

L'IRM cérébrale: un outil pour la compréhension de la dyslexie de développement

Une revue sélective¹

■ E. Vinckenbosch, St. Eliez

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Département de psychiatrie, Faculté de Médecine de l'Université de Genève, HUG

Summary

Vinckenbosch E, Eliez S. [Magnetic Resonance Imaging: a tool for the understanding of developmental dyslexia.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2002;153:361-71.

Developmental dyslexia is a frequently diagnosed reading disorder, found in 4–10% of the population, characterised by reading difficulty despite normal intelligence and educational opportunities. A large and methodologically diverse body of literature suggests that the origins of developmental dyslexia are biological, but the exact nature of the underlying mechanisms remains under debate. Several neurobehavioural studies support the view that an impairment in phonological processing, namely in segmenting and manipulating the language constituents, is the core deficit of dyslexia. Other studies focus on possible visual deficits in dyslexia, particularly on a subsystem of the visual pathways (magnocellular theory of dyslexia). Finally, it has been found that dyslexics present difficulties in processing brief stimuli in rapid temporal sequences. This “temporal processing impairment” theory of dyslexia encompasses several systems (visual, auditive, motor) and could account for the phonological deficits, the visual deficits as well as other symptoms often associated with dyslexia. The relative contribution of the deficits underlined by these three principal hypotheses in the aetiology of dyslexia remains unknown and needs further investigation.

This paper reviews, in light of these cognitive hypotheses, the neurobiological results provided by selected structural and functional magnetic resonance imaging (MRI) studies. MRI offers a high spatial resolution and contrast, without the risk of radiation exposure. It has therefore become the preferred imaging technique for children and

adolescents. The two goals of this review are (1) to demonstrate how MRI studies contribute to our understanding of the mechanisms underlying developmental dyslexia and (2) to update clinicians on the methodological issues pertaining to image acquisition and analysis, promoting critical reading of future MRI studies.

Historically, neuropathological studies were the first to lay claim for a neurological basis of dyslexia. These postmortem analyses on a small number of dyslexic subjects revealed microscopic cortical anomalies as well as abnormal patterns of hemispheric asymmetry. Their results, even if controversial, suggested a possible abnormality in dyslexics' prenatal brain development and inspired the subsequent in vivo imaging studies. Though initial studies pointed to a pathological rightward asymmetry or symmetry of the planum temporale (superior surface of the temporal lobe, related to language functions), recent findings suggest more subtle differences regarding the tissue composition of the temporal lobe as well as a more widespread variation in neuroanatomy. Several functional imaging studies provide converging evidence that a disruption in multiple cortical regions impairs the dyslexics during reading. Specifically, underactivation of a left posterior cortical region (temporo-parieto-occipital cortex) has been observed among different dyslexic populations during phonological tasks. Moreover, an overactivation of the homologous regions in the right hemisphere and the inferior frontal gyrus was attributed to a compensating strategy in the dyslexic group. It has been hypothesised that a deficit of connectivity between these cortical regions could be an additional neural basis for dyslexia. This hypothesis is supported by structural studies that found abnormalities in the corpus callosum and, using diffusion tensor magnetic resonance imaging, in the microstructure of the white matter. In the last years, functional

Correspondance:
Dr Stephan Eliez
41, chemin des Crêts-de-Champel
CH-1206 Genève
e-mail: stephan.eliez@medicine.unige.ch

1 Ce travail a bénéficié du support du Fonds National de la Recherche en Suisse au Dr S. Eliez (32-63134.00), ainsi que du soutien du Fonds Frutiger-Bickel au Dr E. Vinckenbosch.

MRI studies investigated the more controversial magnocellular and temporal processing deficit theories of dyslexia.

The combination of various neuroimaging techniques will allow future studies to specify the biological markers underlying developmental dyslexia and to better relate them to the different subtypes of developmental dyslexia. An understanding of the neurological mechanisms of dyslexia will ultimately promote more targeted treatments and improve the life of affected individuals and their families.

Keywords: dyslexia; brain; MRI; functional neuroimaging; reading disorder

Introduction

La dyslexie de développement affecte 4–10% de la population. Elle est caractérisée par un déficit sévère d'acquisition de la lecture, en dépit d'une intelligence normale, d'un accès adéquat aux possibilités éducatives et en l'absence de diagnostic neurologique ou psychiatrique supplémentaire. Cette affection, par les difficultés d'adaptation et d'intégration sociale qu'elle suscite, représente un problème de santé publique. Durant ces deux dernières décennies, les techniques de neuroimagerie ont grandement contribué à améliorer notre compréhension de la dyslexie. On assiste, depuis la fin des années 1980, à l'emploi de plus en plus fréquent de la résonance magnétique nucléaire (IRM) en recherche. Cette technique offre l'avantage d'une haute résolution spatiale et génère des images au contraste supérieur, analysables dans les trois plans de l'espace. Enfin, l'absence d'exposition aux radiations fait de l'IRM un outil de choix pour l'étude de jeunes sujets et résout le dilemme éthique de soumettre des individus à des radiations à seule fin de recherche.

Notre objectif est de présenter une revue sélective des études faites par IRM sur la dyslexie de développement. En effet, au vu du nombre d'études publiées à ce jour, nous avons préféré présenter les travaux qui présentent un caractère particulier que ce soit par l'aspect novateur de l'étude, la qualité de la méthode utilisée ou la taille de l'échantillon. Afin de promouvoir la capacité des médecins et thérapeutes à juger de futures études de neuroimagerie dans les domaines de la psychiatrie ou de la neurologie, nous tenterons de montrer comment des qualités intrinsèques aux données (résolutions des images, plan d'acquisition des données, etc.) ou des méthodologies différentes peuvent influencer les résultats obtenus. Enfin, nous essayerons d'établir des liens entre les résul-

tats d'imagerie et les principales hypothèses étiologiques de cette affection.

Les études neurocomportementales conduites auprès de sujets dyslexiques ont résulté en différentes hypothèses cognitives de la dyslexie de développement. Parmi elles, trois hypothèses dominent le champ de la recherche: (1) l'hypothèse phonologique, (2) l'hypothèse magnocellulaire et, (3) l'hypothèse d'un déficit de traitement temporel de l'information.

La première stipule que l'appréciation de la nature segmentée du langage («conscience phonologique») a un rôle primordial dans l'apprentissage de la lecture. Le lecteur débutant doit dans un premier temps réaliser que les mots se décomposent en petites unités sonores indépendantes, appelées phonèmes [1]. Il doit ensuite comprendre que les constituants des mots écrits, les graphèmes, possèdent une correspondance avec ces phonèmes. Le lecteur pourra ensuite effectuer les conversions grapho-phonologiques qui permettent le décodage et l'acquisition de nouveaux mots. Un nombre important d'études neurocomportementales ont montré qu'une incapacité à isoler et à manipuler les phonèmes est au cœur des difficultés rencontrées par les sujets dyslexiques [2–4]. Les performances phonologiques semblent prédire chez des enfants d'âge préscolaire leurs futures aptitudes à lire [5–7]. Ces déficits persistent en partie chez les adultes dyslexiques [2, 4]. De plus, un entraînement ciblé sur la conscience phonologique facilite l'acquisition de la lecture [8–11]. Cette explication phonologique de la dyslexie représente le contexte cognitif de plusieurs études de neuroimagerie que nous présenterons dans cette revue.

Certaines manifestations cliniques de la dyslexie, comme la confusion entre des lettres symétriques (b/d) ou d'apparence similaire (m/n) pourraient résulter de déficits visuels plutôt que phonologiques. La prédominance de ce type de déficits chez certains dyslexiques a conduit à les qualifier de «dyseidétiques» par opposition aux dyslexiques «dysphonétiques». Les premiers sont moins habiles dans la reconnaissance visuelle globale des mots, alors que les derniers sont avant tout affectés dans les processus d'assemblage phonologique. Plusieurs travaux explorant l'hypothèse d'un déficit visuel dans la dyslexie ont mis en évidence des anomalies de la perception visuelle, impliquant spécifiquement la voie magnocellulaire. Le système visuel est divisé fonctionnellement et anatomiquement en deux voies parallèles: la voie magnocellulaire et la voie parvocellulaire. La voie parvocellulaire est responsable de la vision des couleurs et de la perception des détails. La voie magnocellulaire traite principalement les stimuli

rapides, en mouvement et de faible contraste. Des études psychophysiologiques [12–14] et de potentiels évoqués [15–18] ont montré chez certains sujets dyslexiques une diminution de la sensibilité à des stimuli spécifiques de la voie magnocellulaire. Lors des mouvements de saccades engendrés par la lecture, ces déficits pourraient altérer la netteté avec laquelle sont perçus les graphèmes et par là même constituer un obstacle à la conversion des graphèmes en phonèmes. En dépit d'une vive controverse [19], cette théorie a l'attrait de pouvoir s'étendre au système auditif qui posséderait également un sous-système composé de larges neurones et responsable de l'analyse des stimuli acoustiques transitoires [20]. Une anomalie de ces deux systèmes magnocellulaires permettrait d'expliquer les déficits phonologiques ainsi que les déficits visuels.

La troisième hypothèse suggère qu'un déficit plus global touchant différents systèmes neuroaux (visuel, auditif, moteur) affecte les sujets dyslexiques dans leur rapidité à traiter l'information temporelle. Un certain nombre d'études ont montré que ces sujets présentaient des difficultés à discriminer et à se rappeler de la séquence de stimuli brefs visuels ou auditifs [21]. De manière similaire, une incapacité à effectuer des mouvements en séquence rapide avec les mains ou avec la bouche a été observée chez des dyslexiques, sans que ces mouvements n'aient de signification linguistique [22, 23]. Au niveau langagier, ces déficits interviendraient dans la perception des transitions brèves entre syllabes et voyelles. Ces transitions auraient un rôle crucial pour la discrimination des phonèmes et donc pour le développement de la conscience phonologique [24–27]. Plusieurs études ont montré qu'il était possible d'améliorer les performances linguistiques de sujets atteints de troubles du langage ou de la lecture en manipulant les caractéristiques temporelles de stimuli auditifs [28–31]. Cette hypothèse, en impliquant plusieurs systèmes (sensoriels et moteurs) intègre de façon intéressante la complexité des modalités cognitives impliquées dans la lecture. Elle a néanmoins été controversée, notamment par certains auteurs [32] qui attribuent ces différences à un problème de nature exclusivement linguistique et non à un déficit perceptif plus général.

Les premières indications qu'une cause neurobiologique puisse être à l'origine de la dyslexie nous viennent des études post mortem. Des observations neuropathologiques [33–35] faites sur huit cerveaux de dyslexiques ont mis en évidence des altérations corticales microscopiques (polymicrogyri, ectopies, foyers de dysplasie neuronale) concentrées dans les aires du langage de l'hémisphère gauche ainsi qu'une symétrie atypique du

planum temporal, due à une augmentation du planum droit. Cette région, correspondant à la partie supéro-postérieure du gyrus temporal supérieur, fait partie du cortex auditif associatif. Il a été estimé que 65 à 75% de la population générale présente une asymétrie vers la gauche du planum temporal et que cette asymétrie usuelle est associée aux fonctions langagières [36–38]. Les auteurs ont attribué la symétrie observée chez les dyslexiques à une insuffisance d'involution corticale du lobe temporal droit et les anomalies microscopiques à des défauts de migration neuronale durant le développement fœtal. Ces découvertes précoces ont d'emblée dirigé les recherches d'imagerie quantitative plus récentes sur l'étude des régions temporales, des symétries/asymétries cérébrales ainsi que des voies de connections inter-hémisphériques.

Dans les sections qui suivent, nous allons décrire les différences structurelles et fonctionnelles mises en évidence à l'aide de l'IRM et montrer comment ces différences s'articulent avec les hypothèses étiologiques actuelles de la dyslexie de développement.

Imagerie structurelle

Lobe temporal

Pour des raisons soulignées plus haut, nombre d'études ont porté leur intérêt sur le lobe temporal et plus spécifiquement sur le planum temporal. Leurs divergences rendent la considération des méthodes utilisées indispensable à l'appréciation de leurs conclusions.

Les premières études ont en particulier étudié le degré de latéralisation du planum temporal. En reconstruisant la surface du planum temporal à partir de coupes coronales, Larsen et al. [39], parmi les premiers, ont observé une symétrie du planum temporal chez 70% des 19 sujets dyslexiques observés, alors que les contrôles ($n = 17$, appariés pour l'âge, le sexe et le QI, non-appariés pour la préférence manuelle) présentaient une asymétrie en faveur de la gauche dans 70% des cas. Ces résultats se heurtent cependant à de sérieuses limitations méthodologiques et statistiques. Un intervalle entre les coupes d'acquisition coronales rendait impossible toute analyse en 3 dimensions (3D), les données ont été traitées sans validation interjuge, enfin les auteurs, de façon surprenante, ont catégorisé les résultats sous forme de planum symétrique versus planum $G > D$ avant de procéder aux analyses statistiques. Confrontés à une proportion plus importante de sujets gauchers au sein de

leur groupe de dyslexiques, les auteurs ont souligné le problème, encore débattu, de l'appariement des groupes pour la préférence manuelle dans les études sur la dyslexie. Il est en effet possible que le degré d'asymétrie du planum temporal varie avec la préférence manuelle et qu'il soit moins marqué chez les gauchers et les ambidextres [40]. Or il semble que globalement les dyslexiques aient une propension à être non-droitiers. La nature exacte du rapport entre cette particularité et les déficits qui caractérisent la dyslexie est inconnue, mais une préférence manuelle mixte ou gauche est probablement un trait communément associé à ce trouble. Comme certains auteurs [41] l'ont relevé, sélectionner un groupe de dyslexiques majoritairement droitiers occasionne un biais de sélection, du fait que l'échantillon n'est plus représentatif de la pathologie étudiée. Bien que jamais effectué à ce jour, il serait possible, en utilisant des groupes contrôles appropriés, d'éviter ce biais. Par exemple, une telle étude effectuerait des comparaisons croisées entre un échantillon représentatif de la population dyslexique (comportant donc une majorité de gauchers ou d'ambidextres), un groupe contrôle constitué de sujets droitiers et enfin un groupe contrôle apparié pour la préférence manuelle avec le groupe des sujets dyslexiques. Cette approche permettrait de définir les contributions respectives de la préférence manuelle et des changements neuroanatomiques propres aux déficits cognitifs associés à la dyslexie.

Kushch et al. [42] ont comparé 17 dyslexiques à 21 contrôles avec une élaboration de la méthode de Larsen. Une forte épaisseur de coupe lors de l'acquisition des images limitant leur possibilité de définir avec précision le planum temporal, ils ont mesuré la surface supérieure totale du lobe temporal (SSLT), arbitrairement divisée en une moitié antérieure et une moitié postérieure. La moitié postérieure représentait une approximation du planum temporal. Le calcul des indices de latéralité (dérivé de l'équation commune $[D-G]/[D+G]$) montrait chez les contrôles une asymétrie vers la gauche de la SSLT totale ainsi que des parties antérieure et postérieure de la SSLT. A l'opposé, les dyslexiques présentaient une symétrie de toutes ces surfaces, plus marquée au niveau de la partie postérieure de la SSTL. Un aspect de cette étude important à relever est le défaut d'appariement des groupes pour le QI total, avec une infériorité significative chez les dyslexiques ($P < 0,01$). Le QI est corrélé avec les volumes cérébraux tant chez l'adulte que chez l'enfant [43] et est donc un facteur à considérer dans toute analyse cérébrale quantitative, en appariant les groupes pour le QI ou en l'incluant comme covariable.

L'étude de Leonard et al. [44] est parmi les premières à avoir infirmé l'hypothèse d'une asymétrie pathologique chez les dyslexiques. Ces investigateurs ont comparé 9 dyslexiques, 5 contrôles ainsi que 12 personnes non-affectées, parents au premier degré d'un sujet dyslexique. L'inclusion dans l'étude de ce dernier groupe avait pour but de distinguer les particularités spécifiques de la dyslexie de caractéristiques neuroanatomiques familiales. La mesure de la longueur du planum temporal, subdivisé en une partie temporale et une partie pariétale (correspondant à la partie postérieure ascendante de la scissure sylvienne) a montré qu'aucune différence de latéralité ne distinguait les groupes pour ces régions: Ils présentaient tous une asymétrie vers la gauche de la subdivision temporale du planum, ainsi qu'une asymétrie vers la droite de la subdivision pariétale. Par ailleurs, les dyslexiques présentaient à droite une subdivision pariétale relativement plus longue que la subdivision temporale, par rapport aux deux autres groupes. Les auteurs ont spéculé sur le fait que cette différence pourrait représenter un «shift» du tissu du planum vers le lobe pariétal, correspondant à une compensation visuo-spatiale.

Ces premières études de neuroimagerie sur les régions périsylviennes sont toutes limitées par la difficulté que représente la définition des régions d'intérêt dans un seul plan. Ainsi, les limites du planum temporal sont difficiles à établir lorsqu'on les visualise uniquement dans un plan d'acquisition coronal. Le bord postérieur se visualise le plus facilement sur un plan sagittal, alors que le bord médian et le bord latéral se définissent sur un plan coronal. Actuellement, même si la définition du planum temporal reste une tâche difficile qui dépend fortement des investigateurs, les algorithmes informatiques récents, qui permettent une visualisation des images dans les trois plans de l'espace, ont largement optimisé ce problème.

Rumsey et al. [45] ont utilisé une technique de rendu de surface en 3-D et des coupes d'acquisition fines pour mesurer le planum parietal et le planum temporal. Les 16 adultes dyslexiques étudiés avaient présenté lors d'une étude précédente de PET-scan des anomalies d'activation au niveau des régions temporales bilatérales et pariétales inférieures gauches au cours d'une tâche de reconnaissance de mots. Les mesures quantitatives effectuées sur ces sujets ont révélé une asymétrie gauche du planum temporal et une asymétrie droite du planum parietal, dans les mêmes proportions (70–80% et 50–60% respectivement) que chez un groupe contrôle, strictement apparié pour le QI, le sexe, et la préférence manuelle. La présence chez les dyslexiques d'une asymétrie norma-

le du planum temporal et du planum parietal, alors qu'ils avaient présenté des anomalies fonctionnelles en regard de ces mêmes régions, suggèrent que les différences affectant ces structures sont probablement plus subtiles. Les mesures de latéralité du planum temporal d'Heiervang et al. [46] rejoignent les résultats de Rumsey et al. [45] et de Leonard et al. [44]: une asymétrie gauche du planum temporal était présente chez 70% des 20 garçons dyslexiques (âge moyen 11,8 ans) et chez 70% des 20 sujets contrôles correctement appariés. Concernant le planum parietal, à l'opposé des résultats de Rumsey et al. [45], Heiervang et al. [46] ont trouvé chez les dyslexiques une diminution de l'asymétrie vers la droite de cette structure. Les auteurs attribuent cette divergence entre les deux études aux règles appliquées dans la définition du planum parietal ainsi qu'à la moyenne d'âge des sujets, largement inférieure dans l'étude d'Heiervang et al. Ils supposent que la position relative de la partie postérieure de la scissure sylvienne varie avec l'âge, influençant ainsi les mesures. Cette remarque nous renvoie aux travaux qui ont souligné l'influence de l'âge sur la morphologie cérébrale [47–49] ainsi que l'importance de ce facteur dans l'appariement des sujets et dans la comparaison des études de neuroimagerie.

Best et Demb [50] ont étudié un échantillon de 5 dyslexiques avec un déficit des voies magnocellulaires rapporté lors d'une étude précédente [51]. Trois méthodes de mesures différentes [33, 35, 40, 45, 52] ont à chaque fois rapporté une asymétrie gauche du planum temporal dans les deux groupes. Cependant, l'importance de l'asymétrie était moindre lorsque les mesures excluaient le tissu des petits sillons, ce qui démontre comment la méthode de définition peut influencer les résultats. Malgré un nombre faible de sujets, 10 au total, cette étude a entrepris une démarche innovatrice en s'intéressant à une sous-population de dyslexiques caractérisée par un déficit spécifique de la perception visuelle. L'étude de tels groupes, probablement plus homogènes devrait permettre de mieux distinguer les sous-types de dyslexie et les anomalies spécifiques qui s'y associent.

Grâce à des outils informatiques récents qui permettent un traitement semi-automatisé des données, Eliez et al. [53] ont mesuré les volumes et calculé les indexes de latéralité de tous les lobes cérébraux auprès des sujets dyslexiques étudiés par Rumsey et al. [45]. Pour la première fois, Eliez et al. ont également déterminé la composition tissulaire en matière grise et en matière blanche de chaque région. Aucune différence de latéralisation ne distinguait les groupes. Une réduction des lobes temporaux, due principalement à une réduction

significative de la matière grise du lobe temporal gauche, a été observée chez les dyslexiques. Enfin, l'analyse du gyrus temporal supérieur après une délimitation manuelle n'a permis d'établir aucune différence ni de volume ni de composition tissulaire pour cette sous-région du lobe temporal. Ce dernier résultat suggère que les anomalies observées au niveau du lobe temporal étaient générées par une atteinte des gyrus temporaux moyens et inférieurs. Brown et al. [54] ont réanalysé ces données avec une méthode de comparaison voxel-par-voxel (indépendante de toute définition neuroanatomique préalable) de la densité de matière grise cérébrale. Les résultats ont confirmé l'étude d'Eliez et al. [53] en montrant des différences importantes de densité de matière grise au niveau du lobe temporal gauche. Ces différences étaient principalement localisées sur la partie postérieure du gyrus temporal supérieur gauche ainsi qu'antérieurement sur la partie moyenne et inférieure du lobe temporal. Les conclusions de ces études plus récentes semblent indiquer qu'une atteinte du lobe temporal est peut-être associée à la dyslexie, mais qu'elle est, à défaut d'être liée à une anomalie de la latéralisation, causée par une composition tissulaire différente de cette structure chez les sujets dyslexiques. Par ailleurs Brown et al. [54] ont mis en évidence des différences neuroanatomiques diffuses touchant le gyrus frontal inférieur gauche, le gyrus précentral droit, la jonction pariéto-occipitale droite, le pôle frontal bilatéralement et de façon plus surprenante bilatéralement la partie antérieure des noyaux caudés, le thalamus, ainsi que les lobules semi-lunaires du cervelet. La multitude des régions altérées dans l'étude de Brown et al. amène deux conclusions. D'une part, il est probable que l'atteinte structurelle sous-jacente à la dyslexie soit complexe et représente l'altération d'un réseau de structures plutôt que d'une structure neuroanatomique unique. D'autre part, il est également possible que l'hétérogénéité des structures affectées reflète la diversité des causes étiopathogéniques et des altérations résultant en une dyslexie. Ainsi, une subdivision de la population des sujets dyslexiques basée sur des marqueurs cognitifs discriminants permettrait peut-être d'identifier des atteintes structurelles et fonctionnelles distinctes, résultant toutes en une symptomatologie pouvant être définie au sens large comme un trouble de la lecture.

Corps calleux et matière blanche

Le corps calleux est une structure constituée exclusivement de matière blanche. Sa fonction est

de connecter les régions corticales homologues et de faciliter le transfert d'informations entre les deux hémisphères. L'analyse morphologique du corps calleux est intéressante, car ces fibres blanches possèdent une topographie lobaire. La partie la plus antérieure du corps calleux connecte les lobes frontaux alors que la partie la plus postérieure connecte les lobes occipitaux. Plusieurs travaux ont suggéré qu'un déficit de transfert interhémisphérique d'informations motrices et sensorielles est associé à la dyslexie [55–57]. Bien que le corps calleux soit visualisé facilement sur des coupes d'acquisition sagittale, la comparaison des études, qui se sont intéressées spécifiquement à la morphologie de cette structure dans la dyslexie, est rendue difficile par la diversité des méthodes de subdivision et par le nombre variable de sous-régions étudiées.

A l'aide d'une division en cinq segments du corps calleux, Duara et al. [58] ont mis en évidence une surface plus importante de la région du splenium chez 21 adultes dyslexiques comparés à 19 contrôles. A l'opposé, Hynd et al. [59] ont relevé une différence significative concernant uniquement la partie antérieure du corps calleux (division radiaire en cinq segments). Les 16 enfants dyslexiques étudiés (âge moyen $9,7 \pm 2,1$ ans) présentaient une réduction de la surface du genu par comparaison à 16 contrôles. Une limitation commune caractérise ces deux études. Certains sujets, inclus dans le groupe de dyslexiques, présentaient des comorbidités psychiatriques, notamment des troubles de type déficits de l'attention avec hyperactivité (ADHD). Plusieurs recherches ont relevé des anomalies du corps calleux, en particulier du splenium et du genu, associées à l'ADHD [60–62]. Il est donc possible que l'inclusion dans ces études de sujets affectés de cette comorbidité ait introduit un biais dans l'établissement d'un lien entre la morphologie du corps calleux et la dyslexie.

D'autres études ont obtenu des résultats impliquant les régions postérieures du corps calleux. Rumsey et al. [63] ont mis en évidence, après division du corps calleux en trois parties, que le tiers postérieur, incluant l'isthme et le splenium, était plus important chez les dyslexiques (21 adultes masculins et droitiers). Robichon et Habib [41] ont comparé le corps calleux de 16 dyslexiques et de 12 contrôles masculins de la même tranche d'âge que les sujets de Rumsey et al. [63]. Après une division radiaire en six segments, une augmentation de la surface totale du corps calleux a été rapportée chez les dyslexiques, particulièrement de la sous-région correspondant à l'isthme chez les dyslexiques droitiers. Dans une étude récente utilisant une division en sept segments du corps calleux, von Plessen et

al. [64] ont souligné une différence affectant uniquement la forme du corps calleux. Les 20 enfants dyslexiques étudiés présentaient une réduction de la longueur de la partie moyenne adjacente à l'isthme. Cette région du corps calleux se myélinise de manière importante entre 6 et 13 ans, période qui correspond à l'apprentissage de la lecture [65]. Elle contient des fibres issues de la jonction temporo-pariétale, responsables du transfert interhémisphérique d'informations visuo-spatiales et auditives. Les informations visuelles et acoustiques interviennent dans l'élaboration des représentations orthographiques et phonologiques nécessaires à l'acquisition de la lecture. Une anomalie de développement de l'isthme interférant avec ces mécanismes est possiblement associée à la dyslexie mais les publications parues à ce jour ne permettent pas d'établir de relation de causalité précise.

Une nouvelle technique, qui fournit des informations *in vivo* sur la structure microscopique de la matière blanche, pourrait répondre à cette question. Cette technique, appelée imagerie de diffusion par résonance magnétique nucléaire (en anglais «diffusion tensor imaging»: DTI), mesure l'amplitude et la direction de diffusion des molécules d'eau, déterminée en grande partie par l'orientation des structures hydrophobes (membranes cellulaires, myéline). Dans la matière blanche, ces molécules se déplacent essentiellement de manière parallèle aux axones. L'anisotropie est une mesure qui décrit comment leur déplacement varie dans l'espace et qui augmente avec la présence de structures orientées, comme par exemple les tractus d'axones myélinisés. Klingberg et al. [66] ont utilisé cette technique pour déterminer si une organisation pathologique de la matière blanche pouvait être associée à la dyslexie. Ils ont comparé l'anisotropie de la totalité du cerveau de 11 sujets contrôles à un groupe de 6 adultes dyslexiques. Une réduction bilatérale de l'anisotropie a été mise en évidence chez les dyslexiques au niveau de la matière blanche temporo-pariétale et reflétait (d'après l'index de cohérence) une anomalie de la microstructure de la matière blanche plutôt qu'une différence dans la cohérence de la direction des axones. La direction des axones, indiquée par la direction des mouvements des molécules d'eau, était surtout antéro-postérieure, ce qui est compatible avec l'existence de communications temporo-frontales d'une part et temporo-pariétales d'autre part. Ces résultats suggèrent que la matière blanche de la région temporo-pariétale gauche joue un rôle important dans la lecture et qu'un trouble de communication entre les régions corticales antérieures et postérieures est peut-être associé à la dyslexie. Ces conclusions sont en ac-

cord avec les résultats de Brown et al. qui suggèrent des différences structurelles corticales dans les régions frontales et temporo-pariétales. Les futures études développementales et histopathologiques auront à charge de déterminer si l'altération primaire responsable de la dyslexie de développement concerne la matière grise ou la matière blanche. En effet, l'altération de chacun de ces compartiments est susceptible d'influencer le développement de l'autre compartiment. Enfin, l'application à venir de nouvelles séquences d'IRM ainsi que de nouveaux outils d'analyse permettant de suivre les fibres de matière blanche («fiber tracking») d'une région cérébrale à une autre [67–69] devrait considérablement faire progresser notre compréhension de la potentielle altération de matière blanche associée à la dyslexie.

Imagerie fonctionnelle

Les études de PET scan et d'IRM fonctionnelle ont impliqué un certain nombre de régions corticales dans les processus de lecture. Deux problèmes principaux sont à l'origine des divergences observées entre ces études: (1) Des différences subtiles au niveau des tâches et des conditions contrôles peuvent entraîner des différences significatives dans la localisation de l'activité cérébrale. (2) Des méthodes différentes de normalisation spatiale (déformation et superposition spatiale des données permettant de comparer les sujets entre eux) et de traitement du signal peuvent générer des résultats apparemment incohérents.

Hypothèse phonologique

Cette hypothèse de la dyslexie (voir introduction) est celle qui a été investiguée le plus souvent en imagerie fonctionnelle. Des tâches simples comme le jugement de rime et la lecture de pseudo-mots permettent de tester les capacités d'analyse phonologique. A ce jour, quelques études d'IRM s'ajoutent aux études qui ont utilisé d'autres techniques. La possibilité d'étudier des enfants est un apport essentiel de l'IRM.

Shaywitz et al. [70] ont conduit une étude auprès d'un échantillon important de 29 adultes dyslexiques (âge 16–54 ans) comparés à 32 contrôles. Les cinq tâches effectuées successivement par les sujets impliquaient un degré croissant de décodage phonologique. Elles comportaient dans l'ordre: (1) une tâche contrôle pour la perception visuo-spatiale (/Λ et \Λ identiques?); (2) une tâche de reconnaissance orthographique (bbBb et bbBb

identiques?); (3) une tâche d'analyse phonologique simple (T et V riment?); (4) une tâche, plus complexe, nécessitant un assemblage phonologique, de jugement de rime entre deux non-mots («leat» et «jeat» riment?); et enfin, (5) une tâche de jugement sémantique faisant intervenir un assemblage phonologique ainsi que la connaissance de la signification du mot (blé et maïs font-ils partie de la même famille?). En parallèle à la demande phonologique croissante des tâches, les contrôles montraient une augmentation de l'activité de régions corticales postérieures (gyrus temporal supérieur, gyrus angulaire, jonction temporo-occipitale et cortex strié). Les dyslexiques ne montraient pas d'augmentation d'activité dans ces régions mais présentaient cependant une activation exagérée du gyrus frontal inférieur qui se renforçait avec la difficulté phonologique des tâches. Les auteurs ont attribué l'hypoactivation postérieure observée chez les dyslexiques à une dysfonction du système responsable de l'analyse phonologique et l'hyperactivation antérieure à un mécanisme de compensation. Ces résultats concordent avec les constatations d'études d'imagerie fonctionnelle qui ont montré, avec d'autres techniques que l'IRM tel que le PET et la magnétoencéphalographie, une sous-activation des régions temporales postérieures gauches au cours de tâches phonologiques chez des adultes dyslexiques [71–73].

Il est difficile de déterminer, lorsque l'on étudie des populations adultes, si les anomalies d'activation reflètent un déficit primaire de la dyslexie ou un mécanisme de compensation. Les études d'IRM fonctionnelle qui se sont intéressées à des populations d'enfants dyslexiques ont mis en lumière cette question. Temple et al. [74] ont employé un design expérimental simple pour tester des enfants âgés d'une dizaine d'années (24 dyslexiques, 15 contrôles). Par rapport à une tâche contrôlant la perception visuelle, les sujets effectuaient une tâche orthographique d'appariement de lettres une à une (b et c sont-elles les mêmes lettres?) et une tâche phonologique de jugement de rime entre deux lettres (b et d riment?). Par rapport aux contrôles, les dyslexiques se caractérisaient par une absence d'activation du cortex temporo-pariétal gauche et une activation exagérée du gyrus frontal inférieur gauche. Ces résultats confirment les conclusions de Shaywitz et al. [70] obtenues sur des adultes et suggèrent que ces déficits sont des mécanismes pathologiques intrinsèques de la dyslexie plutôt que des mécanismes de compensation. Une différence importante et inattendue entre les groupes a de plus été observée pour la tâche orthographique. Les contrôles présentaient une activation étendue des gyrus occipi-

taux moyens et supérieurs ainsi que du gyrus pariétal supérieur, absente chez les sujets dyslexiques. Cette différence d'activation lors de la tâche orthographique reflète potentiellement une faiblesse dans la reconnaissance unitaire, globale des mots. Cette procédure, moins laborieuse que les processus d'assemblage phonologique, prend de l'importance au fil de l'acquisition de la lecture et accélère la vitesse de lecture.

Dans une publication récente, Shaywitz et al. [75] communiquent les résultats obtenus sur une population exceptionnellement large pour une étude d'IRM fonctionnelle de 144 enfants, dont 70 dyslexiques. Les sujets effectuaient la même série de tâches que dans leur étude précédente [70]. Les dyslexiques étaient à nouveau caractérisés par une diminution de l'activité des régions temporo-pariétale et temporo-occipitale gauches, ainsi que par une diminution d'activité moins étendue de la jonction temporo-occipitale droite. Les contrôles montraient une activation bilatérale du gyrus frontal inférieur plus importante que les dyslexiques, contrairement aux adultes impliqués dans l'étude précédente de Shaywitz et al. [70]. Dans le but d'expliquer cette divergence, les auteurs ont introduit l'âge des sujets comme covariable. Ces calculs ont mis en évidence chez les dyslexiques une corrélation positive, absente chez les contrôles, entre l'âge des sujets et le degré d'activité des régions corticales antérieures. Ce résultat a amené les auteurs à supposer que l'activation des régions cérébrales antérieures correspondait chez les dyslexiques à un mécanisme de compensation mis en place progressivement jusqu'à l'âge adulte. Pour la totalité des sujets, les performances de lecture étaient corrélées positivement avec le degré d'activité de la région temporo-occipitale gauche, mais négativement avec le degré d'activité à droite de cette même région. Ces résultats signifient que les lecteurs faibles activaient davantage leur cerveau droit que les bons lecteurs. Shaywitz et al. ont interprété cette corrélation comme un deuxième mécanisme de compensation reposant sur l'activation auxiliaire des régions postérieures de l'hémisphère droit.

Supposant que les anomalies d'activation des régions postérieures gauches résultaient d'une connectivité fonctionnelle insuffisante plutôt que d'atteintes régionales indépendantes, Pugh et al. [76] ont repris les données obtenues par Shaywitz et al. [70] et effectué des analyses de corrélation entre le degré d'activité du gyrus angulaire et de quatre régions fonctionnellement connectées (gyrus temporal supérieur, gyrus lingual, aire visuelle primaire, aire extrastriée). Lors des tâches d'assemblage phonologique (rimes de non-mots et

catégories sémantiques), les contrôles se différen-
ciaient par une forte corrélation, absente chez les
dyslexiques, entre l'activité du gyrus angulaire et
des régions postérieures de l'hémisphère gauche.
Par contre, pour la tâche d'appariement de lettres
(analyse visuo-orthographique) et la tâche de rime
de lettres (analyse phonologique mais sans assem-
blage phonologique) les dyslexiques possédaient
une corrélation normale entre les régions étudiées.
Ces résultats parlent en faveur d'une déficience
spécifique dans les processus d'assemblage phono-
logique et, répliquant les observations d'une étude
de PET-scan [77], soulignent la présence chez des
sujets dyslexiques d'une anomalie de la connec-
tivité entre des régions cérébrales postérieures
et le gyrus angulaire gauche. Une autre étude de
PET-scan [78] a également rapporté un défaut
de connectivité impliquant cependant la jonction
temporo-pariétale et les régions antérieures du
langage. Ces résultats obtenus en imagerie fonc-
tionnelle trouvent un substrat neuroanatomique
dans l'étude de Klingberg et al. [66] qui a mis
en évidence une atteinte des fibres de matière
blanche temporo-pariétale gauche qui connectent
les régions antérieures avec les régions posté-
rieures.

Hypothèse d'un déficit de traitement temporel de l'information

Temple et al. [79] sont les premiers à avoir utilisé
l'IRM fonctionnelle et une tâche de discrimination
de stimuli acoustiques pour tester cette hypothèse.
Les sujets devaient distinguer des stimuli par leur
fréquence, haute ou basse, alors que ces stimuli se
succédaient plus ou moins rapidement. Pour les
stimuli rapides versus les stimuli lents, les contrôles
(n = 10) montraient une activation plus importante
d'une région préfrontale gauche, située entre le
gyrus frontal moyen et le gyrus frontal supérieur
(BA 46/10/9), alors que les dyslexiques (n = 8) ne
montraient pas de réponse différentielle aux deux
types de stimuli dans cette région. D'autre part
les dyslexiques présentaient également une acti-
vation différentielle du cervelet. Ce dernier résul-
tat mérite d'être approfondi dans de futures
études. En effet, Brown et al. [54] ont montré que
le cervelet était altéré chez les dyslexiques et ont
suggéré, au regard des travaux de Ivry [80–82] sur
le rôle du cervelet dans la perception temporelle,
que ce déficit viendrait supporter l'hypothèse d'un
déficit de traitement temporel chez les dyslexiques
promue par Tallal et al. [83]. L'étude de Temple et
al. [79] nous donne des résultats d'IRM fonction-
nelle préliminaires sur le traitement des stimuli

acoustiques dans la dyslexie et mériterait d'être répétée avec un nombre plus important de sujets.

Hypothèse magnocellulaire

Deux études d'IRM fonctionnelle ont testé l'hypothèse magnocellulaire de la dyslexie. Eden et al. [84] ont montré chez 6 sujets dyslexiques comparés à 8 contrôles une absence d'activation bilatérale des aires visuelles extrastriées (V5/MT) en réponse à des stimuli mobiles de faible contraste conçus pour stimuler spécifiquement la voie magnocellulaire. Les deux groupes montraient en revanche une réponse identique au niveau de l'aire visuelle primaire (V1) aux stimuli de la voie parvocellulaire. Demb et al. [85] ont obtenu des résultats convergents et ont de plus mis en évidence une corrélation entre la vitesse de lecture et l'activité corticale provoquée par le stimulus de la voie magnocellulaire. Ces deux études sont pénalisées par leur faible puissance statistique. À l'avenir, il serait intéressant de mieux caractériser les sujets dyslexiques, soit en dyseidétiques (difficultés dans l'appréhension globale des mots), soit en dysphonétiques (difficultés prépondérantes dans l'assemblage phonologique) et de voir si ces déficits de la voie magnocellulaire s'associent préférentiellement au sous-type dyseidétique de la dyslexie ou s'ils s'associent aux difficultés phonologiques présentes chez les dyslexiques dysphonétiques.

Conclusion

La lecture est un processus complexe impliquant de multiples modalités cognitives. Les études de neuroimagerie sur la dyslexie de développement reflètent cette complexité et soulignent l'hétérogénéité, déjà suggérée par les différentes hypothèses étiologiques cognitives, des déficits associés à ce trouble de la lecture. Ces études rapportent des anomalies affectant plusieurs régions corticales impliquées dans des circuits neuronaux distincts. Il est possible, grâce à l'évolution des techniques d'IRM, d'établir des liens entre les déficits structurels observés et les anomalies de patterns d'activité cérébrale chez des sujets dyslexiques.

Les futures études devront approfondir notre compréhension des changements structurels observés et clairement établir le lien avec les déficits de lecture. Pour cela, les populations étudiées devront faire l'objet de modalités d'analyse combinées d'imagerie structurelle (volumétrique et diffusion de tenseur) et fonctionnelle. L'étude de populations plus homogènes, sélectionnées sur la

base d'un phénotype cognitif précis (déficit phonologique, déficit de traitement visuel, etc.), allant au delà du simple diagnostic de trouble de la lecture, devrait également faciliter l'identification de différentes sous-populations de sujets dyslexiques. À terme, une meilleure définition des sous-groupes de dyslexie ainsi que des circuits neuronaux impliqués dans les différents types de déficits conduisant à un trouble de la lecture, permettra de mieux comprendre la dyslexie de développement et, ainsi, de mieux traiter et prendre en charge les sujets affectés ainsi que leurs familles.

Remerciements: Les auteurs remercient Semeli Ardit et Bronwyn Glaser pour leur lecture attentive et leurs suggestions éditoriales.

Références

- 1 Shaywitz SE. Dyslexia. *N Engl J Med* 1998;338:307–12.
- 2 Bruck M. Persistence of dyslexics' phonological awareness deficits. *Dev Psychol* 1992;28:874–86.
- 3 Shankweiler D. Cognitive profiles of reading-disabled children: comparison of language skills in phonology, morphology and syntax. *Psychol Sci* 1995;6:149–56.
- 4 Shaywitz SE, Fletcher JM, Holahan JM, Shneider AE, Marchione KE, Stuebing KK, et al. Persistence of dyslexia: the Connecticut Longitudinal Study at Adolescence. *Pediatrics* 1999;104:1351–9.
- 5 Bradley L, Bryant P. Categorizing sounds and learning to read – a causal connection. *Nature* 1983;301:419–21.
- 6 Torgesen JK, Wagner RK, Rashotte CA. Longitudinal studies of phonological processing and reading. *J Learn Disabil* 1994;27:276–86; discussion 287–91.
- 7 Hatcher PJ, Hulme C. Phonemes, rhymes, and intelligence as predictors of children's responsiveness to remedial reading instruction: evidence from a longitudinal intervention study. *J Exp Child Psychol* 1999;72:130–53.
- 8 Torgesen JK, Morgan S, Davis C. Effects of two types of phonological awareness training on word learning in kindergarten children. *Ed Psychol* 1992;83:364–70.
- 9 Wise B, Olson R. Computer-based phonological awareness and reading instruction. *Ann Dyslexia* 1995;45:99–122.
- 10 Gillon G, Dodd B. Enhancing the phonological processing skills of children with specific reading disability. *Eur J Disord Commun* 1997;32:67–90.
- 11 Foorman B, Francis D, Fletcher JM. The role of instruction in learning to read: preventing reading failure in at-risk-children. *J Ed Psychol* 1998;90:37–55.
- 12 Evans BJ, Drasdo N, Richards IL. An investigation of some sensory and refractive visual factors in dyslexia. *Vision Res* 1994;34:1913–26.
- 13 Felmingham KL, Jakobson LS. Visual and visuomotor performance in dyslexic children. *Exp Brain Res* 1995;106:467–74.
- 14 Borsting E, Ridder WH 3rd, Dudeck K, Kelley C, Matsui L, Motoyama J. The presence of a magnocellular defect depends on the type of dyslexia. *Vision Res* 1996;36:1047–53.

- 15 Lehmkuhle S, Garzia RP, Turner L, Hash T, Baro JA. A defective visual pathway in children with reading disability. *N Engl J Med* 1993;328:989–96.
- 16 Kubova Z, Kuba M, Peregrin J, Novakova V. Visual evoked potential evidence for magnocellular system deficit in dyslexia. *Physiol Res* 1996;45:87–9.
- 17 Talcott JB, Hansen PC, Assoku EL, Stein JF. Visual motion sensitivity in dyslexia: evidence for temporal and energy integration deficits. *Neuropsychologia* 2000;38:935–43.
- 18 Kuba M, Szanyi J, Gayer D, Kremlacek J, Kubova Z. Electrophysiological testing of dyslexia. *Acta Medica* 2001;44:131–4.
- 19 Skottun BC. The magnocellular deficit theory of dyslexia: the evidence from contrast sensitivity. *Vision Res* 2000;40:111–27.
- 20 Galaburda AM, Menard MT, Rosen GD. Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:8010–3.
- 21 Farmer M, Klein R. The evidence for a temporal deficit linked to dyslexia: a review. *Psychonom Bull Rev* 1995;2:460–93.
- 22 Tallal P, Stark R, Mellits E. The relationship between auditory temporal analysis and receptive language development: evidence from studies of developmental language disorder. *Neuropsychologia* 1985;23:527–34.
- 23 Wolff P, Michel G, Ovrut M, Drake C. Rate and timing precision of motor coordination in developmental dyslexia. *Dev Psychol* 1990;26:349–59.
- 24 Tallal P, Stark R. Speech acoustic-cue discrimination abilities of normally developing and language-impaired children. *J Acoust Soc Am* 1981;69:568–74.
- 25 Reed M. Speech perception and the discrimination of brief auditory cues in reading disabled children. *J Exp Child Psychol* 1989;48:270–92.
- 26 Stark RE, Heinz JM. Vowel perception in children with and without language impairment. *J Speech Hear Res* 1996;39:860–9.
- 27 McAnally KI, Stein JF. Auditory temporal coding in dyslexia. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1996;263:961–5.
- 28 Tallal P, Miller SL, Bedi G, Byrna G, Wang X, Nagarajan SS, et al. Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science* 1996;271:81–4.
- 29 Merzenich MM, Jenkins WM, Johnston P, Schreiner C, Miller SL, Tallal P. Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training. *Science* 1996;271:77–81.
- 30 Habib M, Espresser R, Rey V, Giraud K, Bruas P, Gres C. Training dyslexics with acoustically modified speech: evidence of improved phonological performance. *Brain Cogn* 1999;40:143–6.
- 31 De Martino S, Espresser R, Rey V, Habib M. The “temporal processing deficit” hypothesis in dyslexia: new experimental evidence. *Brain Cogn* 2001;46:104–8.
- 32 Mody M, Studdert-Kennedy M, Brady S. Speech perception deficits in poor readers: auditory processing or phonological coding? *J Exp Child Psychol* 1997;64:199–231.
- 33 Humphreys P, Kaufmann W, Galaburda A. Developmental dyslexia in women: neuropathological findings in three patients. *Ann Neurol* 1990;28:727–38.
- 34 Galaburda A, Kemper T. Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Ann Neurol* 1979;6:94–100.
- 35 Galaburda A, Sherman G, Rosen G, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 1985;18:222–33.
- 36 Geschwind N, Levitzky W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 1968;161:186–7.
- 37 Wada JA, Clarke R, Hamm A. Cerebral hemispheric asymmetry in humans. *Arch Neurol* 1975;32:239–46.
- 38 Witelson SF, Pallie W. Left hemisphere specialisation for language in the newborn: neuroanatomical evidence of asymmetry. *Brain* 1973;96:641–6.
- 39 Larsen JP, Høien T, Lundberg I, Odegaard H. MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *Brain Lang* 1990;39:289–301.
- 40 Steinmetz H, Volkman J, Jancke L, Freund HJ. Anatomical left-right asymmetry of language-related temporal cortex is different in left- and right-handers. *Ann Neurol* 1991;29:315–9.
- 41 Robichon F, Habib M. Abnormal callosal morphology in male adult dyslexics: relationships to handedness and phonological abilities. *Brain Lang* 1998;62:127–46.
- 42 Kushch A, Gross-Glenn K, Jallad B, Lubs H, Rabin M, Feldman E, et al. Temporal lobe surface area measurements on MRI in normal and dyslexic readers. *Neuropsychologia* 1993;31:811–21.
- 43 Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* 1996;119:1763–74.
- 44 Leonard CM, Voeller KK, Lombardino LJ, Morris MK, Hynd GW, Alexander AW, et al. Anomalous cerebral structure in dyslexia revealed with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1993;50:461–9.
- 45 Rumsey JM, Donohue BC, Brady DR, Nace K, Giedd JN, Andreason P. A magnetic resonance imaging study of planum temporale asymmetry in men with developmental dyslexia. *Arch Neurol* 1997;54:1481–9.
- 46 Heiervang E, Hugdahl K, Steinmetz H, Inge Smievoll A, Stevenson J, Lund A, et al. Planum temporale, planum parietale and dichotic listening in dyslexia. *Neuropsychologia* 2000;38:1704–13.
- 47 Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2:861–3.
- 48 Sowell ER, Thompson PM, Rex D, Kornsand D, Tessner KD, Jernigan TL, et al. Mapping sulcal pattern asymmetry and local cortical surface gray matter distribution in vivo: maturation in perisylvian cortices. *Cereb Cortex* 2002;12:17–26.
- 49 Sowell ER, Trauner DA, Gamst A, Jernigan TL. Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:4–16.
- 50 Best M, Demb JB. Normal planum temporale asymmetry in dyslexics with a magnocellular pathway deficit. *Neuroreport* 1999;10:607–12.
- 51 Demb JB, Boynton GM, Heeger DJ. Functional magnetic resonance imaging of early visual pathways in dyslexia. *J Neurosci* 1998;18:6939–51.
- 52 Steinmetz H, Rademacher J, Huang YX, Hefter H, Zilles K, Thron A, et al. Cerebral asymmetry: MR planimetry of the human planum temporale. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:996–1005.

- 53 Eliez S, Rumsey JM, Giedd JN, Schmitt JE, Patwardhan AJ, Reiss AL. Morphological alteration of temporal lobe gray matter in dyslexia: an MRI study. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:637–44.
- 54 Brown WE, Eliez S, Menon V, Rumsey JM, White CD, Reiss AL. Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. *Neurology* 2001;56:781–3.
- 55 Davidson RJ, Leslie SC, Saron C. Reaction time measures of interhemispheric transfer time in reading disabled and normal children. *Neuropsychologia* 1990;28:471–85.
- 56 Moore LH, Brown WS, Markee TE, Theberge DC, Zvi JC. Callosal transfer of finger localization information in phonologically dyslexic adults. *Cortex* 1996;32:311–22.
- 57 Fabbro F, Pesenti S, Facoetti A, Bonanomi M, Libera L, Lorusso ML. Callosal transfer in different subtypes of developmental dyslexia. *Cortex* 2001;37:65–73.
- 58 Duara R, Kushch A, Gross-Glenn K, Barker WW, Jallad B, Pascal S, et al. Neuroanatomic differences between dyslexic and normal readers on magnetic resonance imaging scans. *Arch Neurol* 1991;48:410–6.
- 59 Hynd GW, Hall J, Novey ES, Eliopoulos D, Black K, Gonzalez JJ, et al. Dyslexia and corpus callosum morphology. *Arch Neurol* 1995;52:32–8.
- 60 Baumgardner TL, Singer HS, Denckla MB, Rubin MA, Abrams MT, Colli MJ, et al. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 1996;47:477–82.
- 61 Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ, Kozuch P, King AC, Hamburger SD, et al. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:665–9.
- 62 Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D, Lyytinen H. Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *J Learn Disabil* 1991;24:141–6.
- 63 Rumsey JM, Casanova M, Mannheim GB, Patronas N, De Vaughn N, Hamburger SD, et al. Corpus callosum morphology, as measured with MRI, in dyslexic men. *Biol Psychiatry* 1996;39:769–75.
- 64 von Plessen K, Lundervold A, Duta N, Heiervang E, Klauschen F, Smievoll AI, et al. Less developed corpus callosum in dyslexic subjects – a structural MRI study. *Neuropsychologia* 2002;40:1035–44.
- 65 Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, MacDonald D, Evans AC, Toga AW. Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 2000;404:190–3.
- 66 Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JD, Moseley ME, et al. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 2000;25:493–500.
- 67 Poupon C, Clark CA, Frouin V, Regis J, Bloch I, Le Bihan D, et al. Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles. *Neuroimage* 2000;12:184–95.
- 68 Stieltjes B, Kaufmann WE, van Zijl PC, Fredericksen K, Pearlson GD, Solaiyappan M, et al. Diffusion tensor imaging and axonal tracking in the human brainstem. *Neuroimage* 2001;14:723–35.
- 69 Gossel C, Fahrmeier L, Putz B, Auer LM, Auer DP. Fiber tracking from DTI using linear state space models: detectability of the pyramidal tract. *Neuroimage* 2002;16:378–88.
- 70 Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Constable RT, Mencl WE, et al. Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:2636–41.
- 71 Brunswick N, McCrory E, Price CJ, Frith CD, Frith U. Explicit and implicit processing of words and pseudo-words by adult developmental dyslexics: a search for Wernicke's Wortschatz? *Brain* 1999;122:1901–17.
- 72 Rumsey JM, Nace K, Donohue B, Wise D, Maisog JM, Andreason P. A positron emission tomographic study of impaired word recognition and phonological processing in dyslexic men. *Arch Neurol* 1997;54:562–73.
- 73 Salmelin R, Service E, Kiesila P, Uutela K, Salonen O. Impaired visual word processing in dyslexia revealed with magnetoencephalography. *Ann Neurol* 1996;40:157–62.
- 74 Temple E, Poldrack RA, Salidis J, Deutsch GK, Tallal P, Merzenich MM, et al. Disrupted neural responses to phonological and orthographic processing in dyslexic children: an fMRI study. *Neuroreport* 2001;12:299–307.
- 75 Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Mencl WE, Fulbright RK, Skudlarski P, et al. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry* 2002;52:101–10.
- 76 Pugh KR, Mencl WE, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Fulbright RK, Constable RT, et al. The angular gyrus in developmental dyslexia: task-specific differences in functional connectivity within posterior cortex. *Psychol Sci* 2000;11:51–6.
- 77 Horwitz B, Rumsey JM, Donohue BC. Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8939–44.
- 78 Paulesu E, Frith U, Snowling M, Gallagher A, Morton J, Frackowiak RS, et al. Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? Evidence from PET scanning. *Brain* 1996;119:143–57.
- 79 Temple E, Poldrack RA, Protopapas A, Nagarajan S, Salz T, Tallal P, et al. Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13907–12.
- 80 Ivry R. Cerebellar involvement in the explicit representation of temporal information. *Ann N Y Acad Sci* 1993;682:214–30.
- 81 Ivry RB. The representation of temporal information in perception and motor control. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:851–7.
- 82 Mangels JA, Ivry RB, Shimizu N. Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Brain Res Cogn Brain Res* 1998;7:15–39.
- 83 Tallal P, Merzenich MM, Miller S, Jenkins W. Language learning impairments: integrating basic science, technology, and remediation. *Exp Brain Res* 1998;123:210–9.
- 84 Eden GF, VanMeter JW, Rumsey JM, Maisog JM, Woods RP, Zeffiro TA. Abnormal processing of visual motion in dyslexia revealed by functional brain imaging. *Nature* 1996;382:66–9.
- 85 Demb JB, Boynton GM, Heeger DJ. Brain activity in visual cortex predicts individual differences in reading performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13363–6.