for Parkinson's Disease Patients Being Considered for Surgical Intervention with Deep Brain Stimulation. *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia*. Springer New York: 363-383.
- McCarter, R. J., Walton, N. H., Rowan, A. F., Gill, S. S., & Palomo, M. (2000). Cognitive functioning after subthalamic nucleotomy for refractory Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*, 60-66.
- McKinlay, A., Dalrymple-Alford, J.C., Grace, R.C. & Roger, D. (2009). The effect of attentional set-shifting, working memory, and processing speed on pragmatic language functioning in Parkinson's disease. *European Journal of Cognitive Psychology*, *21*, 330-346.

- Miller, N., Noble, E., Jones, D., & Burn, D. (2006). Life with communication changes in Parkinson's disease. *Age Ageing, 35*, 235-239.
- Monetta, L. & Pell, M. (2007). Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language, 101*, 80–89.
- Monetta, L., Grindod, C., & Pell, M.D. (2009). Irony comprehension and theory of mind deficits in patients with Parkinson's disease. *Cortex Special Issue in Parkinson and Language, 45*, 972–981.
- Montgomery, E.B., & Gale, J.T. (2008). Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 32*, 388-407.
- Moreau, C., Defebvre L., Destee, A., Bleuse, S., Clement, F., Blatt, J.L., Krystkowiak, P., & Devos, D. (2008). STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology, 71*, 80-84.
- Morrison, C.E., Borod, J.C., Perrine, K., Beric, A., Brin, M.F., Rezai, A., Kelly, P., Sterio, D., Germano, I., Weisz, D., & Olanow, C.W. (2004). Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Archive of Clinical Neuropsychology, 19*, 165–181.
- Murray, L.L. (2008). Language and Parkinson's Disease. *Annual Review of Applied Linguistics, 28*, 113-127.
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society, 53*, 695–699.
- Owen, A.M., James, M., Leigh, P.N., Summers, B.A., Marsden, C.D., Quinn, N.P., Lange, K.W. & Robbins, T.W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain, 115*, 1727–1751.
- Parent, A., & Hazrati, L. N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews, 20*, 128-154.
- Parsons, T. D., Rogers, S. A., Braaten, A. J., Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology, 5*, 578–588. doi:10.1016/S1474-4422(06)70475-6
- Pell, M.D. & Monetta, L. (2008). How Parkinson's Disease Affects Non-verbal Communication and Language Processing. *Language and Linguistics Compass, 2*, 739-759.

- Phillips, L., Litcofsky, K.A., Pelster, M., Gelfand, M., Ullman, M.T., & Charles, P.D. (2012). Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Impacts Language in Early Parkinson's Disease. *PloS one*, *7*, e42829.
- Rossetti, H.C., Lacritz, L.H., Cullum, C.M., & Weiner, M.F. (2011). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, *77*, 1272-1275.
- Saint-Cyr, J. A., Trépanier, L. L., Kumar, R., Lozano, A. M., & Lang, A. (2000). Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*, *123*, 2091–2108.
- Schoenberg, M.R., Mash, K.M., Bharucha, K.J., Francel, P.C. & Scott, J.G. (2008). Deep brain stimulation parameters associated with neuropsychological changes in subthalamic nucleus stimulation for refractory Parkinson's disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *86*, 337-344.
- Schulz, G.M., Hosey, L.A., Bradberry, T.J., Stager, S.V., Lee, L.C., Pawha, R., Lyons, K.E., Metman, L.V., & Braun, A.R. (2012). Selective Left, Right and Bilateral Stimulation of Subthalamic Nuclei in Parkinson's Disease: Differential Effects on Motor, Speech and Language Function. *Journal of Parkinson's Disease*, *2*, 29-40.
- Silveri, M.C., Ciccarelli, N., Baldonero, E., Piano, C., Zinno, M., Soleti, F., Bentivoglio, A.R., Albanese, A., & Daniele, A. (2012). Effects of stimulation of the subthalamic nucleus on naming and reading nouns and verbs in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *50*, 1980-1989.
- Smeding, H., Speelman, J. D., Huizenga, H. M., Schuurman, P. R., & Schmand, B. (2011). Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *82*, 754–760. doi:10.1136/jnnp.2007.140012
- Temel, Y., Kessels, A., Tan, S., Topdag, A., Boon, P., & Visser-Vandewalle, V. (2006). Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, *12*, 265–272. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.01.004
- Thoma, P. & Daum, I. (2006). Neurocognitive mechanisms of figurative language processing—evidence from clinical dysfunctions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*, 1182-1205.
- Tremblay, C., Monchi, O., Hudon, C., Macoir, J., & Monetta, L. (2012). Are verbal fluency and non-literal language comprehension deficits related to depressive symptoms in Parkinson's disease? *Parkinson's Disease*, *2012*, ID 308501. doi:10.1155/2012/308501
- Tremblay, C., Achim, A., Macoir, J., Monetta, L. (2013). The heterogeneity of cognitive

symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84, 1265-1272.

Tremblay, C., Macoir, J., Langlois, M., & Monetta, L. (2014). The role of polysemy on metaphor comprehension processing: the example of Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 30, 1-13. doi: 10.1016/j.jneuroling.2014.02.002

Vachon-Joannette, J., Tremblay, C., Langlois, M., Chantal, S. & Monetta, L. (2013). Les déficits de compréhension du langage non littéral dans la maladie de Parkinson sont-ils liés à un déficit de la théorie de l'esprit? *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 11, 208-214.

Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S.M., Stiggelbout, A.M., Middelkoop, H.A., & van Hilten, J.J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78, 1182–1187.

Whelan, B.M., Murdoch, B.E., Theodoros, D.G., Hall, B., & Silburn, P. (2003). Defining a role for the subthalamic nucleus within operative theoretical models of subcortical participation in language. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 1543-1550.

Whelan, B. M., Murdoch, B. E., Theodoros, D., Silburn, P., & Hall, B. (2004). Re-appraising contemporary theories of subcortical participation in language: Proposing an interhemispheric regulatory function for the subthalamic nucleus (STN) in the mediation of high-level linguistic processes. *Neurocase*, 10, 345-352.

Whelan, B.M., Murdoch, B.E., Theodoros, D.G., Silburn, P., & Hall, B. (2005). Beyond verbal fluency: investigating the long-term effects of bilateral subthalamic STN deep brain stimulation DBS on language function in two cases. *Neurocase*, 11, 93–102.

Wojtecki, L., Timmermann, L., Jorgens, S., Sudmeyer, M., Maarouf, M., Treuer, H., Gross, J., Lehrke, R., Koulousakis, A., Voges, J., Sturm, V. & Schnitzler, A. (2006). Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Archives of Neurology*, 63, 1273–1276.

Zanini, S., Melatini, A., Capus, L., Gioulis, M., Vassallo, A., & Bava, A. (2003). Language recovery following subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *NeuroReport*, 14, 511–516.

Zgaljardic, D.J., Borod, J.C., Foldi, N.S. & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: Relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16, 193–210.



## CHAPITRE 3: ÉTUDE 3

### **Intermittent theta burst stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex to promote metaphor comprehension in Parkinson's disease**

Christina Tremblay, MSc,<sup>1,2</sup> Laura Monetta, PhD,<sup>1,2</sup> Mélanie Langlois, MD,<sup>3</sup>  
Cyril Schneider, PhD,<sup>1,4,\*</sup>

<sup>1</sup> Département de réadaptation, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Canada

<sup>2</sup> Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec, Canada

<sup>3</sup> Clinique des troubles du mouvement, Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec, Canada

<sup>4</sup> Neuroscience Division (CHUL), Centre de recherche du CHU de Québec, Québec, Canada

Cet article est soumis dans la revue *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*.

## Résumé

*Contexte.* La maladie de Parkinson (MP) est souvent associée à des difficultés à comprendre les métaphores. Ce déficit semble être relié à une hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) droit. La stimulation « theta-burst » (TBS) est une technique de stimulation cérébrale non-invasive utilisée en recherche pour influencer la plasticité cérébrale et pourrait aider à améliorer les habiletés langagières dans différentes pathologies. Les TBS intermittentes (iTBS) ont déjà été utilisées dans la MP pour augmenter l'excitabilité du cortex moteur primaire (M1). *Objectif.* Cette étude de cas unique en double aveugle avait pour but de vérifier si les iTBS du CPFDL droit permettent d'améliorer la compréhension des métaphores dans la MP. *Méthode.* Le participant, diagnostiqué il y a 9 ans avec la MP et sous médication dopaminergique, a été soumis à 10 sessions de stimulation placebo, une période de repos (« wash-out ») et 10 sessions de iTBS. Les résultats obtenus post-placebo, post-iTBS et lors de 3 suivis (à 8, 14 et 20 semaines post-iTBS) à une tâche de compréhension de métaphores (mesures cliniques) en plus des mesures de l'excitabilité de M1 (protocoles de Stimulation Magnétique Transcrânienne) ont été comparés avec des mesures de ligne de base. *Résultats.* Le score associé à la compréhension des métaphores s'est amélioré à la suite du protocole de iTBS et a atteint un maximum 8 semaines après l'arrêt du protocole. Cette amélioration était significativement corrélée avec l'excitabilité de M1 dans l'hémisphère droit ainsi qu'avec une diminution de la latence de l'inhibition transcallosale de l'hémisphère gauche vers l'hémisphère droit. La stimulation placebo n'a eu aucun effet significatif. *Conclusions.* L'administration de iTBS sur le CPFDL a amélioré la compréhension des métaphores chez un participant atteint de la MP, possiblement par une influence à long terme sur la plasticité synaptique, incluant une amélioration du dialogue inter-hémisphérique. Plus d'études sont nécessaires avec davantage de participants atteints de la MP pour confirmer ces résultats.

## **Abstract**

*Background.* Parkinson's disease (PD) is often associated with metaphor comprehension deficit. This deficit may be related to hypoactivation of the right dorsolateral prefrontal cortex (rDLPFC). The theta-burst stimulation (TBS) is a noninvasive brain stimulation technique used in research to influence cerebral plasticity and may help promote language abilities in different pathologies. The intermittent TBS (iTBS) has already been used in PD to increase the excitability of the primary motor cortex (M1). *Objective.* This double-blind case study aimed to explore whether iTBS of rDLPFC could mediate metaphor comprehension improvement in PD. *Methods.* The participant with PD diagnosed 9 years ago and under chronic levodopa medication underwent ten sessions of sham-stimulation, a washout period, then ten sessions of iTBS. Scores of metaphor comprehension (clinical testing) and M1 excitability (transcranial magnetic stimulation paradigms) were contrasted between baseline, post-sham, post-iTBS and three follow-ups (8, 14 and 20 weeks post-iTBS). *Results.* After iTBS, metaphor comprehension was increased and became maximal 8 weeks later. The magnitude of changes was correlated with the increase of right M1 excitability and the decrease of latency for transcallosal inhibition from the left to the right hemisphere. Sham yielded no effect. *Conclusions.* iTBS administration over rDLPFC improved metaphor comprehension in the patient with PD likely by a long-term influence on brain synaptic plasticity, including improvement of interhemispheric dialogue. More studies are warranted to confirm these findings in larger samples of participants with PD.

**Key words:** Parkinson's disease, transcranial magnetic stimulation, primary motor cortex, prefrontal dorsolateral cortex, metaphor comprehension

## Introduction

Idiopathic Parkinson's disease (PD) is traditionally characterized by a reduction of dopaminergic neurons in the substantia nigra that project on basal ganglia [1]. The impaired activation of the latter in PD is associated with a disruption of frontostriatal circuits, including the motor and dorsolateral prefrontal (DLPF) networks [2]. Therefore, premotor and primary motor cortex (M1) areas and DLPF circuits seem respectively implicated in motor and cognitive deficits (e.g., executive dysfunctions) in PD [3]. Some studies reported an association between the executive deficits and the impairment of metaphor comprehension observed in PD, thus suggesting that metaphor processing may depend on intact executive functions [4–6] and may as well involve DLPF networks [4,7], including the DLPF cortex (DLPFC) [8]. The reduction of DLPFC activation in PD revealed by functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies [9,10], thus supports that the deficit of metaphor comprehension in PD could be related to DLPFC hypoactivation.

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), a noninvasive and painless technique, can increase or decrease brain activity depending on the frequency used [11]. Applied over DLPFC or M1, rTMS can trigger the release of dopamine within the striatum likely by an influence on the frontostriatal circuits activity [12,13]. In PD, high-frequency rTMS seems to reduce motor symptoms when applied over M1 [14] and improved executive function such as working memory, inhibition and mental flexibility when applied over DLPFC [15,16]. In the study of Srovnalova et al. (2012), only rTMS over the right DLPFC (rDLPFC), not the left, has improved planning in PD, likely because rDLPFC is more involved in processes with high-level cognitive load [17]. In line, neuroimaging and PET studies showed that the comprehension of novel metaphor (a high-level cognitive ability) specifically activated the rDLPFC [18,19]. However, the effects of rTMS on language were never reported in PD whereas studies in other populations (e.g., people with aphasia, Alzheimer's disease and elderly) have highlighted improvements in different language tasks such as words association [20] and picture naming tasks [21,22]. The present case study thus aimed at testing whether rTMS of the rDLPFC could improve metaphor comprehension deficits in PD. To this end, we used a particular rTMS protocol, the intermittent theta-burst stimulation (iTBS) that has longer-lasting effects on brain

activity [23] and that was shown to increase M1 excitability in individuals with PD [24]. We hypothesized that several iTBS sessions over the rDLPFC might improve metaphor comprehension in association with changes of brain excitability as tested by TMS of M1.

## **Methods**

### Case report

A 75-year-old right-handed man, French native speaker with idiopathic PD for 9 years participated in our study under written consent approved by the local ethics committees. He met the inclusion criteria: idiopathic PD diagnosis, metaphor comprehension deficits and stabilized dopaminergic medication. Diagnosis was based upon accepted motor criteria. Table 3 presents the clinical characteristics at baseline: motor symptoms, including rigidity, tremor and postural instability (Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III: UPDRS-III) [25]; motor disability (Hoehn & Yahr stage); general cognitive function (Montreal Cognitive Assessment: MoCA) [26]; depressive symptom severity (Beck Depression Inventory: BDI version IA) [27]; executive function (e.g., working memory, mental flexibility and inhibition, respectively assessed by letter-number sequencing test [28], alternating verbal fluency task (naming, alternatively, as many musical instruments and fruits as possible in 90s), and Stroop Color Word Test (inhibition time) [29]). Exclusion criteria were: neurological disease other than PD; any change in medication 1 month before enrolment and during the protocol; depression and related medication (cut-off BDI score: 13/14) [30]; and dementia (cut-off MoCA score < 16) [31]. Exclusion criteria relative to TMS were respected: metal in eyes, skull or jaw; brain tumor, infection or surgery; seizures/epilepsy history; medication lowering seizure threshold; pacemaker; medication pump or deep brain stimulator; heart disease [32].

**Table 3. Characteristics of the PD case**

---

Age (years)	75
Education (years)	11
Gender	male
Laterality	right-handed
Disease duration (years)	9
Medication (L-Dopa)	750 mg/day
Dominant motor symptom	tremor
UPDRS-III* (total) (max: 156)	18
UPDRS-III* (rigidity) (max: 20)	2
UPDRS-III* (tremor) (max: 28)	5,5
UPDRS-III* (posture stability) (max: 8)	2
Hoehn and Yahr (stage)	2
Montreal Cognitive Assessment** (MoCA) (/30)	26
Alternating fluency (number of words in 90 sec)	15
Letter-number sequencing (span) (max: 8)	5
Stroop (inhibition time (sec))	82
Beck depression inventory*** (BDI-IA) (/63)	7

---

\*Unified Parkinson's Disease Rating Scale part.3

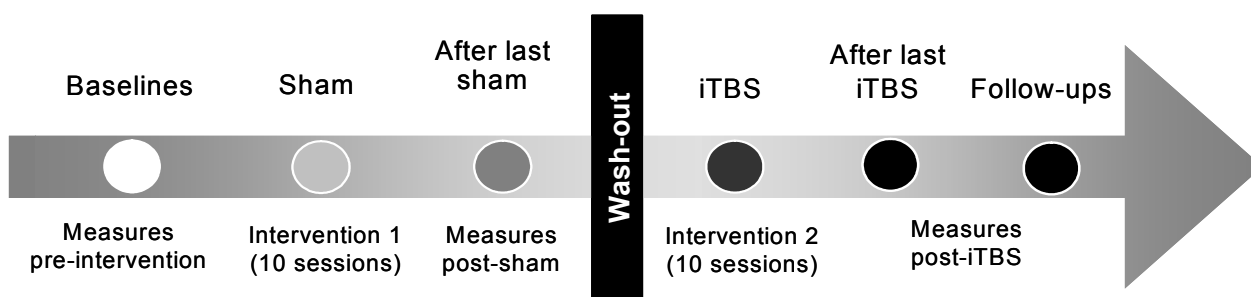
\*\*Cut-off score for dementia (Rossetti et al., 2011): < 16

\*\*\*Cut-off score for depression (Schrage et al., 2007): 13/14

### Experimental design

A double-blind sham-controlled design was adopted so that one experimenter not involved in measures and analyses applied iTBS or sham to the participant who was naïve to what he was receiving. The experimenters testing and analyzing data remained blind to codified data until completion of analyses. A six-phase protocol was conducted over 58 weeks (see Fig. 12): two pre-intervention baselines (twenty weeks apart), ten sessions of sham over rDLPFC (in two weeks), post-sham testing (immediately after last sham

session), wash-out (six-week break), ten sessions of iTBS over rDLPFC (in two weeks), post-iTBS testing (immediately after last iTBS session), three follow-ups (8, 14 and 20 weeks later). Measures at baselines, testing and follow-ups (lasting each 1h30) were collected at the same period of the day, always on medication, and included clinical assessment (UPDRS-III, metaphor comprehension and neuropsychological testing) and TMS of M1. The participant was contacted by phone 2, 10 and 30 days after the protocol to document any adverse effect [32].



**Figure 12. Schematic representation of the experimental design.**

### Clinical testing

Metaphor comprehension was assessed by means of an experimental task published recently [33]. The participant was requested to silently read short utterances presented one by one on a computer screen and to decide which made sense (e.g., these spies are foxes) or not (e.g., these shells are foxes) by pressing a yes/no button (total of 192 French utterances). Half of utterances made sense (48 metaphors, 48 literal utterances), half did not (abnormal utterances). Each metaphor (e.g., these participants are sheep) was matched to a literal utterance (e.g., these ruminants are sheep) and to two abnormal utterances (e.g., these beans are sheep, these accordions are sheep) with the same last word. Presentation was semi-randomized but no more than three consecutive answers could be yes or no and half of metaphors followed a literal utterance and half an abnormal utterance. Errors were directly counted with E-Prime software (E-Prime v2.0, Psychology Software Tools,

Pittsburgh, PA). Scales of UPDRS-III, MoCA, BDI-IA and tests of letter-number sequencing, alternating fluency and Stroop Color Word were also administered.

### TMS testing

TMS of M1 was used to test brain excitability. The participant was seated in a reclining and adjustable chair with leg and arm supports, the forearm resting in pronation and the tested hand firmly strapped at 0° of wrist extension on the arm support to ensure standardized positioning across sessions. Electromyographical (EMG) recordings of FDI were collected in a monopolar configuration with surface Ag–AgCl electrodes (Kendall MediTrace, Concord, ON, Canada) on FDI belly and proximal phalanx of the index finger. A common ground electrode was placed on the elbow olecranon (Biometrics-NexGen amplifiers, Gwent, UK). EMG signals were bandpass-filtered (10-450 Hz), amplified (X1500) before digitization (2 kHz) and stored for offline analysis (PowerLab acquisition system, LabChart, ADInstruments, Colorado Springs, CO, US). During TMS testing, the participant had to activate FDI for superimposing his EMG output (real-time EMG activity low-pass filtered at 2-Hz and displayed as a visual feedback on a screen) on a target line representing 15% of his maximal voluntary contraction (MVC) for corticomotor outcomes and 50% MVC for interhemispheric inhibition. Such FDI preactivation served to stabilize spinal excitability [34] and trials with EMG falling outside the acceptance window (15 or 50% MVC  $\pm$  5%) were rejected online.

*Corticomotor outcomes.* TMS was applied using a figure-of-eight coil (70-mm outer diameter each wing; Magstim Company Limited, Whitland, UK). When applied over FDI M1 area (use of 10-20 electrode system's anatomical landmarks), TMS activates the corticospinal cells and motor-evoked potentials (MEP) can be measured in FDI muscle. TMS coil position was adjusted to determine the 'hotspot', i.e. the site where the largest MEP amplitudes were obtained at the lowest TMS intensity. This hotspot was marked on the scalp with a surgical pen to ensure reliable positioning of the coil. The active motor threshold (AMT) was the TMS intensity that elicited, out of 10 trials, a minimum of 5 MEP with amplitudes  $\geq$  100 $\mu$ V in the FDI preactivated at 15% MVC [35]. Short intracortical inhibition (SICI) and facilitation (SICF) of M1 circuits were tested by double TMS



paradigms (coil connected to two Magstim 2002 stimulators synchronized by a BiStim2 module). SICI informs on inhibitory processes related to GABAA receptors: a subthreshold conditioning TMS (70% AMT) was delivered 2 ms before a test TMS at 120% AMT [36]. SICF reflects the activity of facilitating glutamatergic connections in M1: the subthreshold conditioning TMS (90% AMT) was delivered 1 ms after the test TMS at 100% AMT [36]. For both SICI and SICF, the conditioned MEP amplitudes were expressed in percentages of the mean amplitude of the corresponding test MEP. This provided measures of GABAA inhibition (SICI, conditioned MEP amplitude <100% test MEP) and glutamate facilitation (SICF, conditioned MEP amplitude >100% test MEP) in M1 circuits. For each hemisphere (both FDI tested alternatively), 10-12 test MEPs and 10-12 conditioned MEPs were recorded in SICI paradigm and the same for SICF. The test MEP amplitudes were matched between sides and at the different time points (adjustment of test TMS intensity) to ensure valid comparisons of conditioned MEP amplitudes.

*Interhemispheric inhibition.* The interhemispheric inhibition (IHI) helped assess the reciprocal transcallosal linking between both hemispheres [37]. The participant maintained a 50% MVC of FDI muscle and a TMS (200% AMT) was applied over the FDI M1 area ipsilateral to FDI preactivated. This usually recruits the inhibitory pathways from the ipsilateral M1 thus abruptly stopping the voluntary contraction (inhibition of M1 controlling FDI preactivated). This effect was measured in the preactivated FDI EMG activity as a silence, namely the ipsilateral silent period, reflecting IHI. Both directions were tested alternatively, from right hemisphere to left and vice versa. When the interhemispheric pathways work properly, the occurrence of IHI is high (above 75% of trials), the latency of IHI is short (8-14 ms depending on sex) and its duration not shorter than latency [38]. Ten trials were recorded on each side.

#### Neurostimulation of rDLPFC

The participant relaxed in the reclining chair. Neurostimulation was applied using an air film cooled figure-of-eight coil (7 cm outer diameter, each wing) known to limit the co-activation of surrounding conductive structures [39, 40]. The coil was held tangentially over the rDLPFC. Magnetic stimuli (biphasic waveform, 400- $\mu$ s pulse width, rapid-rate

magnetic stimulator Rapid2 Magstim) were repeated at a theta-burst frequency, i.e. 5-Hz trains of three 50-Hz pulses each [23]. Intermittent theta-burst stimulation (iTBS) of 2s ON 8s OFF (600 pulses) was applied for 200s in line with safety guidelines [32] and intensity was set at 90% AMT. Ten sessions were conducted in two consecutive weeks (five days a week, except weekend) six weeks after the ten sessions of sham stimulation (five days a week, except weekend). Sham had the same parameters, but a very low intensity (10% AMT) that could not cross the skull. Our sham technique had the advantage of producing a clicking noise and skin twitching over the same location, which would be expected if the participant had been in receipt of iTBS, but neural tissues were activated only in iTBS series.

#### Data reduction and statistical analysis

Two primary clinical outcomes were measured pre/post-sham and post-iTBS and at follow-ups: literal utterances and metaphors scores. Motor symptoms, general cognitive functioning, depressive symptoms and executive abilities were monitored by the scores obtained from UPDRS-III, MoCA, BDI-IA, letter-number sequencing, alternating fluency and Stroop Color Word tests. Seven TMS outcomes associated with FDI were measured pre/post-sham, pre/post-iTBS and at follow-ups for each hemisphere: AMT reflected the basic M1 excitability [41]; mean latency of the test MEP (elicited at 120% AMT) reflected conduction time and M1 cells synchronicity [38]; mean peak-to-peak amplitude of the test MEP reflected the volume of M1 cells activated by TMS [42]; mean amplitude of the conditioned MEPs testing SICI and expressed as a percentage of the mean amplitude of the test MEP elicited at 120% AMT; mean amplitude of the conditioned MEPs testing SICF and expressed as a percentage of the mean amplitude of the test MEP elicited at 100% AMT; mean duration of IHI corresponding to the length of the ipsilateral silent period whose onset and end were automatically estimated by an objective graphical method based on statistical analysis of baseline EMG variation [43] and double-checked visually [38]; mean latency of IHI (interhemispheric transfer time) calculated by subtracting the contralateral MEP latency from the onset of the ipsilateral silent period [38].

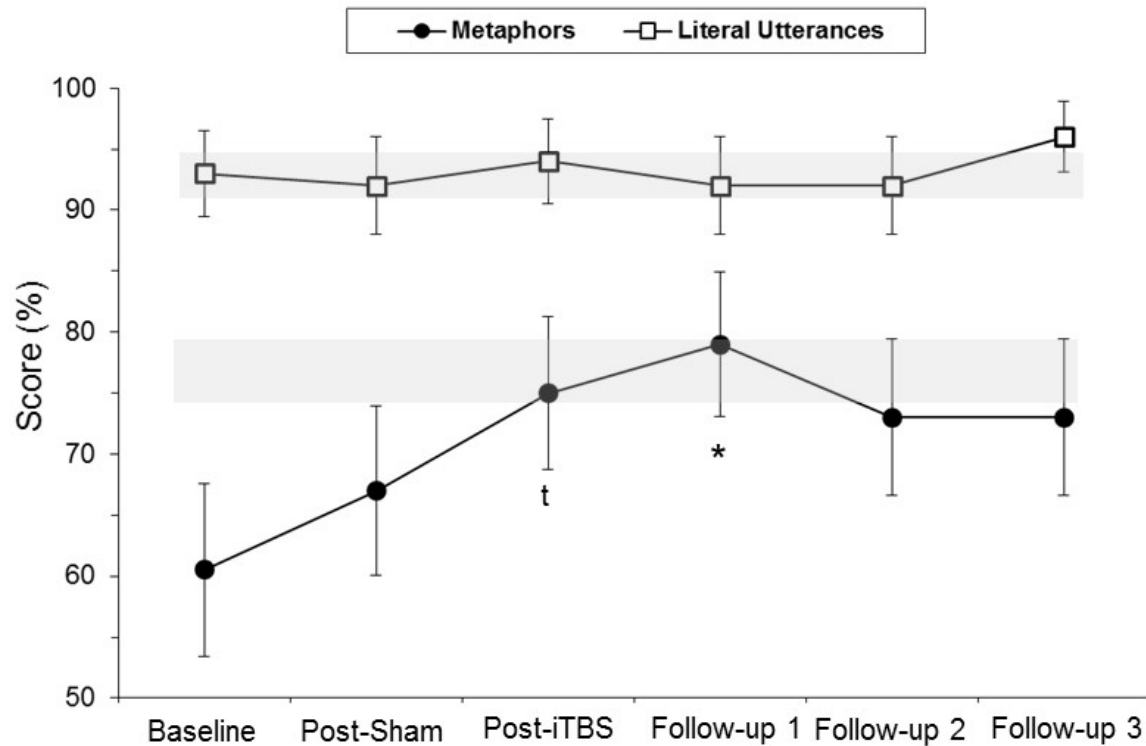
Non-parametric tests for repeated measures (Friedman test and Wilcoxon signed ranks post-hoc tests) were used to compare the scores of metaphor comprehension and literal utterances between the different time points (mean baseline, post-sham, post-iTBS, follow-ups). TMS data were ranked to meet distribution normality and variances equality before applying the analysis of variance [45]. Two-way analysis of variance (ANOVA, Bonferroni adjustments) was used with factors ‘time points’ (baseline vs. post-sham vs. post-iTBS vs. follow-ups 1, 2 and 3) X side (right vs. left hemisphere). Pearson’s correlation matrices were produced to examine the associations between metaphor comprehension, motor symptoms severity (UPDRS-III scores: total, tremor, rigidity and posture stability) and TMS outcomes. The Statistical Software for Social Science version 21 (SPSS 21.0) was used and significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

The participant completed the protocol with no side effect. The scores of depressive symptoms (BDI-IA), cognitive functioning (MoCA) and executive abilities (letter-number sequencing, alternating fluency, and Stroop Color Word tests) remained unchanged.

### Metaphor comprehension

The Friedman test detected a main effect of time points for the metaphor comprehension scores [ $\chi^2_5 = 12.65$ ,  $p = .03$ ] with no difference for literal utterance [ $\chi^2_5 = 2.91$ ,  $p = .71$ , Fig. 13]. Post-hoc tests showed that the metaphors score was significantly increased at the first follow-up (8 weeks after post-iTBS) when compared to baseline [ $Z = -2.51$ ,  $N = 48$ ,  $p = .01$ ]. Increase of metaphor comprehension post-iTBS was close to significance level [ $Z = -1.82$ ,  $N = 48$ ,  $p = .07$ ]. Visual inspection of Fig. 13 shows that after iTBS and at all follow-ups the metaphor comprehension scores were increased to values of healthy elderly tested in a previous study [33].



**Figure 13.** Improvement of metaphor comprehension (black circles) at different time-intervals with no change of literal utterances accuracy (empty squares) (mean  $\pm$  SEM). The grey areas represent the normal scores (mean  $\pm$  SEM) of healthy elderly (Tremblay et al., 2014). t, \*:  $p=0.07$  and  $p=0.01$  respectively for comparison to baseline.

#### Corticomotor outcomes and UPDRS-III scores

Table 4 first denotes that baseline AMT was 8% higher in the right hemisphere than in the left. This imbalance between hemispheres with lower excitability of the right M1 was reduced to 3% after iTBS. AMT in the right hemisphere was the lowest at the first follow-up (decrease corresponding to 13% increase of right M1 excitability) when metaphor comprehension scores were maximal (see Fig. 13).

The two-way ANOVA applied on the amplitudes of the conditioned MEP for SICI detected a time points x side interaction ( $F(11,79) = 8.13, p < .005$ ). A univariate ANOVA with factor time points was thus applied on SICI separately for each M1 (right:  $F(5,34) = 20.07, p < .0005$ ; left:  $F(5,45) = 3.30, p = .01$ ). Pairwise comparisons between time points (Bonferroni adjusted) for the right hemisphere revealed that the conditioned MEP was

increased (i.e. SICI decrease) at the first follow-up compared to baseline ( $p < .0005$ ), post-sham ( $p < .01$ ), post-iTBS ( $p < .0005$ ), follow-up 2 ( $p < .0005$ ) and 3 ( $p < .05$ ). Pairwise comparisons did not reach significance for the left hemisphere ( $p > 0.05$ ). Other corticomotor outcomes remained unchanged. Visual inspection of Table 4 shows that, after iTBS, posture stability was improved (baseline = 2 for item 13: absence of postural response, would fall if not caught when pulled back by the examiner; post-sham = 2; post-iTBS = 0: normal erect). Posture stability remained improved at follow-ups (8, 14 and 20 weeks post-iTBS, score 1: retropulsion but recovers unaided).

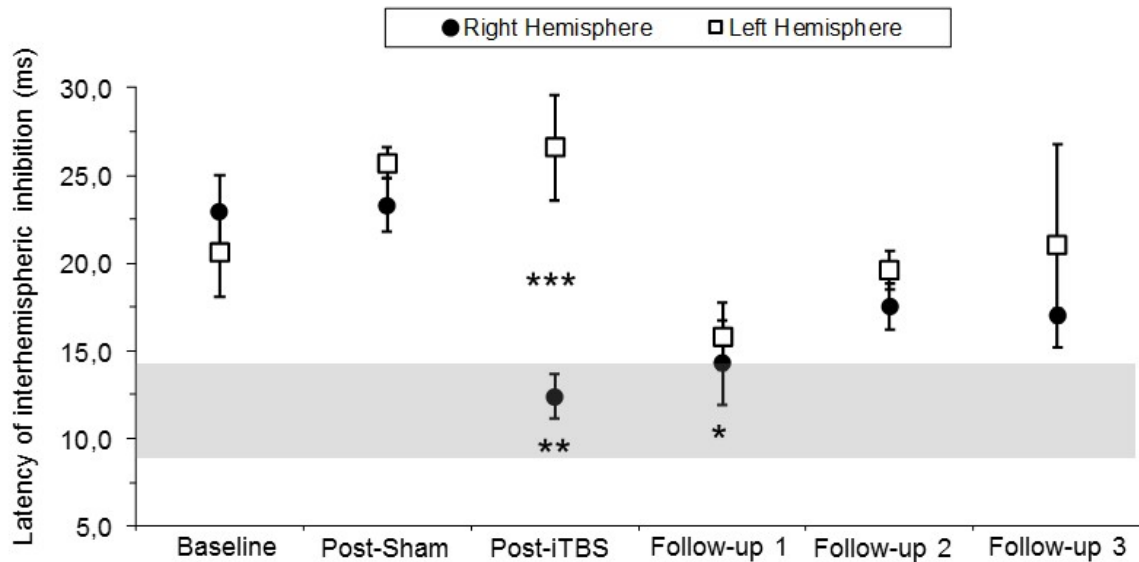
#### Interhemispheric inhibition (IHI)

The two-way ANOVA applied on IHI latency detected a time points x side interaction ( $F(11,54) = 3.10$ ,  $p = .02$ , Fig. 14). A univariate ANOVA with factor time points was thus applied on the IHI latency separately for each hemisphere (right :  $F(5,25) = 7.49$ ,  $p < .0005$ ; left :  $F(5,29) = 3.42$ ,  $p = .02$ ). Pairwise comparisons (Bonferroni adjusted) detected that IHI latency was shorter at post-iTBS ( $p < 0.01$ ) and follow-up 1 ( $p < 0.05$ ) than at baseline. At post-iTBS, latency was significantly shorter in the right than in the left hemisphere ( $p < .0005$ ). No significant change was detected in the left hemisphere. The two-way ANOVA applied on IHI duration showed main effects of time points ( $F(11,54) = 3.86$ ,  $p = .005$ ) and side ( $F(11,54) = 18.77$ ,  $p < .005$ ) but no time x side interaction ( $F(11,54) = 2.02$ ,  $p = .09$ ).

**Table 4. TMS outcomes and UPDRS-III scores**

		Baseline	Post-Sham	Post-iTBS	Follow-up 1 (8 weeks)	Follow-up 2 (14 weeks)	Follow-up 3 (20 weeks)
<b>TMS outcomes</b>							
AMT (% MSO)	RH	51	44	45	38	45	43
	LH	43	39	42	33	37	39
SICI (% test) mean ± SEM	RH	16 ± 2	19 ± 1	13 ± 1	60 ± 5	7 ± 2	30 ± 8
	LH	15 ± 3	22 ± 3	11 ± 1	32 ± 11	46 ± 12	42 ± 12
IHI Latency (ms) mean ± SEM	RH	22,9 ± 2,1	23,3 ± 1,5	12,4 ± 1,3	14,3 ± 2,4	17,5 ± 1,3	17 ± 0,4
	LH	20,6 ± 2,5	25,7 ± 0,9	26,6 ± 3,0	15,8 ± 1,9	19,6 ± 1,1	21 ± 5,8
IHI Duration (ms) mean ± SEM	RH	34,6 ± 5,9	23,8 ± 4,9	30,4 ± 2,1	34 ± 2,3	42,7 ± 2,2	23,5 ± 3,2
	LH	39,4 ± 5,3	32,3 ± 1,9	40,8 ± 5,0	45,2 ± 3,8	47,3 ± 3,6	53,2 ± 6,2
<b>UPDRS-III</b>							
Total (max: 156)		18	22	17	15	16	19
Rigidity (max: 20)		2	3	1	3,5	0,5	2,5
Tremor (max: 28)		5,5	6,5	4,5	3	4,5	4
Posture stability (max: 8)		2	2	0	1	1	1

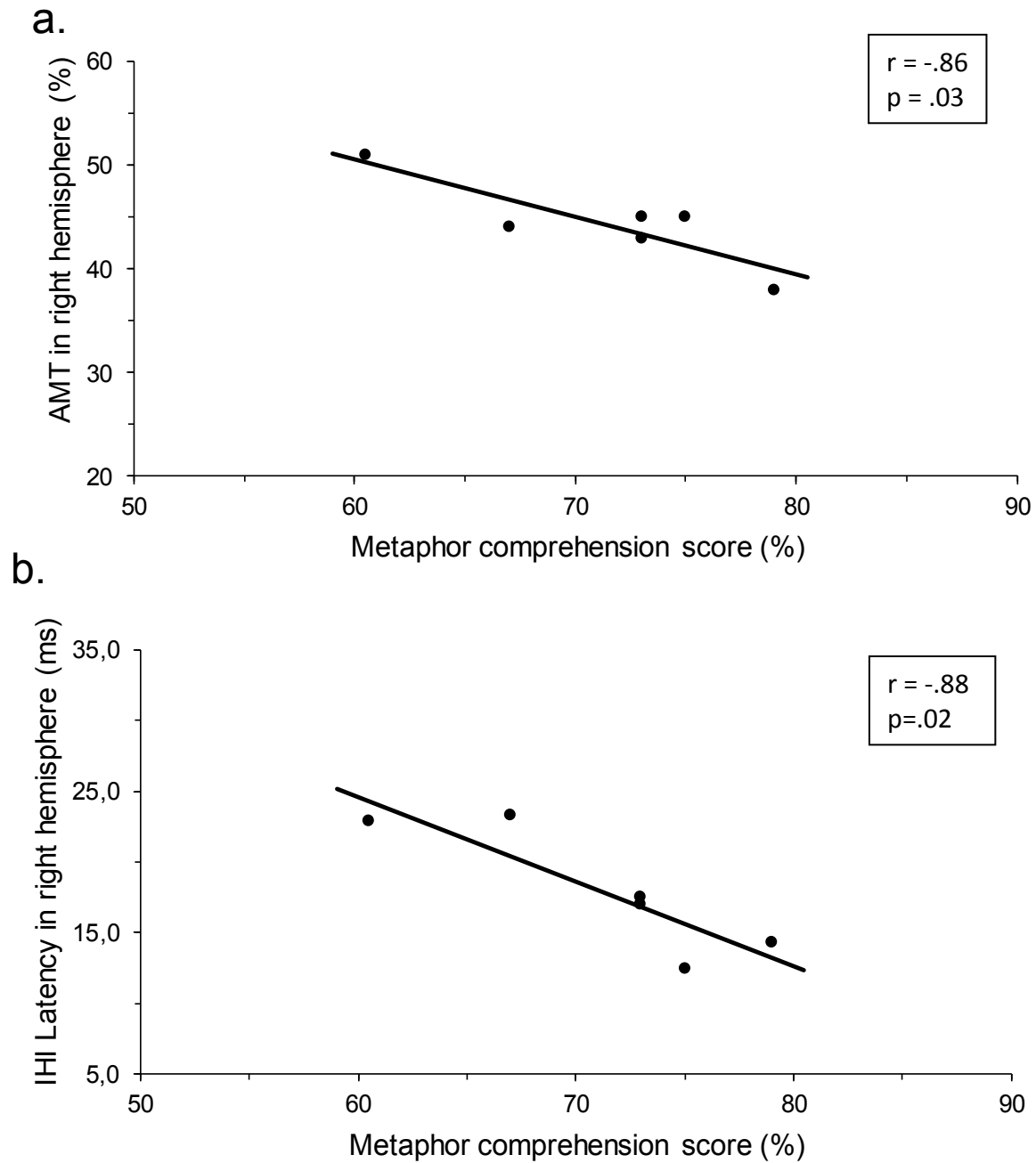
*AMT: active motor threshold; MSO: maximal stimulator output; SICI: amplitude of conditioned MEP for short-interval intracortical inhibition; IHI: interhemispheric inhibition; Post-sham: directly after the 10th sham session (10 weeks after baseline); Post-iTBS: directly after the 10th iTBS session (8 weeks after post-sham and 18 weeks after baseline); LH: left hemisphere; RH: right hemisphere. Note that IHI in RH and LH were produced by TMS of LH and RH respectively. UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale part.3*



**Figure 14.** Latency of interhemispheric inhibition in the right (black circles) and left hemispheres (empty squares) at different time-intervals (mean  $\pm$  SEM). The grey area represents the normative values (8-14ms). \*  $p < 0.05$  and \*\*  $p < .01$ : comparison to baseline; \*\*\*  $p < .001$ : comparison between sides.

### Correlations

The increase of the metaphor comprehension scores was significantly correlated with two changes in the right hemisphere: the decrease of AMT ( $r = -.86$ ;  $p = .03$ ;  $n=6$ , Fig. 15a) and the decrease of IHI latency ( $r = -.88$ ;  $p=.02$ ;  $n=6$ , Fig. 15b). Close-to-significance associations were detected between AMT decrease (increase of right M1 excitability) and SICI decrease (increase of conditioned MEP amplitudes in right M1,  $r=-.78$ ;  $p=.07$ ;  $n=6$ ) and between metaphor comprehension scores and UPDRS-III scores of posture stability [ $r=-.76$ ;  $p=.08$ ;  $n=6$ ].



**Figure 15.** Correlations of metaphor comprehension with motor threshold (AMT) in the right hemisphere (a) and with the latency of the interhemispheric inhibition (IHI) of the right hemisphere (b).



## **Discussion**

This PD double-blind sham-controlled case study showed for the first time that iTBS of the rDLPFC improved metaphor comprehension in association with the increase of the right hemisphere motor excitability.

### **Improvement of metaphor comprehension**

Our data are in line with changes of cognitive abilities already reported in PD literature for high-frequency rTMS of DLPFC [15,16]. However, these studies focused primarily on depressive symptoms decrease and reported parallel improvements of cognitive abilities, thus could not discriminate between a specific effect on cognition and an effect via depression decrease, given that cognitive impairment and depression are intertwined [45]. In our study, ten sessions of iTBS (and not sham) over the rDLPFC improved metaphor comprehension with no parallel change of depressive symptoms (BDI-IA) and executive abilities (working memory, mental flexibility, inhibition). This specific effect may be explained by the absence of important depressive symptoms or executive deficits at baseline (see Table 3). Our participant also presented with improvement of postural instability after iTBS and these changes persisted until the last follow-up (20 weeks later). This point is controversial in literature between studies reporting improvement of general motor performance in PD following rTMS of DLPFC [46, 47] and others not observing it [16,48,49]. However, the long-term improvement of postural instability is here consistent with the long-lasting effects on motor performance reported in studies having applied high-frequency rTMS over M1 [50, 51]. Also, an association between cognitive abilities and motor symptoms was observed in PD [52]. Thus, the decrease of postural instability accompanying the metaphor comprehension improvement in our case study may reflect remote after-effects of iTBS via cortical networks linking the prefrontal cortex involved in cognitive abilities to premotor areas and basal ganglia [53,54].

### **Potential neurophysiological mechanisms**

The increase of metaphor comprehension scores was correlated with IHI latency, AMT and SICI decreases in the right hemisphere. Metaphor comprehension was better after

iTBS and eight weeks later when IHI latency in the right hemisphere became significantly shorter than at baseline. IHI latency that represents the efficacy of the transcallosal routes between both M1 [37,38] was abnormally long at baseline in both hemispheres (above 20 ms whereas normative values are 8-14 ms) [37]. After iTBS (not sham) of the rDLPFC, IHI latency was significantly decreased to normal values, thus reflecting a potential reactivation of cortico-cortical inhibitory processes in the right hemisphere. IHI works via excitatory callosal neurons acting on local GABAergic interneurons that inhibit M1 cells. Therefore, iTBS applied over the rDLPFC to increase cortical excitability [23] possibly via an action on glutamate and GABA receptors synthesis [55] may have induced a long-term up-regulation of synaptic activity in right M1 including the IHI circuits. This is in line with the long-term potentiation triggered by iTBS at the presynaptic and postsynaptic levels [55]. Our data thus suggest that metaphor comprehension improved in parallel with an up-regulation of the synaptic function in the right hemisphere (Fig. 15b). IHI circuits inhibit the activity of local GABAergic interneurons involved in SICI [56,57]. In other words, the post-iTBS decrease of IHI latency may have led to SICI decrease. Indeed, our data showed that the initial high level of SICI (very small amplitudes of conditioned MEP) was significantly decreased (larger amplitudes of conditioned MEP) eight weeks after iTBS sessions (first follow-up) when IHI efficacy was still improved (Fig. 14). SICI is deemed to regulate the plastic adaptation of M1 circuits: a too important increase of this GABA-related inhibition disrupts M1 use-dependent plasticity, as shown by GABA agonist administration in healthy subjects [58]. Conversely, brain plasticity is enhanced by M1 disinhibition (SICI decrease), as shown with GABA antagonist administration [59]. This suggests that SICI decrease after iTBS could have been beneficial for brain plasticity in our PD case thus influencing metaphor comprehension. AMT decrease (increase of M1 excitability) was concomitant to SICI decrease after iTBS. Given that AMT is the result of the interplay between inhibition and excitation for cortical homeostasis [36], its decrease could be related to SICI decrease or triggered by the up-regulation of prefrontal-to-motor synapses. The similar time-course of IHI latency, SICI and AMT changes with clinical changes and the correlations detected (Fig. 15) suggests that the improvement of metaphor comprehension after iTBS of rDLPFC was closely related to functional plasticity in the right hemisphere. The after-effects of iTBS are larger in magnitude and duration than those

of conventional high-frequency rTMS [23] thus this may explain the sustained improvement. Our participant was under chronic administration of levodopa and this could have increased his level of SICI [60] as compared to PD people off medication [48,61,62], thus our data may not be applicable for PD people off medication.

## **Conclusions**

This original study reported that iTBS (not sham) over the rDLPFC improved metaphor comprehension in a PD case in association with plastic changes in the right hemisphere as revealed by TMS of M1. Further studies are warranted in PD to confirm these results in larger samples of participants off and on medication and further investigate the relation to iTBS-induced brain plasticity.

## **Financial disclosures**

All authors report no potential conflicts of interest.

## **Acknowledgments**

This work was supported by the Canadian Foundation for Innovation (10071) to CS, the Quebec Bio-Imaging Network (RBIQ) for PhD studentship (CT) and the Parkinson Society Canada (F0096268) to LM.

## References

- [1] Kish S, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *New Engl J Med* 1988;318:876–80.
- [2] Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neurosci* 2004;10:525–37. doi:10.1177/1073858404266776.
- [3] Owen A, James M, Leigh P, Summers B, Marsden C, Quinn N, et al. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 1992;115:1727–51.
- [4] Pell MD, Monetta L. How Parkinson's Disease Affects Non-verbal Communication and Language Processing. *Lang Linguist Compass* 2008;2:739–59. doi:10.1111/j.1749-818X.2008.00074.x.
- [5] Monetta L, Pell MD. Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain Lang* 2007;101:80–9. doi:10.1016/j.bandl.2006.06.007.
- [6] Vachon-Joannette J, Tremblay C, Langlois M, Chantal S, Monetta L. Are non-literal language comprehension deficits related to a theory of mind deficit in Parkinson's disease? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013;11:208–14. doi:10.1684/pnv.2013.0402.
- [7] Thoma P, Daum I. Neurocognitive mechanisms of figurative language processing—evidence from clinical dysfunctions. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1182–205. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.09.001.
- [8] Bohrn IC, Altmann U, Jacobs AM. Looking at the brains behind figurative language - A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies on metaphor, idiom, and irony processing. *Neuropsychologia* 2012;50:2669–83. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.021.
- [9] Haslinger B, Erhard P, Kampfe N, Boecker H, Rummey E, Schwaiger M, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 2001;124:558–70.
- [10] Thobois S, Dominey P, Fraix V, Mertens P, Guenot M, Zimmer L, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on actual and imagined movement in Parkinson's disease: a PET study. *J Neurol* 2002;249:1689–98. doi:10.1007/s00415-002-0906-y.
- [11] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847–58.

- [12] Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21:1–4.
- [13] Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003;126:2609–15. doi:10.1093/brain/awg268.
- [14] Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-Systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 2009;24:357–63. doi:10.1002/mds.22364.
- [15] Boggio PS, Fregni F, Berman F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord* 2005;20:1178–84. doi:10.1002/mds.20508.
- [16] Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010;25:2311–7. doi:10.1002/mds.23270.
- [17] Srovnalova H, Marecek R, Kubikova R, Rektorova I. The role of the right dorsolateral prefrontal cortex in the Tower of London task performance: repetitive transcranial magnetic stimulation study in patients with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2012;223:251–7. doi:10.1007/s00221-012-3255-9.
- [18] Bottini G, Corcoran R, Sterzi R, Paulesu E, Schenone P, Scarpa P, et al. The role of the right hemisphere in the interpretation of figurative aspects of language. A positron emission tomography activation study. *Brain* 1994;117:1241–53.
- [19] Desai RH, Binder JR, Conant LL, Mano Q, Seidenberg MS. The neural career of sensory-motor metaphors. *J Cogn Neurosci* 2011;23:2376–86.
- [20] Bridgers S, Delaney R. Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 1989;39:417–9.
- [21] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, Geroldi C, Zanetti O, Rossini PM, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006;63:1602–4. doi:10.1001/archneur.63.11.1602.
- [22] Naeser M A, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain Lang* 2005;93:95–105. doi:10.1016/j.bandl.2004.08.004.

- [23] Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–6. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- [24] Zamir O, Gunraj C, Ni Z, Mazzella F, Chen R. Effects of theta burst stimulation on motor cortex excitability in Parkinson’s disease. *Clin Neurophysiol* 2012;123:815–21. doi:10.1016/j.clinph.2011.07.051.
- [25] Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson’s disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden DC, Goldstein M, Calne D, editors. *Recent Dev. Park. Dis.* Macmillan, Florham Park, NJ: 1987, p. 153–63.
- [26] Nasreddine Z, Phillips N, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9.
- [27] Beck A, Steer R, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories –IA and –II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67:588–97. doi:10.1207/s15327752jpa6703\_13.
- [28] Tulskey D, Zhu J, Ledbetter M. *WAIS-III/WMS-III Technical Manual.* Harcourt . San Antonio, TX: 1997.
- [29] Joannette Y, Ska B, Poissant A, Belleville S, Lecours A, Peretz I. Évaluation neuropsychologique dans la démence de type Alzheimer: un compromis optimal. *L’année Gériatologique* 1995;3:69–83.
- [30] Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein SE, et al. Depression rating scales in Parkinson’s disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007;22:1077–92. doi:10.1002/mds.21333.
- [31] Rossetti HC, Lacritz LH, Cullum CM, Weiner MF. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology* 2011;77:1272–5. doi:10.1212/WNL.0b013e318230208a.
- [32] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008–39. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [33] Tremblay C, Macoir J, Langlois M, Monetta L. The role of polysemy on metaphor comprehension processing: the example of Parkinson’ s disease. *J Neurolinguistics* 2014;30:1–13.
- [34] Schneider C, Lavoie BA, Barbeau H, Capaday C. Timing of cortical excitability changes during the reaction time of movements superimposed on tonic motor activity. *J Appl Physiol* 2004;97:2220–7. doi:10.1152/jappphysiol.00542.2004.

- [35] Gagné M, Schneider C. Dynamic influence of wrist flexion and extension on the intracortical inhibition of the first dorsal interosseus muscle during precision grip. *Brain Res* 2008;1195:77–88. doi:10.1016/j.brainres.2007.12.021.
- [36] Ortu E, Deriu F, Suppa A, Tolu E, Rothwell JC. Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *J Physiol* 2008;586:5147–59. doi:10.1113/jphysiol.2008.158956.
- [37] Meyer B, Rörich S, Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 1998;43:360–9. doi:10.1002/ana.410430314.
- [38] Schneider C, Charpak N, Ruiz-Peláez JG, Tessier R. Cerebral motor function in very premature-at-birth adolescents: a brain stimulation exploration of kangaroo mother care effects. *Acta Paediatr* 2012;101:1045–53. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02770.x.
- [39] Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115: 1697–1708.
- [40] Ueno S, Tashiro T, Harada K. Localized stimulation of neural tissue in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Physiol* 1988; 64: 5862–5864.
- [41] Keck M, Welt T, Muller M, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002;43:101–9.
- [42] Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 2008;586:325–51. doi:10.1113/jphysiol.2007.144824.
- [43] Garvey M, Ziemann U, Becker D, Barker C, Bartko J. New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1451–60.
- [44] Conover W, Iman R. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. *Am Stat* 1981;35:124–9. doi:10.2307/2683975.
- [45] Tremblay C, Achim AM, Macoir J, Monetta L. The heterogeneity of cognitive symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1265–72. doi:10.1136/jnnp-2013-305021.

- [46] Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H. Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248:48–52.
- [47] Lee S, Kim M, Chang W, Cho J, Youn J, Kim Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on freezing of gait in patients with Parkinsonism. *Restor Neurol Neurosci* 2014. doi:10.3233/RNN-140397.
- [48] Del Olmo MF, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2007;118:131–9. doi:10.1016/j.clinph.2006.09.002.
- [49] Benninger DH, Berman B, Houdayer E, Pal N, Luckenbaugh D, Schneider L, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2011;76:601–9. doi:10.1212/WNL.0b013e31820ce6bb.
- [50] Lefaucheur J-P, Drouot X, Von Raison F, Ménard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen J-P. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2530–41. doi:10.1016/j.clinph.2004.05.025.
- [51] Khedr E, Farweez H, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2003;10:567–72.
- [52] Williams LN, Seignourel P, Crucian GP, Okun MS, Rodriguez RL, Skidmore FM, et al. Laterality, region, and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:141–5. doi:10.1002/mds.21220.
- [53] Strafella AP, Ko JH, Grant J, Fraraccio M, Monchi O. Corticostriatal functional interactions in Parkinson's disease: a rTMS/[11C]raclopride PET study. *Eur J Neurosci* 2005;22:2946–52. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04476.x.
- [54] Lu M, Preston J, Strick P. Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *J Comp Neurol* 1994;341:375–92. doi:10.1002/cne.903410308.
- [55] Huang Y-Z, Rothwell JC, Edwards MJ, Chen R-S. Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cereb Cortex* 2008;18:563–70. doi:10.1093/cercor/bhm087.
- [56] Müller-Dahlhaus M, Liu Y, Ziemann U. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex a pharmacological TMS study. *J Physiol* 2008;586:495–514. doi:10.1113/jphysiol.2007.142059.



- [57] Daskalakis Z, Christensen B, Fitzgerald P, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 2002;543:317–26. doi:10.1113/jphysiol.2002.017673.
- [58] Bütefisch C, Davis B, Wise S, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, et al. Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3661–5. doi:10.1073/pnas.050350297.
- [59] Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen L. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 2001;124:1171–81.
- [60] Strafella AP, Valzania F, Nasseti S, Tropeani A, Bisulli A, Santangelo M, et al. Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in patients with Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1198–202. doi:10.1016/S1388-2457(00)00316-3.
- [61] Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Sakuma K, Takahashi K. Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995;130:209–14. doi:10.1016/0022-510X(95)00029-2.
- [62] Ridding M, Inzelberg R, Rothwell J. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;37:181–8. doi:10.1002/ana.410370208.



## CONCLUSION GÉNÉRALE

Plus de 4.1 millions de personnes âgées de plus de 50 ans sont atteintes de la MP dans la monde (environ 0,3 % de la population mondiale âgée de plus de 50 ans) (Dorsey et al., 2007). Cette maladie peut affecter les hommes et les femmes (même si un peu plus d'hommes que de femmes sont atteints (Elbaz et al., 2002)), peu importe leur nationalité, leur statut social, leur langue ou leur profession. Puisqu'il n'existe toujours pas de cure pour éradiquer la maladie ou de traitement pour empêcher sa progression, on doit se tourner vers des traitements susceptibles d'en diminuer les symptômes afin de tenter d'améliorer la qualité de vie des personnes qui en souffrent. À ce jour, certains traitements utilisés en clinique (ex. médication dopaminergique, SCP) ont fait leur preuve pour l'amélioration des symptômes moteurs de la MP (Limousin et al., 1998; Tavela et al., 2002; Yahr, 1990). Toutefois, l'impact de la médication sur les habiletés langagières est toujours controversé et n'est pas spécifique aux circuits fronto-striataux. Les stimulations électriques du NST (SCP) influenceraient plus précisément ces circuits, mais les paramètres de stimulation sont optimisés uniquement en fonction des symptômes moteurs et l'impact, rapporté dans la littérature, de la SCP du NST sur les fonctions exécutives et langagières est majoritairement négatif. Cependant, la plupart des études mesurent cet impact avant et après l'opération, évaluant à la fois les effets de la chirurgie, du changement de médication après l'opération et des stimulations électriques. Ainsi, les effets des stimulations électriques sur le langage (incluant la compréhension des métaphores qui requiert plusieurs ressources langagières et exécutives) sont encore à éclaircir. De plus, il n'existe encore aucun traitement reconnu pour aider à diminuer les troubles de langage observés dans cette maladie. C'est pourquoi, on doit se tourner vers de nouvelles approches, telles que la TMS non invasive qui pourrait potentiellement influencer le fonctionnement des circuits fronto-striataux (dont la boucle PFDL) et les déficits langagiers dans la MP, incluant les difficultés à comprendre les métaphores. Cette thèse visait donc à répondre au questionnement suivant: «La compréhension du langage dans la MP et, plus spécifiquement celle des métaphores, est-elle influencée par les stimulations électriques du NST et peut-elle être améliorée par la TMS du cortex PFDL?».

L'objectif général de cette thèse était donc d'évaluer les effets de deux techniques de stimulation cérébrale (la SCP et la TMS), susceptibles d'influencer le fonctionnement des boucles PFDL et la compréhension des métaphores dans la MP. L'effet de ces techniques a spécifiquement été testé sur la compréhension des métaphores puisque cette habileté est souvent déficitaire dans la MP, qu'elle est affectée même dans les premiers stades de la maladie (Monetta & Pell, 2007; Pell & Monetta, 2008; Vachon-Joannette et al., 2013) et qu'elle semble très sensible aux dysfonctionnements cognitifs, car elle requiert plusieurs ressources exécutives et langagières (Gernsbacher et al., 2001; Mckinlay et al., 2009; Monetta & Pell, 2007).

La première étude de cette thèse a permis de connaître l'impact de la polysémie, un facteur linguistique intrinsèque à la composition d'une métaphore, sur la compréhension des métaphores dans la MP et de mettre en lumière les mécanismes cognitivo-linguistiques possiblement impliqués dans cette habileté. L'objectif spécifique de cette étude était de vérifier l'influence de la polysémie sur les processus de compréhension des métaphores dans la MP. Cette étude a permis de mieux définir les stimuli à utiliser lors des évaluations dans les études subséquentes et la façon de les analyser. En effet, puisque la polysémie a eu un effet identique sur la compréhension des métaphores dans les deux groupes (groupe atteint de la MP et contrôle), les métaphores construites avec un mot polysémique et non-polysémique ont été analysées ensemble dans les études 2 et 3.

La deuxième étude de cette thèse avait pour objectif spécifique de vérifier si la SCP (plus spécifiquement, les stimulations électriques du NST), un traitement optimisé pour diminuer les symptômes moteurs, avait un impact sur la compréhension des métaphores dans la MP, possiblement via une influence sous-corticale sur les boucles PFDL. Cette étude a permis de déterminer les effets des stimulations électriques (en neutralisant ceux de la chirurgie et de la médication) sur la compréhension des métaphores et sur d'autres capacités exécutives et langagières susceptibles d'influencer cette habileté chez un groupe de participants atteints de la MP, opérés par SCP du NST depuis plus de deux ans.

La troisième étude de cette thèse avait pour objectif spécifique de vérifier si la TMS (plus spécifiquement les iTBS, un protocole particulier de rTMS) appliquée sur le cortex

PFDL avait le potentiel d'améliorer la compréhension des métaphores dans la MP, possiblement via une influence sur les boucles PFDL. Contrairement au traitement par SCP qui avait pour visée principale l'amélioration des symptômes moteurs, l'utilisation des iTBS (une approche clinique expérimentale) avait comme premier objectif de réduire les difficultés à comprendre les métaphores dans la MP. Les iTBS (connues pour augmenter l'excitabilité cérébrale à long terme) ont été utilisées dans cette étude, car ces stimulations magnétiques corticales semblent prometteuses pour augmenter l'activation du cortex PFDL, hypoactivé dans la MP. L'effet de plusieurs séances de iTBS du cortex PFDL droit sur la compréhension des métaphores et sur l'excitabilité cérébrale a été déterminé chez un participant atteint de la MP dans la troisième étude de cette thèse.

Dans les sections suivantes, un rappel des trois études effectuées et des principaux résultats obtenus dans chacune des études (chap.1 à 3) est présenté. Cette section est suivie d'une discussion sur les retombées de la thèse par rapport à l'objectif général ainsi que sur ses apports théoriques et cliniques. Finalement, les forces et les limites de la thèse ainsi que des pistes de recherches futures en lien avec les études présentées sont discutées dans les dernières sections.

## **Rappel des résultats**

Étude 1: "The role of polysemy on metaphor comprehension processing: the example of Parkinson's disease"

La première étude de cette thèse était une étude de cas-témoin observationnelle, qui avait pour but de vérifier l'influence de la polysémie sur la compréhension des métaphores dans la MP. Pour ce faire, un groupe de 20 patients atteints de cette maladie ainsi qu'un groupe de 20 contrôles (comparables par rapport à l'âge, l'éducation, la sévérité des symptômes dépressifs et par rapport à la répartition des hommes et des femmes) ont effectué une tâche de compréhension des métaphores. Cette tâche était composée de 18 métaphores construites avec un mot polysémique (dernier mot de chaque énoncé) (ex. *Ces mathématiciens sont des cerveaux*) et de 18 métaphores construites avec un mot non-polysémique (ex. *Ces autos sont des fusées*). Tous les participants ont également complété différents tests évaluant les fonctions exécutives souvent déficitaires dans la MP (ex.

mémoire de travail, inhibition et flexibilité mentale). Un effet de la polysémie a été observé dans les deux groupes. En effet, les métaphores construites avec un mot polysémique ont été comprises plus rapidement et plus facilement (score plus élevé) que les métaphores construites avec un mot non-polysémique, et ce, peu importe le groupe.

En accord avec la littérature, un déficit a été observé dans la compréhension des métaphores ainsi que dans certaines fonctions exécutives (inhibition et flexibilité mentale) chez les participants du groupe atteint de la MP. Cependant, contrairement à notre hypothèse, ni la polysémie ni les fonctions exécutives testées n'étaient associées au déficit de compréhension des métaphores dans la MP.

Étude 2: “The effects of subthalamic deep brain stimulation on metaphor comprehension and language abilities in Parkinson’s disease”

La deuxième étude de cette thèse était également une étude de cas-témoin observationnelle, mais cette fois, le groupe atteint de la MP a été évalué dans deux conditions différentes. Pour déterminer les effets des stimulations électriques du NST sur la compréhension des métaphores dans la MP, huit patients atteints de la MP idiopathique classique (ayant été opérés par SCP du NST à l'Hôpital Enfant-Jésus de Québec) ainsi que 20 sujets contrôles, ont effectué une tâche de compréhension de métaphores (version adaptée de la tâche utilisée dans la première étude: création de deux listes équivalentes avec les stimuli utilisés dans l'étude 1). Comme dans la première étude, la moitié des métaphores étaient construites avec un mot polysémique et l'autre moitié avec un mot non-polysémique. Pour les participants atteints de la MP, cette tâche a été réalisée, une première fois, une heure après avoir fermé leur stimulateur et, une deuxième fois, au moins sept semaines plus tard, lorsque leur stimulateur était ouvert. Différentes habiletés exécutives, lexicales et sémantiques (possiblement impliquées dans la compréhension des métaphores) ainsi que la sévérité des symptômes moteurs des patients atteints de la MP ont également été évalués.

Tel que rapporté dans la littérature, une amélioration significative a été notée par rapport aux symptômes moteurs lorsque les patients atteints de la MP étaient « on »

stimulation (stimulateur ouvert). Bien qu'une diminution de la fluence verbale et de la vitesse de traitement des métaphores et des phrases littérales ait été observée par rapport au groupe contrôle, aucun effet significatif des stimulations électriques du NST n'a été noté par rapport aux habiletés exécutives, lexicales et sémantiques ainsi qu'à la compréhension des métaphores chez le groupe atteint de la MP.

Étude 3: "Intermittent theta burst stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex to promote metaphor comprehension in Parkinson's disease"

Afin d'explorer si les iTBS appliquées sur le cortex PFDL droit ont le potentiel d'améliorer la compréhension des métaphores dans la MP, une étude de cas-unique exploratoire, en double aveugle, a été menée avec un patient atteint de la MP idiopathique classique depuis neuf ans, ayant participé à la première étude sur la polysémie et présentant des difficultés à comprendre les métaphores. Ce patient a été soumis à dix séances de stimulation placebo, suivi d'une période de repos (*wash-out*) et de dix sessions de iTBS. Une tâche de compréhension des métaphores (la même que celle utilisée dans la première étude; dont la moitié des stimuli sont des métaphores constituées avec un mot polysémique et l'autre moitié sont constituées avec un mot non-polysémique) ainsi que différents tests évaluant les fonctions exécutives (ex. mémoire de travail, inhibition et flexibilité mentale) et l'excitabilité cérébrale (sept mesures neurophysiologiques) ont été réalisés avant et après chaque intervention. Les résultats obtenus à la suite des interventions placebo (*sham*) et iTBS ont été comparés à ceux obtenus avant le début des interventions (lignes de base). Les interventions placebo n'ont pas eu d'effet significatif.

Une amélioration significative de la compréhension des métaphores a été observée suite aux iTBS chez le patient atteint de la MP testé et cette amélioration était maximale huit semaines après la dernière intervention. Bien que cette amélioration ne soit associée à aucun changement par rapport aux fonctions exécutives, une corrélation significative a été observée entre l'amélioration de la compréhension des métaphores et certaines mesures neurophysiologiques, reflétant possiblement une amélioration du dialogue inter-hémisphérique.

## **Retombées de la thèse en lien avec l'objectif principal**

Les résultats des études composant cette thèse ont d'abord permis de déterminer l'impact de la polysémie sur la compréhension des métaphores dans la MP afin d'adapter adéquatement les stimuli d'évaluation et, ensuite, de répondre à son objectif général qui était d'évaluer les effets de deux techniques de stimulation cérébrale (la SCP et la TMS) sur la compréhension des métaphores dans la MP classique. Ainsi, cette thèse a apporté des évidences importantes montrant que 1) la SCP (plus spécifiquement, les stimulations électriques du NST) n'avait pas d'impact significatif sur la compréhension des métaphores chez un groupe de patients atteints de la MP idiopathique, opérés par SCP il y a plus de deux ans, et que 2) une amélioration significative de la compréhension des métaphores a été notée chez un patient atteint de la MP classique après dix séances de iTBS appliquées sur le cortex PFDL droit, suggérant que les iTBS auraient le potentiel d'améliorer cette habileté, souvent déficitaire dans la MP. Les résultats de cette thèse ont également apporté de nouvelles hypothèses sur les changements neurophysiologiques qui seraient potentiellement à l'origine de l'amélioration clinique observée.

## **Discussion générale**

Tout d'abord, vérifier les effets de la polysémie sur la compréhension des métaphores dans la MP a fourni des données importantes sur les modèles cognitivo-linguistiques de compréhension des métaphores. Ensuite, l'exploration des effets de la SCP et de la TMS sur la compréhension des métaphores dans la MP a apporté de nouveaux éléments théoriques sur le possible impact de ces techniques sur les circuits fronto-striataux. En outre, les études de cette thèse ont apporté de nouvelles données sur l'influence des fonctions exécutives et des caractéristiques démographiques sur le déficit de compréhension des métaphores dans la MP. Cette thèse a finalement permis de se questionner sur les effets secondaires de la SCP et sur l'utilisation potentielle de la TMS pour diminuer les symptômes cognitifs dans cette maladie. Une discussion élaborée sur les apports théoriques et cliniques de cette thèse est présentée dans les sections suivantes.

Apports théoriques



### *Liens entre les résultats et les modèles théoriques*

Dans la première étude de cette thèse portant sur la polysémie, différentes hypothèses théoriques ont été présentées pour expliquer les processus cognitivo-linguistiques qui seraient en jeu dans la compréhension des métaphores, dont l'hypothèse de Bowdle & Gentner (*Career of Metaphor Hypothesis (CMH)*) (Bowdle & Gentner, 2005). Cette hypothèse est particulièrement intéressante, puisqu'elle permet d'expliquer de manière détaillée les mécanismes cognitifs impliqués dans la compréhension des métaphores nouvelles et conventionnelles. Selon la définition de Bowdle & Gentner, les métaphores nouvelles sont construites avec un mot non-polysémique (sans aucun sens figuré sémantisé) et les métaphores conventionnelles sont construites avec un mot polysémique (avec un sens figuré sémantisé). Il est donc possible de faire un parallèle entre ces définitions et la terminologie utilisée dans cette thèse (métaphore nouvelle = métaphore construite avec un mot non-polysémique et métaphore conventionnelle = métaphore construite avec un mot polysémique). Les résultats obtenus par rapport à ces deux types de métaphores sont importants, car il existe encore peu d'études empiriques, soutenant les hypothèses (modèles) cognitivo-linguistiques de compréhension des métaphores.

Les résultats de cette thèse sont en accord avec l'hypothèse de Bowdle & Gentner, soutenant que les métaphores nouvelles (construites avec un mot non-polysémique) demandent plus de ressources cognitives (pour la création d'un nouveau sens figuré) que les métaphores conventionnelles (construites avec un mot polysémique). Selon cette hypothèse, dans une métaphore nouvelle comme *Ces danseurs sont des pingouins*, puisque la caractéristique commune à *danseur* et *pingouins* n'est pas sémantisée, on doit d'abord créer un nouveau sens figuré associé au mot *pingouins* en activant ses différents traits et en choisissant le plus approprié (ex. *peuvent être maladroits*). L'activation des traits et la sélection du trait adéquat demanderaient ainsi plus de ressources exécutives et de temps que l'activation directe du sens figuré d'un mot polysémique dans une métaphore conventionnelle (ex. *Ces espions sont des renards*). Les résultats de l'étude 1, démontrant que les métaphores construites avec un mot non-polysémique ont été comprises moins rapidement et plus difficilement (score moins élevé) par les participants contrôles et ceux atteints de la MP semblent ainsi aller dans le même sens que l'hypothèse de Bowdle &

Gentner. Ces résultats sont aussi consistants avec une méta-analyse en neuroimagerie qui a démontré que les métaphores nouvelles recrutaient davantage le cortex préfrontal (impliqué, entre autres, dans les habiletés exécutives) que les métaphores conventionnelles (Bohrn et al., 2012).

Cependant, en s'appuyant sur cette hypothèse, on s'attendait à ce que la compréhension des métaphores construites avec un mot non-polysémique soit davantage déficitaire que celle des métaphores construites avec un mot polysémique dans la MP, en raison des déficits exécutifs souvent présents dans cette maladie, mais cela n'a pas été observé. L'hypothèse de Bowdle & Gentner stipule toutefois que les mêmes mécanismes seraient à la base de la compréhension des deux types de métaphores (alignement entre deux attributs communs à deux concepts différents) même si cet alignement se ferait plus facilement dans le cas des métaphores construites avec un mot polysémique. Les conclusions de la première étude semblent donc suggérer que la MP pourrait affecter un mécanisme cognitif impliqué, à la fois, dans la compréhension des métaphores construites avec un mot polysémique et non-polysémique, puisque le déficit de compréhension des métaphores a été observé pour les deux types de métaphores. Ces résultats pourraient refléter un dysfonctionnement important des boucles PFDL dans la MP, incluant le cortex PFDL, puisque la compréhension des deux types de métaphores recruterait cette même région corticale (Haslinger et al., 2001; Thobois et al., 2002).

De plus, selon l'hypothèse de Bowdle & Gentner, comme les métaphores conventionnelles auraient évolué à partir de métaphores initialement nouvelles, il est possible que toutes les métaphores fassent partie d'un continuum évolutif allant de métaphores « totalement » nouvelles à des métaphores « totalement » conventionnelles. D'ailleurs, en effectuant la première étude sur la polysémie, certaines métaphores ont été retirées de l'analyse, car le sens figuré de certains mots classés antérieurement comme « non-polysémiques » était accepté dans au moins un des trois dictionnaires utilisés pour vérifier le caractère polysémique des mots. La meilleure façon de contrôler la polysémie pour évaluer la compréhension des métaphores dans la MP semble donc d'analyser les métaphores construites avec un mot polysémique et non-polysémique ensemble (tel qu'effectué dans l'étude SCP et TMS), en considérant que les métaphores font partie d'un

continuum évolutif et que celles construites avec un mot non-polysémique sont généralement plus difficiles à comprendre que celles construites avec un mot polysémique.

#### *Considérations neuro-anatomiques*

Les résultats de cette thèse laissent envisager que les stimulations électriques du NST n'influenceraient pas significativement le fonctionnement des régions cérébrales impliquées dans la compréhension des métaphores (dont, possiblement, le cortex PFDL) tandis que les iTBS appliquées directement sur le cortex PFDL semblent avoir le potentiel de modifier l'activité cérébrale dans la MP (voir Figure 16). Toutefois, ces deux approches ne visaient pas le même but et leurs paramètres étaient optimisés pour améliorer des symptômes différents (SCP: symptômes moteurs vs. iTBS: difficultés à comprendre les métaphores). De plus, la SCP et les iTBS ne stimulaient pas les mêmes structures cérébrales (SCP: NST vs. iTBS: cortex PFDL), la nature des stimulations (SCP: stimulation électrique continue vs. iTBS: stimulation magnétique intermittente) ainsi que les protocoles étaient également très différents (SCP: traitement chirurgical vs. iTBS: technique expérimentale non invasive).

Dans un premier temps, une amélioration importante des symptômes moteurs a été notée « on » stimulation dans l'étude 2 (SCP), confirmant que la période d'une heure d'attente après l'arrêt des stimulations était suffisante pour mesurer une différence « on » et « off » stimulation. Puisque les paramètres de stimulation sont optimisés en fonction des bénéfices moteurs, il n'est pas surprenant que les résultats de cette thèse supportent l'idée que la SCP du NST influence positivement le fonctionnement des boucles motrices fronto-striatales. En outre, il est particulièrement intéressant de noter que les stimulations électriques du NST semblent assez spécifiques pour ne pas influencer le fonctionnement des boucles PFDL, impliquées dans les habiletés cognitives. En effet, les stimulations électriques du NST n'ont pas eu d'impact significatif sur aucune des habiletés langagières et exécutives testées dans l'étude 2, incluant la compréhension des métaphores. Il est donc possible que les stimulations électriques influencent une population de neurones dans le NST connectée uniquement aux boucles motrices (Parent & Hazrati, 1995).

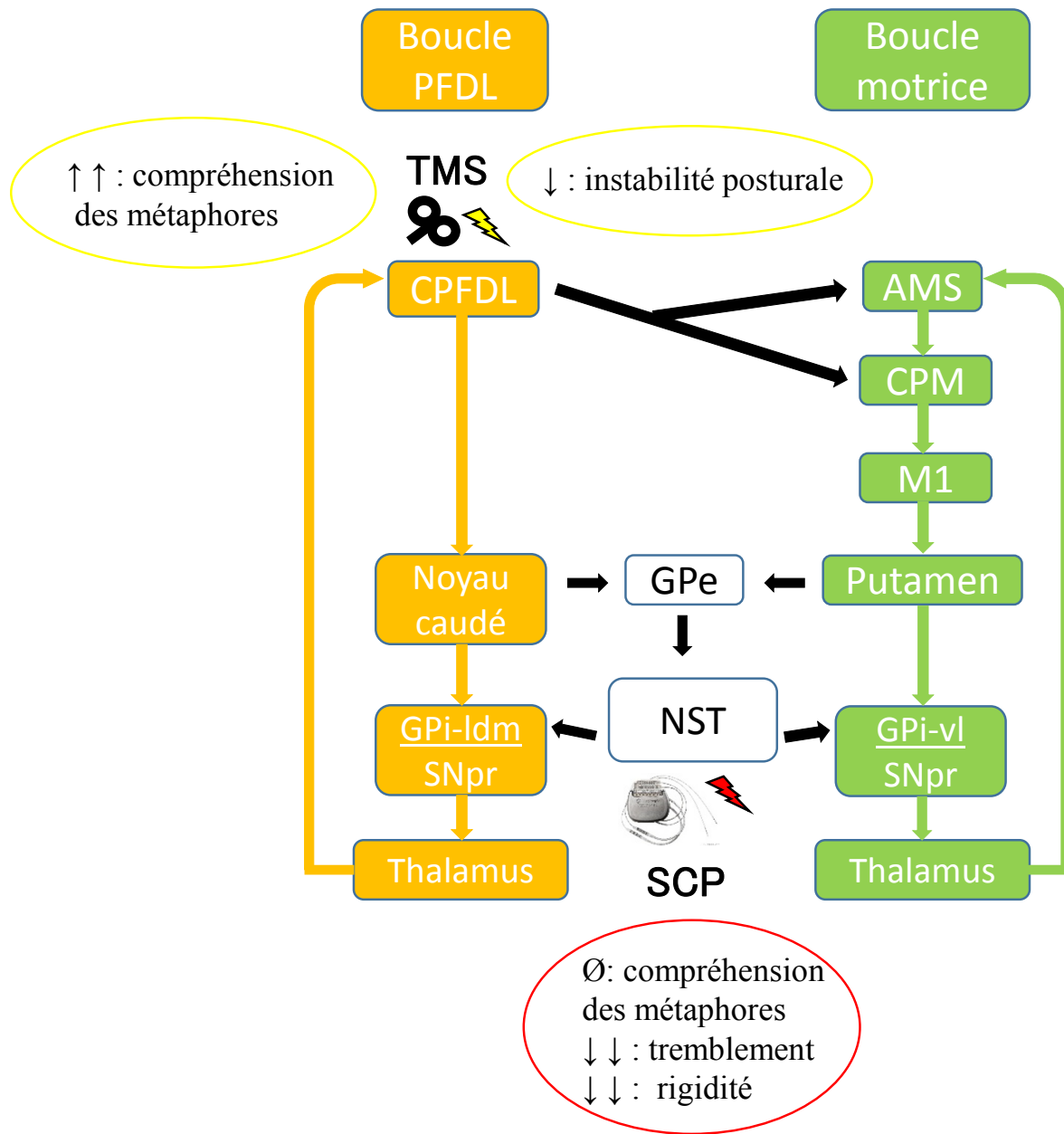
Plusieurs études ont rapporté l'apparition de déficits de langage (majoritairement de fluence verbale) à la suite de l'opération par SCP (Halpern et al., 2009; Parsons et al., 2006). Les résultats de cette thèse ne contredisent pas directement ces observations. En effet, la grande majorité des études rapportant des déficits de langage ont évalué les effets de la SCP avant et après l'opération, évaluant à la fois les effets de la chirurgie et des stimulations électriques. Il est donc possible que certains circuits neuronaux, incluant les boucles fronto-striatales associatives impliquées dans les habiletés cognitives (comme la fluence verbale), soient affectés par l'implantation des électrodes, causant des micro-blessures lors de la chirurgie. Un déficit de fluence verbale sémantique et de fluence sémantique alternée ont d'ailleurs été notés dans l'étude 2 « on » et « off » stimulation même si aucun impact des stimulations électriques n'a été observé, appuyant ainsi les résultats obtenus dans deux autres études (Halpern et al., 2009; Parsons et al., 2006). Les déficits de langage observés à la suite de l'opération par SCP pourraient donc ne pas être causés par les stimulations électriques du NST, mais plutôt être associés à la chirurgie.

La diminution des doses médicamenteuses de L-Dopa après l'opération par SCP du NST pourrait également avoir eu un impact sur le fonctionnement des circuits fronto-striataux associatifs. Cependant, encore aucune étude n'a vérifié spécifiquement cet impact et il est difficile de prédire l'impact de ce changement sur ces circuits, puisque l'influence de la médication sur la cognition et le langage (incluant la compréhension des métaphores) est toujours controversée.

Dans un deuxième temps, les résultats de cette thèse ont montré une amélioration de la compréhension des métaphores à la suite de l'application de iTBS sur le cortex PFDL droit chez un patient atteint de la MP. Cette amélioration laisse suggérer que les iTBS pourraient avoir influencé le fonctionnement du cortex PFDL (hypoactivé dans la MP) et des boucles PFDL, dont le dysfonctionnement serait à l'origine des difficultés à comprendre les métaphores dans la MP (Pell & Monetta, 2008). Des changements neurophysiologiques dans l'hémisphère droit concomitants à l'amélioration de la compréhension des métaphores ont été observés uniquement post-iTBS (sans aucun changement significatif post-sham). Plus spécifiquement, la latence de l'inhibition interhémisphérique (réflétant l'efficacité des connections transcallosales entre le cortex

moteur (M1) des deux hémisphères) qui était anormalement longue en ligne de base est devenue significativement plus courte au moment où une amélioration de la compréhension des métaphores a été observée (i.e., immédiatement et 8 semaines (premier suivi) après la dernière séance de iTBS). Également, une diminution significative de l'inhibition intra-hémisphérique dans l'hémisphère droit a été notée lors du premier suivi post-iTBS. Puisque les circuits transcallosaux inhibiteurs sont en mesure d'inhiber l'activité des interneurons GABAergiques impliqués dans les mécanismes d'inhibition intra-hémisphérique (Daskalakis et al., 2002; Müller-Dahlhaus et al., 2008), il est possible que l'augmentation de l'efficacité des circuits transcallosaux inhibiteurs (telle qu'observée par la diminution de la latence inter-hémisphérique) ait mené à une diminution de l'inhibition intra-hémisphérique. D'autre part, une augmentation de l'excitabilité motrice cérébrale (M1) concomitante à la diminution de l'inhibition intra-hémisphérique et corrélée significativement à l'amélioration de la compréhension des métaphores a aussi été notée. Ainsi, le décours temporel des changements neurophysiologiques observés en parallèle avec celui de l'amélioration de la compréhension des métaphores laisse envisager que cette amélioration pourrait possiblement être causée par une plasticité neuronale dans l'hémisphère droit induite par les iTBS.

Les changements neurophysiologiques observés sur M1 suggèrent que les iTBS du cortex PFDL droit ont influencé indirectement le fonctionnement des aires motrices chez le participant atteint de la MP, possiblement via les connexions entre le cortex PFDL et les aires prémotrices (incluant l'aire motrice supplémentaire (AMS) et le cortex prémoteur (PM)) (Lu et al., 1994). Bien que de manière générale, ces changements neurophysiologiques sur M1 ne se sont pas traduits par une amélioration significative des symptômes moteurs chez le patient atteint de la MP, une amélioration a été observée par rapport à l'instabilité posturale suite aux séances de iTBS.



**Figure 16.** Schéma simplifié des effets de la TMS et de la SCP du NST en lien avec la boucle préfrontale dorsolatérale (PFDL) et la boucle motrice. CPFDL: cortex préfrontal dorsolatéral; AMS: aire motrice supplémentaire; CPM: cortex prémoteur; M1: cortex moteur primaire; GPe: globus pallidus externe; GPi: globus pallidus interne; ldm: latéral dorsomédial; vl: ventrolatéral; SNpr: substance noire pars reticulata; NST: noyau sous-thalamique; ∅: aucun changement

### *Déficit de compréhension des métaphores: un déficit primaire ou secondaire?*

Puisque la compréhension des métaphores requiert plusieurs fonctions langagières (ex. habileté lexicale, sémantique, etc.) et exécutives (ex. mémoire de travail, inhibition, etc.) différentes (Gernsbacher et al., 2001; Mckinlay et al., 2009; Monetta & Pell, 2007), il est possible que les difficultés de compréhension des métaphores dans la MP résultent d'un déficit d'une ou de plusieurs de ces fonctions. Bien que de répondre à cette hypothèse ne fasse pas directement partie des objectifs de cette thèse, les résultats obtenus dans les études présentées apportent des éléments à considérer. En plus d'avoir évalué la compréhension des phrases littérales dans la tâche de compréhension des métaphores utilisée dans les trois études de cette thèse pour s'assurer que les participants atteints de la MP reconnaissaient bien les mots présentés dans les métaphores et qu'ils étaient en mesure d'accéder au sens littéral de chacun d'eux, d'autres tâches évaluant les habiletés lexicales et sémantiques ont été effectuées en parallèle (résultats non présentés dans l'article 1 et 3). Un déficit d'activation sémantique a d'ailleurs été observé dans la MP (Randolph et al., 1993), qui pourrait être associé aux difficultés à comprendre les phrases complexes dans cette maladie (Angwin et al., 2005). Cependant, aucune étude n'a vérifié s'il existait une association entre les habiletés lexicales ou sémantiques et le déficit de compréhension des métaphores observé dans la MP. Lors des études effectuées pendant cette thèse, aucun déficit n'a été observé dans les tâches évaluant ces habiletés (tâche de décision lexicale et d'association de mots) chez les patients atteints de la MP, présentant des difficultés à comprendre les métaphores. Ces résultats viennent appuyer ceux obtenus par rapport à la compréhension des phrases littérales, c'est-à-dire que le déficit de compréhension des métaphores dans la MP ne serait pas associé à des difficultés à reconnaître les mots ou à accéder à leur sens littéral.

D'autre part, des chercheurs ont noté que seuls les sous-groupes de patients atteints de la MP avec des déficits cognitifs (ex. déficits exécutifs) importants présentaient des difficultés à comprendre les métaphores (Lewis et al., 1998; Mckinlay et al., 2009; Monetta & Pell, 2007). Cette observation n'a toutefois pas été confirmée dans les études de cette thèse. Un déficit d'inhibition et de flexibilité mentale ont été notés chez le groupe de 20 participants atteints de la MP testé dans la première étude, reflétant la présence de déficits

exécutifs souvent démontrés chez ces patients (Brown & Marsden, 1990; Dubois & Pillon, 1997; Muslimovic et al., 2005; Verbaan et al., 2007). Toutefois, ces déficits n'étaient pas associés aux difficultés à comprendre les métaphores des patients, et ce, peu importe leur type. Dans la deuxième étude (SCP), des déficits exécutifs étaient également présents chez les patients atteints de la MP, sans être associés aux scores obtenus à la tâche de compréhension des métaphores. Cependant, les déficits exécutifs chez ces patients semblent avoir eu un impact significatif sur la diminution de la vitesse de traitement associée à la compréhension de phrases (métaphores et phrases littérales) chez le groupe atteint de la MP. Ainsi, les déficits exécutifs observés chez les patients atteints de la MP dans cette étude étaient reliés à un ralentissement cognitif sans être associés aux difficultés de compréhension des métaphores. Dans la troisième étude (TMS), l'amélioration de la compréhension des métaphores du patient atteint de la MP n'était associée à aucun changement dans les fonctions exécutives testées (ex. inhibition, flexibilité mentale et mémoire de travail). Les résultats de cette thèse semblent donc indiquer que les difficultés de compréhension des métaphores observées dans la MP ne sont pas nécessairement associées aux déficits de flexibilité mentale ou d'inhibition souvent notés chez ces patients.

Puisque les tâches utilisées dans la littérature scientifique pour évaluer la compréhension des métaphores sont relativement différentes d'une étude à l'autre, il est difficile de comparer directement les résultats de cette thèse à ceux obtenus dans d'autres études rapportant une influence de certaines fonctions exécutives sur la compréhension des métaphores (Monetta & Pell, 2007; Natsopoulos et al., 1997; Vachon-Joannette et al., 2013). Il est probable que la nature même de la tâche (demandant plus ou moins de mémoire de travail, de flexibilité mentale et d'inhibition) influence considérablement les associations observées entre les fonctions exécutives et la compréhension des métaphores dans la MP. De plus, il est envisageable que d'autres fonctions cognitives qui n'ont pas été testées dans le cadre de cette thèse puissent influencer la compréhension des métaphores dans cette maladie. Par exemple, quelques études suggèrent que les patients atteints de la MP pourraient avoir de la difficulté à activer certaines informations en mémoire sémantique (Dubois & Pillon, 1997; Randolph et al., 1993), ce qui laisse supposer, en se basant sur l'hypothèse de Bowdle & Gentner, que la capacité à activer tous les attributs des deux concepts d'une métaphore pourrait être affectée dans la MP et empêcher le lien entre les



attributs de se réaliser adéquatement. Cependant, les résultats de cette thèse ne sont pas suffisants pour confirmer ou infirmer l'hypothèse que les déficits de compréhension des métaphores seraient secondaires à d'autres types de déficits cognitifs. Considérant la relation étroite entre le fonctionnement exécutif et la compréhension des métaphores démontrée dans d'autres études (Monetta & Pell, 2007; Natsopoulos et al., 1997; Vachon-Joannette et al., 2013), il semble néanmoins pertinent de vérifier de façon systématique l'impact de différentes fonctions exécutives sur les déficits de compréhension des métaphores dans la MP.

#### *Influence des caractéristiques démographiques*

L'influence des caractéristiques démographiques des patients atteints de la MP (ex. âge, éducation, symptôme moteur dominant, sévérité des symptômes dépressifs) sur la compréhension des métaphores a aussi été étudiée dans la première et deuxième étude de cette thèse (résultats non présentés dans les articles). Certaines études ont montré que l'âge (Gregory & Waggoner, 1996; Zanini et al., 2005) et le nombre d'année de scolarité (Champagne-Lavau et al., 2012; Zanini et al., 2005) pouvaient influencer la compréhension des métaphores chez les adultes. Lors de la première étude, on a d'ailleurs observé, que plus les sujets contrôles étaient âgés et plus leur score à la tâche de compréhension des métaphores était faible. On a également noté que plus les participants contrôles étaient scolarisés, plus leur score à la tâche de compréhension des métaphores était élevé. Cependant, aucune association significative n'a été observée entre l'âge, la scolarité et la compréhension des métaphores chez le groupe atteint de la MP testé dans la première et deuxième étude de cette thèse. D'autre part, une méta-analyse réalisée préalablement par notre équipe a démontré que les patients atteints de la MP avec des symptômes dépressifs importants ou dont la rigidité était le symptôme moteur dominant étaient plus enclin à présenter des déficits cognitifs (Tremblay et al., 2013). L'influence de ces deux variables sur la compréhension des métaphores a donc été testée dans les deux premières études de cette thèse. Cependant, aucune association significative avec la nature des symptômes moteurs dominants (tremblement ou rigidité) ou la sévérité des symptômes dépressifs (évaluée avec le BDI) n'a été observée, possiblement car les participants étaient relativement homogènes (peu de patients présentaient des tremblements comme symptôme

moteur dominant et la plupart des patients avaient seulement de légers symptômes dépressifs).

## Apports cliniques

### *Mieux connaître les effets secondaires de la SCP pour optimiser la sélection des patients*

Les résultats de l'étude SCP apportent de nouveaux éléments à considérer par rapport aux effets secondaires du traitement (plus spécifiquement, des stimulations électriques du NST) et au choix des critères de sélection des patients pour cette opération. Puisque l'effet de la SCP sur le langage n'est pas encore clair et qu'une majorité d'études suggèrent une détérioration des habiletés cognitives et langagières après l'opération par SCP (Halpern et al., 2009; Parsons et al., 2006), les patients atteints de la MP avec des déficits langagiers importants tendent souvent à être exclus (Mattis et al., 2013). Il est donc important d'en connaître davantage sur l'impact de la SCP, particulièrement de la chirurgie et des stimulations électriques, sur les habiletés langagières. Les résultats obtenus dans cette thèse laissent envisager que les stimulations électriques du NST n'auraient pas d'impact sur les habiletés langagières testées (compréhension des métaphores, fluence verbale, habileté lexicale et sémantique), suggérant ainsi que la détérioration du langage observée dans les études pourrait être causée par des micro-blessures lors de la chirurgie (Halpern et al., 2009; Parsons et al., 2006). Il est possible que les effets de la chirurgie sur la cognition et le langage puissent se restaurer, du moins en partie, plusieurs mois après l'opération. Soutenant cette hypothèse, Auclair-Ouellet et al., (2011) ont observé un déclin des fonctions exécutives 6 mois après l'opération par SCP qui n'était plus significatif 12 mois post-opération. De plus, plusieurs études ayant effectué un suivi entre 12 et 24 mois après l'opération par SCP n'ont rapporté aucune détérioration significative des fonctions exécutives (Castelli et al., 2010; Ory-Magne et al., 2007; Rothlind et al., 2007; Yamanaka et al., 2012). Cependant, d'autres études sont nécessaires pour évaluer uniquement les effets de la chirurgie sur les habiletés cognitives et langagières et suivre l'évolution de ces effets après l'opération. Mieux comprendre les effets des stimulations électriques et de la chirurgie séparément sur le langage pourrait donc aider à mieux définir les effets

secondaires de la SCP et, possiblement, élargir les critères de sélection afin de pouvoir offrir ce traitement à un plus grand nombre de patients.

#### *Utilisation des iTBS pour diminuer les symptômes cognitifs dans la MP?*

Puisqu'il n'existe toujours pas de traitement reconnu pour diminuer les troubles cognitifs (incluant les déficits exécutifs et langagiers) dans la MP, il est pertinent de vérifier le potentiel thérapeutique des iTBS, susceptibles d'influencer les boucles PFDL et actuellement utilisées en recherche exploratoire. Les résultats de cette thèse présentent un point de départ en ce sens, car ils apportent de nouveaux éléments quant aux effets des iTBS chez un participant atteint de la MP sur une habileté cognitive de haut niveau, sensible au dysfonctionnement des boucles PFDL, la compréhension des métaphores. Les iTBS comportent de nombreux avantages, car c'est un protocole de stimulation cérébrale non invasive, ayant des effets à plus long terme que les rTMS conventionnelles (Huang et al., 2005; Ishikawa et al., 2007), potentiellement accessible à la grande majorité des gens atteints de la MP et sans effet secondaire majeur lorsqu'il est appliqué selon les normes acceptées (Benninger et al., 2011; Rossi et al., 2009). L'utilisation des iTBS en recherche clinique exploratoire est relativement nouvelle et ses effets sur les troubles cognitifs dans la MP (dont la difficulté à comprendre les métaphores) sont pratiquement inconnus. Ainsi, les données recueillies dans l'étude 3 de cette thèse sont importantes, car elles apportent de nouveaux éléments sur l'impact des iTBS et sur les mécanismes neurophysiologiques potentiellement associés aux iTBS dans la MP. Cependant, il sera important de confirmer ces résultats en réalisant des études de groupes avec plus de participants atteints de la MP avant de pouvoir les généraliser.

#### *Impact potentiel sur la qualité de vie*

Connaître les effets de la SCP sur les habiletés langagières dans la MP et étudier le potentiel de nouvelles approches (ex. les iTBS) pour diminuer les déficits de langage dans cette maladie est très important, car ces déficits peuvent avoir un grand impact sur la communication et la qualité de vie des gens atteints de la MP (Damiano et al., 1999). Les déficits cognitifs (incluant les troubles de langage) seraient d'ailleurs un des facteurs ayant le plus d'influence sur la qualité de vie des personnes atteintes de cette maladie (Schrag et

al., 2000). Il est donc important de prendre en compte les effets des traitements, comme la SCP ou la médication, sur ces déficits avant de choisir le traitement le plus approprié et il est nécessaire d'investir dans de nouvelles approches non invasives (comme les iTBS) susceptibles de diminuer ces déficits.

## **Forces et limites**

En plus de ses apports théoriques et cliniques, cette thèse possède également plusieurs forces et limites, qui sont respectivement discutées dans les paragraphes suivants.

### Forces

L'une des forces des études présentées dans cette thèse est certainement l'homogénéité des participants atteints de la MP. En effet, tous les patients qui ont participé aux trois études étaient atteints d'une MP idiopathique sans démence. Cette homogénéité présente un avantage par rapport aux études sur la SCP qui incluent souvent les patients atteints de la MP précoce et, idiopathique, classique. Ces deux types de MP diffèrent sur plusieurs points (Diamond et al., 1989; Kostic et al., 1994; Schrag et al., 1998), et il est donc possible que l'effet de la SCP sur les capacités cognitives ne soit pas identique pour les patients atteints de la MP précoce et ceux atteints de la MP classique. L'homogénéité des groupes dans les études de cette thèse a permis de s'assurer que la présence de différents types de MP ou de démence n'ont pas affecté les résultats. En outre, tous les participants atteints de la MP dans l'étude 2 ont été opérés dans la même région cérébrale (le NST) par la même équipe de neurochirurgiens expérimentés de l'HEJ (utilisant la même technique pour l'implantation des électrodes pour chaque participant) (Jourdain, 2010). Cela diminue ainsi la variabilité des impacts de la chirurgie par SCP reliée au protocole utilisé.

D'autre part, l'homogénéité des stimuli utilisés dans la tâche de compréhension des métaphores représente une autre force de cette thèse. En effet, tous les énoncés utilisés avaient la même structure syntaxique (Ces X sont des Y) et la fréquence des mots polysémiques et non-polysémiques (utilisés dans les métaphores, les phrases littérales et anormales) ainsi que la longueur de chaque métaphore (nombre de syllabes et de lettres)

étaient similaires. Cela a permis de s'assurer de contrôler l'influence de ces variables linguistiques dans les trois études de cette thèse. De plus, chacune des métaphores présentée dans la tâche était non-familière (Tremblay et al., 2010). Puisque la familiarité peut influencer la compréhension des métaphores (Giora & Fein, 1999), le fait d'utiliser uniquement des métaphores non-familières a permis d'éliminer l'impact de cette variable confondante. À la connaissance de l'auteure, encore aucune étude évaluant la compréhension des métaphores dans la MP n'a contrôlé tous ces paramètres linguistiques. De surcroît, les mêmes stimuli et le même type de tâches (ex. tâche d'évaluation de la compréhension des métaphores, de fluence verbale sémantique et alternée) ont été utilisés dans les trois études présentées, afin que les évaluations cliniques utilisées dans cette thèse soient relativement homogènes.

De plus, l'impact de la médication sur la compréhension des métaphores dans la MP a été contrôlé dans les études 2 et 3 de cette thèse. Puisque l'impact de la médication sur le langage est toujours controversé et que les participants ont été évalués avec leur médication dopaminergique dans les études SCP et TMS, on s'est assuré qu'il n'y avait eu aucun changement dans la médication des participants pendant toute la durée de chacune de ces études et que les participants étaient toujours évalués au même temps de la journée (c'est-à-dire après la même période de temps suivant la dernière prise de la médication), car les effets de la médication sur les symptômes moteurs varient régulièrement pendant le jour (périodes « on » et « off »).

En outre, puisqu'il existe très peu de données expérimentales sur les effets de la stimulation cérébrale sur les habiletés langagières dans la MP, les résultats de cette thèse sont très importants pour mieux informer les patients sur les effets secondaires de la SCP, pour mieux choisir les critères de sélection des patients ainsi que pour ouvrir la voie à de nouvelles avenues thérapeutiques (ex. iTBS). En effet, l'impact de la SCP du NST et des iTBS sur le langage dans la MP est sous-évalué. La grande majorité des études portent principalement sur les effets de ces techniques de stimulation sur les symptômes moteurs dans la MP alors que le langage est souvent laissé pour compte. Pourtant, les déficits langagiers peuvent influencer grandement la capacité à communiquer efficacement et, du même coup, affecter la qualité de vie, non seulement des patients, mais également de leurs

proches (Miller et al., 2006). Davantage d'études et de données sur les effets de la SCP et des iTBS sur les habiletés langagières dans la MP sont donc toujours utiles et encore nécessaires.

Finalement, les résultats de l'étude TMS ont apporté de nouvelles données sur les mécanismes neurophysiologiques en jeu dans le déficit de compréhension des métaphores chez un patient atteint de la MP. En effet, les résultats obtenus laissent croire que ce déficit pourrait être associé à un dysfonctionnement du dialogue inter-hémisphérique, possiblement causé par le dysfonctionnement des boucles fronto-striatales. Cette hypothèse devra être étudiée plus en profondeur, avec plus de patients atteints de la MP, pour tester sa validité. Cependant, les données de cette thèse pourront être très utiles comme point de départ, car ce sont les premières mesures neurophysiologiques prises en lien avec la capacité à comprendre les métaphores dans la MP.

## Limites

Les résultats des études SCP et TMS représentent une première série de données qui devront être validées par d'autres études avec plus de participants avant de pouvoir être généralisées à toute la population atteinte de la MP. En effet, il existe une grande hétérogénéité dans la population atteinte de cette maladie autant par rapport aux symptômes moteurs que cognitifs et l'étude SCP a permis d'évaluer les effets des stimulations électriques uniquement sur un sous-groupe de cette population. En outre, puisque l'étude TMS laisse suggérer que les iTBS auraient le potentiel d'améliorer la compréhension des métaphores dans la MP, la prochaine étape, serait assurément de vérifier si cet effet des iTBS et les changements neurophysiologiques observés suite à leur application (ex. diminution de la latence inter-hémisphérique et augmentation de l'excitabilité cérébrale) sont aussi notés chez un plus grand nombre de participants.

De plus, dans l'étude SCP, même si les patients présentaient des déficits en fluence verbale et une diminution de la vitesse de traitement des phrases métaphoriques et littérales, les patients atteints de la MP n'avaient pas de difficulté à comprendre les métaphores « on » et « off » stimulation électrique. Cette limite est possiblement associée aux critères de sélection des patients pour l'opération par SCP. En effet, ces critères tendent à exclure tous

les patients atteints de la MP qui ont des déficits cognitifs importants, ce qui exclut souvent les patients qui ont plusieurs déficits langagiers. Ainsi, l'étude SCP a permis de démontrer que les stimulations électriques du NST n'avaient pas d'impact négatif sur la compréhension des métaphores chez un groupe de patients atteints de la MP, mais les résultats de cette étude ne permettent pas d'affirmer que les stimulations électriques n'auraient pas eu d'impact bénéfique sur la compréhension des métaphores si elle avait été déficitaire chez les participants.

Enfin, dans l'étude TMS, la possibilité d'apprentissage liée au fait que le patient atteint de la MP a passé plusieurs fois une même tâche doit être prise en compte et représente une limite de cette thèse. En effet, même si chaque évaluation était séparée d'au moins six à huit semaines, qu'aucune autre amélioration significative n'a été observée dans les autres tâches cognitives effectuées et que l'amélioration de la compréhension des métaphores n'était plus significative à 14 et 20 semaines après la dernière séance de iTBS, on ne peut exclure, hors de tout doute, que l'amélioration de la compréhension des métaphores observée à la suite des iTBS soit causée, en partie, par un effet d'apprentissage de la tâche. D'autres études sont donc nécessaires avec plus de patients et un groupe contrôle pour vérifier cette possibilité.

### **Pistes de recherche**

Les résultats et les conclusions des études présentées ont ouvert la voie à de nouvelles propositions de recherche en continuité avec cette thèse. Plusieurs pistes de recherche sont présentées dans les sections suivantes.

TMS: quel est son impact sur l'activation de différentes régions cérébrales pendant la compréhension des métaphores?

Puisque des changements neurophysiologiques et une amélioration de la compréhension des métaphores, possiblement en lien avec les réseaux neuronaux connectés au cortex PFDL tels que les circuits fronto-striataux, ont été notés chez un participant suite aux iTBS du cortex PFDL droit, il serait très intéressant de vérifier, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), s'il y a un changement dans l'activation

cérébrale (régions corticales et/ou sous-corticales activées) lors de la passation de la tâche de compréhension des métaphores chez un groupe de participants atteints de la MP présentant des difficultés à comprendre les métaphores avant et après les dix séances de stimulation placebo (shams) et iTBS. Il serait ainsi possible de savoir, plus précisément, quelles régions cérébrales sont associées avec les changements observés dans la compréhension des métaphores.

SCP: quel est l'impact de la chirurgie sur la compréhension des métaphores?

Après avoir évalué l'impact des stimulations électriques du NST dans l'étude SCP sur la compréhension des métaphores dans la MP, il serait aussi pertinent de vérifier l'effet de la chirurgie par SCP sur cette habileté. En effet, compte tenu que les résultats obtenus par la seule équipe de recherche qui a vérifié l'impact de l'opération par SCP sur la compréhension des métaphores dans la MP sont divergents (Whelan et al., 2003; Whelan et al., 2005) et que les deux études effectuées contenaient très peu de participants (deux et cinq participants, respectivement), il est nécessaire d'investiguer avec un plus grand groupe de participants atteints de la MP l'impact de l'opération par SCP sur cette habileté. Ainsi, en évaluant la compréhension des métaphores chez les patients atteints de la MP sans médication (afin de ne pas évaluer en même temps la diminution des doses médicamenteuses après l'opération), juste avant l'opération et à différents temps après l'opération (ex. à 6, 9, 12 et 15 mois post-chirurgie) avec leur stimulateur fermé («off» stimulation), cela permettrait de vérifier uniquement l'impact de la chirurgie. En départageant l'impact de la chirurgie, des stimulations électriques et du changement de médication, il serait donc plus facile de cibler la (ou les) cause(s) des changements langagiers observés suite à la SCP et d'agir précisément sur cette (ou ces) cause(s).

Médication: quel est son impact sur la compréhension des métaphores dans la MP?

Étant donné que toutes les études de cette thèse ont été effectuées sans modifier la médication des patients atteints de la MP (avec médication dopaminergique) afin d'avoir des groupes plus homogènes et que l'impact de la médication sur la compréhension des métaphores est encore inconnu, il serait intéressant d'étudier directement l'influence de la médication sur cette habileté et de vérifier si son impact dépend de certaines variables (ex.



stade de la maladie et dose médicamenteuse). Puisque l'impact de la médication dopaminergique sur les habiletés exécutives et langagières est encore controversé, il est difficile de prédire les résultats d'une telle étude. Il est possible que, dans les premiers stades de la maladie, la médication dopaminergique améliore certaines fonctions cognitives qui sont davantage associées à la déplétion en dopamine dans le striatum dorsal tandis qu'elle détériore simultanément d'autres habiletés cognitives (surdose de dopamine), davantage associées au striatum ventral, relativement intact à ces stades (Cools, 2006). Il est important de connaître l'impact de la médication dopaminergique (et l'influence de différentes doses médicamenteuses) sur la compréhension des métaphores, non seulement, pour savoir si la médication peut être en cause dans les difficultés à comprendre les métaphores observées dans la MP, mais également pour vérifier si ce facteur peut influencer les résultats obtenus lorsqu'on évalue les effets de techniques comme la SCP et les iTBS sur cette habileté. En effet, il est possible que la combinaison de la SCP ou des iTBS avec la médication n'ait pas les mêmes impacts que l'utilisation de ces techniques sans médication sur les circuits fronto-striataux (Mattay et al., 2002), les mécanismes neurophysiologiques (Lefaucheur, 2005) et la compréhension des métaphores.

## **En conclusion**

Les études de cette thèse ont contribué à l'avancement des connaissances en ce qui concerne la compréhension des métaphores dans la MP et l'influence de la SCP et des iTBS. Cette thèse propose de nouvelles hypothèses neuroanatomiques qui pourront servir de point de départ à des études futures. Elle a également ouvert la voie à une nouvelle piste thérapeutique en apportant des premières données cliniques et neurophysiologiques sur les effets des iTBS sur le langage dans la MP. Par exemple, il est possible d'envisager que les iTBS pourraient être utilisées dans les premiers stades de la MP pour diminuer les troubles langagiers, en complément à un programme de remédiation cognitive ou orthophonique et à la médication. Les conclusions issues de cette thèse se veulent donc un prélude à une série de projets de recherche ayant pour but de mieux connaître les impacts des traitements existants sur le langage et de trouver éventuellement une méthode thérapeutique, ou une combinaison de méthodes, en mesure de diminuer les troubles langagiers dans la MP (incluant les difficultés à comprendre les métaphores).



## BIBLIOGRAPHIE

- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, *12*(10), 366–375.
- Alegret, M., Junqué, C., Valldeoriola, F., Vendrell, P., Pilleri, M., Rumià, J., & Tolosa, E. (2001). Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *58*(8), 1223–1227.
- Alexander, G., & Crutcher, M. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 266–271.
- Alexander, G., Crutcher, M., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Progress in Brain Research*, *85*, 119–146.
- Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2005). Summation of semantic priming and complex sentence comprehension in Parkinson’s disease. *Cognitive Brain Research*, *25*(1), 78–89. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.04.008
- Aranyi, Z. (2002). *The role of transcranial magnetic stimulation in the investigation of the human motor system*. Semmelweis University, Budapest.
- Arzouan, Y., Goldstein, A., & Faust, M. (2007). Dynamics of hemispheric activity during metaphor comprehension: electrophysiological measures. *NeuroImage*, *36*(1), 222–231. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.015
- Auclair-Ouellet, N., Chantal, S., Cantin, L., Prud’homme, M., Langlois, M., & Macoir, J. (2011). Transient Executive Dysfunction Following STN-DBS in Parkinson’s Disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, *38*(2), 360–363.
- Audenaert, K., Brans, B., Van Laere, K., Lahorte, P., Versijpt, J., van Heeringen, K., & Dierckx, R. (2000). Verbal fluency as a prefrontal activation probe: a validation study using 99mTc-ECD brain SPET. *European Journal of Nuclear Medicine*, *27*(12), 1800–1808. doi:10.1007/s002590000351
- Auriacombe, S., Grossman, M., Carvell, S., Gollomp, S., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (1993). Verbal Fluency Deficits in Parkinson’s Disease. *Neuropsychology*, *7*(2), 182–192.
- Barbeau, A. (1969). L-Dopa therapy in Parkinson’s disease: a critical review of nine year’s experience. *Canadian Medical Association Journal*, *101*(13), 59.
- Barker, A., Jalinous, R., & Freeston, I. (1985). Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, *1*, 1106–1107.

- Barwood, C., Murdoch, B. E., Riek, S., O'Sullivan, J., Wong, A., Lloyd, D., & Coulthard, A. (2013). Long term language recovery subsequent to low frequency rTMS in chronic non-fluent aphasia. *NeuroRehabilitation*, 32(4), 915–928. doi:10.3233/NRE-130915
- Barwood, C., Murdoch, B., Whelan, B., Lloyd, D., Riek, S., O' Sullivan, J., ... Wong, A. (2011). Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke. *European Journal of Neurology*, 18, 935–943. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03284.x
- Beudet, L., Beauvais, C., Chouinard, S., Desjardins, M., Panisset, M., Pourcher, E., & Soland, V. (2010). La maladie de Parkinson et ses traitements.
- Benabid, A., Koudsie, A., Benazzouz, A., Piallat, B., Krack, P., Limousin-Dowsey, P., ... Pollak, P. (2001). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 86, 405–412.
- Benabid, A., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D., Hommel, M., ... De Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 337(8738), 403–406.
- Benabid, A., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & De Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the vim thalamic nucleus for bilateral parkinson disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 50(1-6), 344–346.
- Benazzouz, A., & Hallett, M. (2000). Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology*, 55(12), S13–S16.
- Benninger, D. H., Berman, B., Houdayer, E., Pal, N., Luckenbaugh, D., Schneider, L., ... Hallett, M. (2011). Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease. *Neurology*, 76(7), 601–609. doi:10.1212/WNL.0b013e31820ce6bb
- Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., & Seitelberger, F. (1973). Brain Dopamine and the Syndromes of Parkinson and Huntington. *Journal of Neurological Sciences*, 20, 415–455.
- Blasko, D., & Connine, C. (1993). Effects of familiarity and aptness on metaphor processing. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 19(2), 295–308. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7681095>
- Boggio, P. S., Fregni, F., Berman, B., Mansur, C. G., Rosa, M., Rumi, D. O., ... Araujo Silva, M. T. (2005). Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Movement Disorders*, 20(9), 1178–1184. doi:10.1002/mds.20508

- Bohrn, I. C., Altmann, U., & Jacobs, A. M. (2012). Looking at the brains behind figurative language - A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies on metaphor, idiom, and irony processing. *Neuropsychologia*, *50*(11), 2669–2683. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.021
- Bottini, G., Corcoran, R., Sterzi, R., Paulesu, E., Schenone, P., Scarpa, P., ... Frith, C. (1994). The role of the right hemisphere in the interpretation of figurative aspects of language. A positron emission tomography activation study. *Brain*, *117*, 1241–1253.
- Bowdle, B. F., & Gentner, D. (1999). Metaphor Comprehension : From Comparison to Categorization. *Proceedings of the Twenty-First Annual Conference of the Cognitive Science Society*, 90–95.
- Bowdle, B. F., & Gentner, D. (2005). The career of metaphor. *Psychological Review*, *112*(1), 193–216. doi:10.1037/0033-295X.112.1.193
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008). Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Experimental Neurology*, *212*(1), 226–229. doi:10.1016/j.expneurol.2008.04.001
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, *318*(1), 121–134. doi:10.1007/s00441-004-0956-9
- Bridgers, S., & Delaney, R. (1989). Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology*, *39*, 417–419.
- Brown, R., & Marsden, C. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends in Neurosciences*, *13*(1), 21–29.
- Cardillo, E. R., Watson, C. E., Schmidt, G. L., Kranjec, A., & Chatterjee, A. (2012). From novel to familiar: Tuning the brain for metaphors. *NeuroImage*, *59*(4), 3212–3221. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.079
- Castelli, L., Perozzo, P., Zibetti, M., Crivelli, B., Morabito, U., Lanotte, M., ... Lopiano, L. (2006). Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *European Neurology*, *55*(3), 136–144. doi:10.1159/000093213
- Castelli, L., Rizzi, L., Zibetti, M., Angrisano, S., Lanotte, M., & Lopiano, L. (2010). Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *16*(2), 115–118. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.08.010
- Castner, J., Chenery, H., Silburn, P., Coyne, T., Sinclair, F., Smith, E., & Copland, D. (2008). Effects of subthalamic deep brain stimulation on noun/verb generation and

- selection from competing alternatives in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(6), 700–705. doi:10.1136/jnnp.2007.118729
- Castner, J. E., Chenery, H. J., Copland, D. A., Coyne, T. J., Sinclair, F., & Silburn, P. A. (2007). Semantic and affective priming as a function of stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*, 130, 1395–1407. doi:10.1093/brain/awm059
- Champagne-Lavau, M., Monetta, L., & Moreau, N. (2012). Impact of educational level on metaphor processing in older adults. *Revue Française de Linguistique Appliquée*, XVII(2), 89–100.
- Charcot, J. (1872). De la paralysie agitante. In *Oeuvres Complètes (t1) Leçon sur les maladies du système nerveux* (A Delahaye., pp. 155–188). Paris.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5, 235–245.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1–23. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.024
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(11), 1431–1441. doi:10.1016/S0028-3932(03)00117-9
- Cooper, J., Sagar, H. J., Doherty, S., Jordan, N., Tidswell, P., & Sullivan, E. V. (1992). Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. *Brain*, 115(6), 1701–1725.
- Cotelli, M., Calabria, M., Manenti, R., Rosini, S., Zanetti, O., Cappa, S. F., & Miniussi, C. (2011). Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(7), 794–797. doi:10.1136/jnnp.2009.197848
- Cotelli, M., Manenti, R., Cappa, S. F., Geroldi, C., Zanetti, O., Rossini, P. M., & Miniussi, C. (2006). Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 63(11), 1602–1604. doi:10.1001/archneur.63.11.1602
- Cotelli, M., Manenti, R., Cappa, S., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2008). Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *European Journal of Neurology*, 15(12), 1286–1292. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02202.x

- Cummings, J. L., & Benson, D. (1992). *Dementia: a clinical approach* (Butterworth). Stoheham, MA.
- Cummings, J. L., Darkins, A., Mendez, M., Hill, M., & Benson, D. (1988). Alzheimer disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology*, *38*(5), 680–684.
- d'Arsonval, A. (1896). Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *C R Soc Biol*, *3*, 450–457.
- Damiano, A. M., Snyder, C., Strausser, B., & Willian, M. K. (1999). A review of health-related quality-of-life concepts and measures for Parkinson's disease. *Quality of Life Research*, *8*, 235–243.
- Daniele, A., Albanese, A., Contarino, M., Zinzi, P., Barbier, A., Gasparini, F., ... Scerrati, M. (2003). Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(2), 175–182. doi:10.1136/jnnp.74.2.175
- Daskalakis, Z., Christensen, B., Fitzgerald, P., Roshan, L., & Chen, R. (2002). The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *Journal of Physiology*, *543*(1), 317–326. doi:10.1113/jphysiol.2002.017673
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's Disease : Mechanisms and Models. *Neuron*, *39*, 889–909.
- Desai, R. H., Binder, J. R., Conant, L. L., Mano, Q., & Seidenberg, M. S. (2011). The neural career of sensory-motor metaphors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(9), 2376–2386.
- Diamond, S., Markham, C., Hoehn, M., McDowell, F., & Muentner, M. (1989). Effect of age at onset on progression and mortality in Parkinson's disease. *Neurology*, *39*, 1187–1190.
- Dorsey, E., Constantinescu, R., Thompson, J., Biglan, K., Holloway, R., Kieburtz, K., ... Tanner, C. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, *68*(5), 384–386. doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*, *244*, 2–8.
- Elahi, B., Elahi, B., & Chen, R. (2009). Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-Systematic review of controlled clinical trials. *Movement Disorders*, *24*(3), 357–363. doi:10.1002/mds.22364

- Elbaz, A., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, E. J., ... Rocca, W. A. (2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *Journal of Clinical Epidemiology*, *55*(1), 25–31. doi:10.1016/S0895-4356(01)00425-5
- Faraday, M. (1965). Effects on the production of electricity from magnetism (1831). In L. Williams (Ed.), *Michael Faraday* (Basic Book., p. 531). New York.
- Fasano, A., Romito, L. M., Daniele, A., Piano, C., Zinno, M., Bentivoglio, A. R., & Albanese, A. (2010). Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*, *133*(9), 2664–2676. doi:10.1093/brain/awq221
- Flowers, K., Robertson, C., & Sheridan, M. (1995). Some characteristics of word fluency in Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, *9*(1), 33–46.
- Geddes, L. (1991). History of magnetic stimulation of the nervous system. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *8*, 3–9.
- Gelb, D., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, *56*(1), 33–39.
- Gentner, D., & Grudin, J. (1985). The evolution of mental metaphors in psychology: a 90-year retrospective. *American Psychologist*, *40*, 181–192.
- Gentner, D., & Wolff, P. (1997). Alignment in the Processing of Metaphor. *Journal of Memory and Language*, *37*(3), 331–355. doi:10.1006/jmla.1997.2527
- Gernsbacher, M. A., Keysar, B., Robertson, R. R., & Werner, N. K. (2001). The Role of Suppression and Enhancement in Understanding Metaphors. *Journal of Memory and Language*, *45*(3), 433–450. doi:10.1006/jmla.2000.2782
- Ghika, J., Villemure, J., Fankhauser, H., Favre, J., Assal, G., & Ghika-Schmid, F. (1998). Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *Journal of Neurosurgery*, *89*(5), 713–718.
- Gierski, F., & Ergis, A. (2004). Les fluences verbales: aspects théoriques et nouvelles approches. *L'année Psychologique*, *104*(2), 331–359. doi:10.3406/psy.2004.29670
- Giora, R. (1997). Understanding figurative and literal language: The graded salience hypothesis. *Cognitive Linguistics*, *8*(3), 183–206.
- Giora, R., & Fein, O. (1999). On understanding familiar and less-familiar figurative language. *Journal of Pragmatics*, *31*, 1601–1618.



- Gregory, M., & Waggoner, J. (1996). Factors that influence metaphor comprehension skills in adulthood. *Experimental Aging Research*, 22(1), 83–98. doi:10.1080/03610739608253999
- Grossman, M. (1999). Sentence Processing in Parkinson's Disease. *Brain and Cognition*, 40, 387–413.
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Alsop, D., Detre, J., Chen, W., & Gee, J. (2002). Age-related changes in working memory during sentence comprehension: an fMRI study. *NeuroImage*, 15(2), 302–317. doi:10.1006/nimg.2001.0971
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187–199. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026
- Halpern, C. H., Rick, J. H., Danish, S. F., Grossman, M., & Baltuch, G. H. (2009). Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 443–451. doi:10.1002/gps.2149
- Hamilton, R. H., Sanders, L., Benson, J., Faseyitan, O., Norise, C., Naeser, M., ... Coslett, H. B. (2010). Stimulating conversation: Enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation. *Brain and Language*, 113(1), 45–50. doi:10.1016/j.bandl.2010.01.001
- Hammond, C., Ammari, R., Bioulac, B., & Garcia, L. (2008). Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Movement Disorders*, 23(15), 2111–2121. doi:10.1002/mds.22120
- Haslinger, B., Erhard, P., Kampfe, N., Boecker, H., Rummeny, E., Schwaiger, M., ... Ceballos-Baumann, A. (2001). Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*, 124, 558–570.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 608–622. doi:10.1017/S1355617704104141
- Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033
- Huang, Y.-Z., & Rothwell, J. C. (2004). The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 115, 1069–1075.
- Ishikawa, S., Matsunaga, K., Nakanishi, R., Kawahira, K., Murayama, N., Tsuji, S., ... Rothwell, J. C. (2007). Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor

cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 118(5), 1033–1043.

- Jalinous, R. (1995). *Guide to Magnetic Stimulation (The Magsti.)*. Spring Gardens, UK.
- Joel, D., & Weiner, I. (1994). The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience*, 63(2), 363–379.
- Jourdain, V. (2010). *Effets de la neurostimulation dans la douleur chronique et la maladie de Parkinson*. Université Laval.
- Jung, T. Du, Kim, J. Y., Lee, Y. S., Kim, D. H., Lee, J. J., Seo, J. H., ... Chang, Y. (2010). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with chronic crossed aphasia: fMRI study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 42(16), 973–978. doi:10.2340/16501977-0637
- Kakuda, W., Abo, M., Kaito, N., Watanabe, M., & Senoo, A. (2010). Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: a case series pilot study. *The International Journal of Neuroscience*, 120, 60–66. doi:10.3109/00207450903445628
- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven Pattern of Dopamine Loss in the Striatum of Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 318, 876–880. doi:10.1056/NEJM198804073181402
- Kishore, A., Rao, R., Krishnan, S., Panikar, D., Sarma, G., Sivasanakaran, M., & Sarma, S. (2010). Long-term stability of effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: Indian Experience. *Movement Disorders*, 25(14), 2438–2444. doi:10.1002/mds.23106
- Klempířová, O., Jech, R., Urgošik, D., Klempíř, J., Špačková, N., Roth, J., & Růžička, E. (2007). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Cognitive Functions in Parkinson's Disease. *Prague Medical Report*, 108(4), 315–323.
- Ko, J. H., Monchi, O., Ptito, A., Bloomfield, P., Houle, S., & Strafella, A. P. (2008). Theta burst stimulation-induced inhibition of dorsolateral prefrontal cortex reveals hemispheric asymmetry in striatal dopamine release during a set-shifting task - a TMS-[(11)C]raclopride PET study. *European Journal of Neuroscience*, 28(10), 2147–2155. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06501.x
- Kostic, V., Filipovic, S., Lecic, D., Momcilovic, D., Sokic, D., & Sternic, N. (1994). Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(10), 1265–1267. doi:10.1136/jnnp.57.10.1265

- Kulisevsky, J., Avila, A., Barbanoj, M., Antonijoan, R., Berthier, M. L., & Gironell, A. (1996). Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain*, *119*(6), 2121–2132. doi:10.1093/brain/119.6.2121
- Lakoff, G. (1993). The contemporary theory of metaphor. In A. Ortony (Ed.), *Metaphor and Thought* (Cambridge ., pp. 202–251). Cambridge.
- Lakoff, G., & Johnson, M. (1980). *Metaphors we live by* (University.). Chicago.
- Lange, K., Robbins, T., Marsden, C., James, M., Owen, A., & Paul, G. (1992). L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, *107*, 394–404.
- Lefaucheur, J.-P. (2005). Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *116*(2), 244–253. doi:10.1016/j.clinph.2004.11.017
- Lefaucheur, J.-P. (2009). Methods of therapeutic cortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *39*(1), 1–14. doi:10.1016/j.neucli.2008.11.001
- Lefaucheur, J.-P., Drouot, X., Von Raison, F., Ménard-Lefaucheur, I., Cesaro, P., & Nguyen, J.-P. (2004). Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, *115*(11), 2530–2541. doi:10.1016/j.clinph.2004.05.025
- Lewis, F. M., Lapointe, L. L., Murdoch, B. E., & Chenery, H. J. (1998). Language impairment in Parkinson's disease. *Aphasiology*, *12*(3), 193–206. doi:10.1080/02687039808249446
- Lieberman, A. (2006). Depression in Parkinson's disease - a review. *Acta Neurologica Scandinavica*, *113*(1), 1–8. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00536.x
- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A.-L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, *339*(16), 1105–1111.
- Lomarev, M. P., Kanchana, S., Bara-Jimenez, W., Iyer, M., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (2006). Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(3), 325–331. doi:10.1002/mds.20713
- Lu, M., Preston, J., & Strick, P. (1994). Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *The Journal of Comparative Neurology*, *341*(3), 375–392. doi:10.1002/cne.903410308

- Mattay, V. S., Tessitore, A., Callicott, J. H., Bertolino, A., Goldberg, T. E., Chase, T. N., ... Weinberger, D. R. (2002). Dopaminergic Modulation of Cortical Function in Patients with Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, *51*, 156–164. doi:10.1002/ana.10078
- Mattis, P., Chaya, B., & Kathryn, L. (2013). Neuropsychological Considerations for Parkinson's Disease Patients Being Considered for Surgical Intervention with Deep Brain Stimulation. In *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia* (Springer., pp. 363–383). New York.
- Mckinlay, A., Dalrymple-Alford, J., Grace, R., & Roger, D. (2009). The effect of attentional set-shifting, working memory, and processing speed on pragmatic language functioning in Parkinson's disease. *European Journal of Cognitive Psychology*, *21*(2-3), 330–346.
- McNamara, P., & Durso, R. (2003). Pragmatic communication skills in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language*, *84*(3), 414–423. doi:10.1016/S0093-934X(02)00558-8
- Medtronic Inc. (2014). Benefits and Risks – DBS Therapy. Retrieved May 20, 2002, from <http://www.medtronic.com/patients/parkinsons-disease/therapy/benefits-and-risks/index.htm>
- Miller, N., Noble, E., Jones, D., & Burn, D. (2006). Life with communication changes in Parkinson's disease. *Age and Ageing*, *35*(3), 235–239. doi:10.1093/ageing/afj053
- Monetta, L., Grindrod, C. M., & Pell, M. D. (2009). Irony comprehension and theory of mind deficits in patients with Parkinson's disease. *Cortex*, *45*(8), 972–981. doi:10.1016/j.cortex.2009.02.021
- Monetta, L., & Pell, M. D. (2007). Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language*, *101*(1), 80–89. doi:10.1016/j.bandl.2006.06.007
- Montgomery, E. B., & Gale, J. T. (2008). Mechanisms of action of deep brain stimulation(DBS). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(3), 388–407. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.06.003
- Moreau, C., Defebvre, L., Bleuse, S., Blatt, J., Duhamel, A., Bloem, B., & Destée, A. (2008). Externally provoked freezing of gait in open runways in advanced Parkinson's disease results from motor and mental collapse. *Journal of Neural Transmission*, *115*(10), 1431–1436.
- Moro, E., Esselink, R., Xie, J., Hommel, M., Benabid, A., & Pollak, P. (2002). The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*, *59*(5), 706–713. doi:10.1212/WNL.59.5.706

- Morrison, C., Borod, J., Perrine, K., Beric, A., Brin, M., Rezai, A., ... Olanow, C. (2004). Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(2), 165–181. doi:10.1016/S0887-6177(03)00004-0
- Mottaghy, F., Hungs, M., Brugmann, M., Sparing, R., Boroojerdi, B., Foltys, H., ... Topper, R. (1999). Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *53*(8), 1806–1806. doi:10.1212/WNL.53.8.1806
- Müller-Dahlhaus, M., Liu, Y., & Ziemann, U. (2008). Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex a pharmacological TMS study. *Journal of Physiology*, *586*(2), 495–514. doi:10.1113/jphysiol.2007.142059
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*(8), 1239–1245. doi:10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95
- Naeser, M. A., Martin, P. I., Lundgren, K., Klein, R., Kaplan, J., Treglia, E., ... Pascual-Leone, A. (2010). Improved language in a chronic nonfluent aphasia patient after treatment with CPAP and TMS. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *23*(1), 29–38. doi:10.1097/WNN.0b013e3181bf2d20
- Naeser, M. A., Martin, P. I., Nicholas, M., Baker, E. H., Seekins, H., Kobayashi, M., ... Pascual-Leone, A. (2005). Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain and Language*, *93*(1), 95–105. doi:10.1016/j.bandl.2004.08.004
- Nakano, K. (2000). Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain and Development*, *22*, S5–S16. doi:10.1016/S0387-7604(00)00139-X
- Natsopoulos, D., Katsarou, Z., Alevriadou, A., Grouios, G., Bostantzopoulou, S., & Mentenopoulos, G. (1997). Deductive and inductive reasoning in Parkinson's disease patients and normal controls: Review and experimental evidence. *Cortex*, *33*, 463–481.
- Ni, Z., & Chen, R. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation: faster or longer is not necessarily more. *Journal of Physiology*, *586*(16), 3733–3734. doi:10.1113/jphysiol.2008.159301
- Nunberg, G. (1979). The non-uniqueness of semantic solutions: polysemy. *Linguistics and Philosophy*, *3*(2), 143–184.
- Ory-Magne, F., Brefel-Courbon, C., Simonetta-Moreau, M., Fabre, N., Lotterie, J. A., Chaynes, P., ... Rascol, O. (2007). Does ageing influence deep brain stimulation

outcomes in Parkinson's disease? *Movement Disorders*, 22(10), 1457–1463.  
doi:10.1002/mds.21547

- Pal, E., Nagy, F., Aschermann, Z., Balazs, E., & Kovacs, N. (2010). The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Movement Disorders*, 25(14), 2311–2317. doi:10.1002/mds.23270
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 254–258.
- Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia . II . The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews*, 20, 128–154.
- Parkinson, J. (1817). *An essay on the shaking palsy*. (Nesly & Jones, Eds.) (Sherwood.). London.
- Parsons, T. D., Rogers, S. A., Braaten, A. J., Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology*, 5(7), 578–588. doi:10.1016/S1474-4422(06)70475-6
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117, 847–858.
- Pell, M. D., & Monetta, L. (2008). How Parkinson's Disease Affects Non-verbal Communication and Language Processing. *Language and Linguistics Compass*, 2(5), 739–759. doi:10.1111/j.1749-818X.2008.00074.x
- Pexman, P. M., Ferretti, T. R., & Katz, A. N. (2000). Discourse Factors That Influence Online Reading of Metaphor and Irony. *Discourse Processes*, 29(3), 201–222. doi:10.1207/S15326950dp2903
- Phillips, L., Litcofsky, K. A., Pelster, M., Gelfand, M., Ullman, M. T., & Charles, P. D. (2012). Subthalamic nucleus deep brain stimulation impacts language in early Parkinson's disease. *PloS One*, 7(8), e42829. doi:10.1371/journal.pone.0042829
- Pignatti, R., Ceriani, F., Bertella, L., Mori, I., & Semenza, C. (2006). Naming abilities in spontaneous speech in Parkinson and Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 99(1-2), 113–114. doi:10.1016/j.bandl.2006.06.071
- Pillon, B., Ardouin, C., Damier, P., Krack, P., Houeto, J. L., Klinger, H., ... Agid, Y. (2000). Neuropsychological changes between “off” and “on” STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*, 55, 411–418.

- Pluck, G., & Brown, R. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *73*(6), 636–642. doi:10.1136/jnnp.73.6.636
- Poewe, W., Berger, W., Benke, T., & Schelosky, L. (1991). High-speed Memory Scanning in Parkinson's Disease: Adverse Effects of Levodopa. *Annals of Neurology*, *29*, 670–673.
- Pollak, P., Benabid, A., Gross, C., Gao, D., Laurent, A., Benazzouz, A., ... Perret, J. (1993). [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)*, *149*, 175–176.
- Randolph, C., Braun, A. R., Goldberg, T. E., & Chase, T. N. (1993). Semantic fluency in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's disease: Dissociation of storage and retrieval failures. *Neuropsychology*, *7*(1), 82–88. doi:10.1037//0894-4105.7.1.82
- Ransmayr, G., Poewe, W., Pbrer, S., Gerstenbrand, F., Leidlmair, K., & Mayr, U. (1986). Prognostic Implications of the Motor Symptoms of Parkinson's Disease with Respect to Clinical, Computertomographic and Psychometric Parameters. *Journal of Neural Transmission*, *67*, 1–14.
- Ridding, M. C., & Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience*, *8*, 559–567.
- Rodriguez-Oroz, M., Obeso, J., Lang, A., Houeto, J., Pollak, P., Rehncrona, S., ... Van Blercom, N. (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, *128*, 2240–2249. doi:10.1093/brain/awh571
- Roediger, H. (1980). Memory metaphors in cognitive psychology. *Memory & Cognition*, *8*, 231–246.
- Roos, R., Jongen, J., & Van der Velde, E. (1996). Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *11*(3), 236–242.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & The Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2008–2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016
- Rothlind, J. C., Cockshott, R. W., Starr, P. A., & Marks, W. J. (2007). Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*(1), 68–79. doi:10.1017/S1355617707070105
- Sagar, H. J. (1991). Specificity of cognitive impairment in neurological disease: a methodological critique of Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, *4*(2), 89–102.

- Saint-Cyr, J. A., Trépanier, L. L., Kumar, R., Lozano, A. M., & Lang, A. (2000). Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*, *123*, 2091–2108.
- Schmidt, G. L., & Seger, C. A. (2009). Neural correlates of metaphor processing: the roles of figurativeness, familiarity and difficulty. *Brain and Cognition*, *71*(3), 375–386. doi:10.1016/j.bandc.2009.06.001.Neural
- Schoenberg, M. R., Mash, K. M., Bharucha, K. J., Francel, P. C., & Scott, J. G. (2008). Deep brain stimulation parameters associated with neuropsychological changes in subthalamic nucleus stimulation for refractory Parkinson's disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *86*(6), 337–344. doi:10.1159/000163554
- Schrag, A., Barone, P., Brown, R. G., Leentjens, A. F., McDonald, W. M., Starkstein, S. E., ... Goetz, C. G. (2007). Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders*, *22*(8), 1077–1092. doi:10.1002/mds.21333
- Schrag, A., Ben-shlomo, T., Brown, R., Marsden, C. D., & Quinn, N. (1998). Young-Onset Parkinson's Disease Revisited-Clinical Features, Natural History, and Mortality. *Move*, *13*(6), 885–894.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*, 308–312.
- Schuurman, P. R., Bosch, A., Bossuyt, P., Bonsel, G., Van Someren, E. J., de Bie, R. M., ... Speelman, J. D. (2000). A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*, *342*, 461–468.
- Silveri, M. C., Ciccarelli, N., Baldonero, E., Piano, C., Zinno, M., Soleti, F., ... Daniele, A. (2012). Effects of stimulation of the subthalamic nucleus on naming and reading nouns and verbs in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *50*(8), 1980–1999. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.023
- Smeding, H., Speelman, J. D., Huizenga, H. M., Schuurman, P. R., & Schmand, B. (2011). Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *82*(7), 754–760. doi:10.1136/jnnp.2007.140012
- Smith, M., Pollio, H., & Pitts, M. (1981). Metaphor as intellectual history: conceptual categories underlying figurative usage in American English from 1675–1975. *Linguistics*, *19*, 911–935.
- Spica, V., Pekmezović, T., Svetel, M., & Kostić, V. S. (2013). Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *260*(1), 131–137. doi:10.1007/s00415-012-6600-9



- Spiegel, E., Wycis, H., Marks, M., & Lee, A. (1947). Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*, *106*(2754), 349–350.
- Srovnalova, H., Marecek, R., Kubikova, R., & Rektorova, I. (2012). The role of the right dorsolateral prefrontal cortex in the Tower of London task performance: repetitive transcranial magnetic stimulation study in patients with Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, *223*(2), 251–257. doi:10.1007/s00221-012-3255-9
- Storandt, M., & VandenBos, G. (1989). The adult years: Continuity and change (American P., pp. 9–40). Washington DC.
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *The Journal of Neuroscience*, *21*(RC157), 1–4.
- Strafella, A. P., Paus, T., Fraraccio, M., & Dagher, A. (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, *126*, 2609–2615. doi:10.1093/brain/awg268
- Szaflarski, J. P., Vannest, J., Wu, S. W., DiFrancesco, M. W., Banks, C., & Gilbert, D. L. (2011). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Medical Science Monitor*, *17*(3), CR132–CR139. doi:881446
- Takahashi, H., & Wakabayashi, K. (2001). The cellular pathology of Parkinson's disease. *Neuropathology*, *21*, 315–322.
- Tavella, A., Bergamasco, B., Bosticco, E., Lanotte, M., Perozzo, P., Rizzone, M., ... Lopiano, L. (2002). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: long-term follow-up. *Neurol Sci*, *23*, S111–S112. doi:10.1136/jnnp.2008.158576
- Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H. W., & Visser-Vandewalle, V. (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in Neurobiology*, *76*(6), 393–413. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.09.005
- Temel, Y., Kessels, A., Tan, S., Topdag, A., Boon, P., & Visser-Vandewalle, V. (2006). Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, *12*(5), 265–272. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.01.004
- Thibodeau, P. H., & Durgin, F. H. (2011). Metaphor Aptness and Conventionality: A Processing Fluency Account. *Metaphor and Symbol*, *26*(3), 206–226. doi:10.1080/10926488.2011.583196

- Thielscher, A., & Kammer, T. (2004). Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clinical Neurophysiology*, *115*, 1697–1708.
- Thobois, S., Dominey, P., Fraix, V., Mertens, P., Guenet, M., Zimmer, L., ... Broussolle, E. (2002). Effects of subthalamic nucleus stimulation on actual and imagined movement in Parkinson's disease: a PET study. *Journal of Neurology*, *249*(12), 1689–1698. doi:10.1007/s00415-002-0906-y
- Tremblay, C., Achim, A. M., Macoir, J., & Monetta, L. (2013). The heterogeneity of cognitive symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *84*(11), 1265–1272. doi:10.1136/jnnp-2013-305021
- Tremblay, T., Baum, S., & Phillips, N. (2010). Une tâche de compréhension métaphorique pour les potentiels évoqués. In *Poster session presented at the Congrès du Centre de recherche sur le langage, l'esprit et le cerveau*. Montreal, Canada.
- Troster, A., Paolo, A., Lyons, K., Glatt, S., Hubble, J., & Koller, W. (1995). The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: A pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology*, *45*, 672–676.
- Uekermann, J., Daum, I., Peters, S., Wiebel, B., Przuntek, H., & Müller, T. (2003). Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *107*(13), 341–348.
- Ueno, S., Tashiro, T., & Harada, K. (1988). Localized stimulation of neural tissue in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Physiol*, *64*, 5862–5864.
- Vachon-Joannette, J., Tremblay, C., Langlois, M., Chantal, S., & Monetta, L. (2013). Are non-literal language comprehension deficits related to a theory of mind deficit in Parkinson's disease? *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement*, *11*(2), 208–214. doi:10.1684/pnv.2013.0402
- Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S., Stiggelbout, A., Middelkoop, H., & van Hilten, J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(11), 1182–1187. doi:10.1136/jnnp.2006.112367
- Volkman, J. (2004). Deep Brain Stimulation for the Treatment of Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *21*(1), 6–17. doi:10.1097/00004691-200401000-00003
- Vuksanović, J., Jelić, M. B., Milanović, S. D., Kačar, K., Konstantinović, L., & Filipović, S. R. (2015). Improvement of language functions in a chronic non-fluent post-stroke aphasic patient following bilateral sequential theta burst magnetic stimulation.

*Neurocase: The Neural Basis of Cognition*, 21(2), 244–250.  
doi:10.1080/13554794.2014.890731

Walckiers, G. (2009). *Bio-Electromagnetic Model of Deep Brain Stimulation*. École polytechnique fédérale de Lausanne.

Whelan, B., Murdoch, B., Theodoros, D., Hall, B., & Silburn, P. (2003). Defining a role for the subthalamic nucleus within operative theoretical models of subcortical participation in language. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 1543–1550.

Whelan, B.-M., Murdoch, B. E., Theodoros, D. G., Silburn, P., & Hall, B. (2005). Beyond verbal fluency: investigating the long-term effects of bilateral subthalamic (STN) deep brain stimulation (DBS) on language function in two cases. *Neurocase*, 11(2), 93–102.  
doi:10.1080/13554790590925501

Wickremaratchi, M., Ben-Shlomo, Y., & Morris, H. (2009). The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 6, 450–456.

Wong, I., & Tsang, H. (2013). A review on the effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on post-stroke aphasia. *Reviews in the Neurosciences*, 24(1), 105–114. doi:10.1515/revneuro-2012-0072

Wu, A., Fregni, F., Simon, D., Deblieck, C., & Pascual-Leone, A. (2008). Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics*, 52, 345–361.

Wu, B., Han, L., Sun, B.-M., Hu, X.-W., & Wang, X.-P. (2014). Influence of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30(1), 153–161. doi:10.1007/s12264-013-1389-9

Yahr, M. (1990). Principles of medical treatment. In G. Stern (Ed.), *Parkinson's disease* (Chapman an., pp. 495–508). London.

Yamanaka, T., Ishii, F., Umemura, A., Miyata, M., Horiba, M., Oka, Y., ... Ojika, K. (2012). Temporary deterioration of executive function after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 114(4), 347–351. doi:10.1016/j.clineuro.2011.11.009

Yang, F. G., Fuller, J., Khodaparast, N., & Krawczyk, D. C. (2010). Figurative language processing after traumatic brain injury in adults: a preliminary study. *Neuropsychologia*, 48(7), 1923–1929. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.011

Youdim, M., & Riederer, P. (1997). Understanding Parkinson's disease (Scientific., pp. 52–59).

- Zangaglia, R., Pasotti, C., Mancini, F., Servello, D., Sinforiani, E., & Pacchetti, C. (2012). Deep Brain Stimulation and Cognition in Parkinson's disease: An Eight-Year Follow-up Study. *Movement Disorders*, 27(9), 1190–1191. doi:10.1002/mds.25059
- Zanini, S., Bryan, K., De Luca, G., & Bava, A. (2005). The effects of age and education on pragmatic features of verbal communication: Evidence from the Italian version of the Right Hemisphere Language Battery (I-RHLB). *Aphasiology*, 19(12), 1107–1133. doi:10.1080/02687030500268977
- Zanini, S., Melatini, C. A., Capus, L., Gioulis, M., Vassallo, A., & Bava, A. (2003). Language recovery following subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *NeuroReport*, 14(3), 511–516. doi:10.1097/01.wnr.0000058775.36017
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(4), 193–210.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(7), 1127–1144. doi:10.1080/13803390500246910
- Ziemann, U., Paulus, W., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Byblow, W. D., Berardelli, A., ... Rothwell, J. C. (2008). Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation*, 1(3), 164–182. doi:10.1016/j.brs.2008.06.006
- Ziemssen, T., & Reichmann, H. (2007). Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13(6), 323–332. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.12.014