

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: www.elsevier.com/locate/cortex**Special issue: Original article****The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state**Marco Catani^{a,*} and Marsel Mesulam^b^aNatbrainlab, Section of Brain Maturation, King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK^bCognitive Neurology and Alzheimer's Disease Center, Northwestern University, Chicago, IL, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 March 2008

Reviewed 11 April 2008

Revised 14 April 2008

Accepted 15 April 2008

Published online 23 May 2008

Keywords:

Arcuate fasciculus

Aphasia

Diffusion tensor imaging (DTI)

Language

Tractography

ABSTRACT

Few themes have been more central to neurological models of aphasia than the disconnection paradigm and the role of the arcuate fasciculus. Introduced by luminaries of 19th Century neurology and resurrected by the charismatic work of Norman Geschwind, the disconnection theme has triggered spectacular advances of modern understanding of language and aphasia. But the disconnection paradigm had alternate fortunes, ranging from irrational exuberance to benign neglect, and its followers have not always shared the same view on its functional consequences and anatomical correlates. Our goal in this paper is, first, to survey the 19th Century roots of the connectionist approach to aphasia and, second, to describe emerging imaging technologies based on diffusion tensor imaging (DTI) that promise to consolidate and expand the disconnection approach to language and its disorders.

© 2008 Elsevier Masson Srl. All rights reserved.

1. Introduction

Language is an exceedingly complex faculty that allows us to encode, elaborate and communicate thoughts and experiences through the mediation of arbitrary symbols known as words. The coherent function of the language network and its interactions with other neurocognitive networks depend on an orderly set of interconnections. Much of current understanding of language-related pathways is based on the pioneering work of 19th Century neuroanatomists, such as Reil, Burdach, Meynert, Wernicke, Dejerine. In the 1960s, in a series of influential papers, Geschwind crystallized those early anatomical findings adding new insights into brain connectivity as derived from anatomical,

physiological and neuronographic studies both in animals and humans (Geschwind, 1965, 1970; Geschwind and Levitsky, 1968).

The neuroanatomy of the human brain that Geschwind relied on was based principally on hand dissection of fixed specimens and the tracing of degeneration in sections stained for myelin. Recent developments in magnetic resonance imaging have introduced new methods, based on diffusion tensor imaging (DTI) tractography (see also Jones, 2008, *this issue*; Catani and Thiebaut de Schotten, 2008, *this issue*) that can reconstruct white matter pathways in the living human brain. The resultant influx of information on human connective anatomy is likely to modernize the disconnection approach to behavioural neurology and to reinvigorate models

* Corresponding author. Natbrainlab, Section of Brain Maturation PO50, Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, SE5 8AF London, UK.
E-mail address: m.catani@iop.kcl.ac.uk (M. Catani).

0010-9452/\$ – see front matter © 2008 Elsevier Masson Srl. All rights reserved.

doi:10.1016/j.cortex.2008.04.002

of cognition based on distributed large-scale networks (Catani and Mesulam, 2008, this issue). An overview of these trends, and of their historical contexts, with a special focus on the arcuate fasciculus and language, constitutes the subject matter of this paper.

2. Disconnection accounts of language disorders

The term disconnection is generally used to indicate classical syndromes where lesions to white matter connections lead to dysfunction of higher cognitive abilities (Catani and ffytche, 2005; Mesulam, 2005). The term became popular in the second half of the 19th Century following Wernicke's (1874) description of the disconnection syndrome that was to become the prototype for all others – conduction aphasia. Wernicke, like his predecessor Theodore Meynert, conceived the brain as a mosaic of areas containing ‘memory images’ related to motor acts (localized in primary motor areas) and sensory experiences (localized in primary visual, somesthetic, auditory, olfactory and gustatory areas). He also assumed that higher cognitive functions, in contrast to movements and perceptions, are not localized in specific regions but emerge from associative connections linking areas where images of motor and sensory memories reside. On the basis of this ‘general principle’, Wernicke (1874) elaborated the first network model of language (Fig. 1): ‘...the first frontal gyrus [third frontal circonvolution according to modern nomenclature], which has motor function, acts as center for motor imagery; the first temporal gyrus, which is sensory in nature, may be regarded as the centre of acoustic images; the *fibrae propriae*, converging into the insular cortex, form the mediating arc reflex.’ He argued that ‘aphasia may be caused by any disruption of this pathway, the clinical picture, however, may vary considerably and is related to the specific segment of the pathway involved.’ According to Wernicke, the ‘production of spontaneous movement, that is, the consciously formulated word, would be brought about by the rearousal of the motor image through the associated memory image of the sound.’ Spontaneous speech, in his opinion, resulted from the interaction of distant cortical areas. Consequently, he interpreted the characteristic paraphasic speech of patients with conduction aphasia as the expression of the inability of temporal regions to monitor Broca's area

speech output through subinsular connections. Wernicke's model was the forerunner of current network models of cognition. His greatest merit was to anchor his ideas into the clinical-anatomical correlation method, where he coupled a careful description of the behavioural disturbances of his patients to the anatomical findings from post-mortem dissections. With him aphasiology became a discipline intimately concerned with the connectional anatomy of the human brain.

In France, the associationist theories were popularized by Charcot who brought Wernicke's ideas to his medical trainees during his ‘leçons du Mardi’ at the Salpêtrière (Gelfand, 1999). However, it was Jules Dejerine who formulated the most elegant contribution of French neurology to the disconnection paradigm. He beautifully explained the occurrence of reading difficulties (i.e., pure alexia) in a patient with otherwise normal writing ability using a pure disconnection mechanism, which he was able to demonstrate with post-mortem dissections (Epelbaum et al., 2008, this issue).

Shortly after Wernicke's description of conduction aphasia, Lichtheim (1885) extended the disconnection paradigm to give a comprehensive account of different aphasic syndromes. He hypothesized that Broca's and Wernicke's areas are interconnected to an hypothetical “concept center” (not anatomically localized) and added to Wernicke's nomenclature two other forms of aphasia, i.e., transcortical sensory and transcortical motor aphasia, that he interpreted as resulting from the disconnection of the concept center from the motor and auditory language centers, respectively (Fig. 2). In transcortical sensory aphasia, heard words cannot reach the thought center leading to impairment in understanding words, in transcortical motor aphasia thoughts cannot be verbalised due to impaired transfer of inputs from the thought center to Broca's area.

Lichtheim translated Wernicke's ideas into simple and intuitive diagrams that became standard references for clinicians. However, Lichtheim also introduced hypothetical centers and connections backed by little supportive evidence. His diagrams served the purpose of fitting a theoretical framework that best explained clinical empirical observations without a necessary anatomical correspondence. These diagrams promoted a mechanical view of brain function where connections represented ‘transferring devices’ between stores of specialized information localized in individual cortical areas.

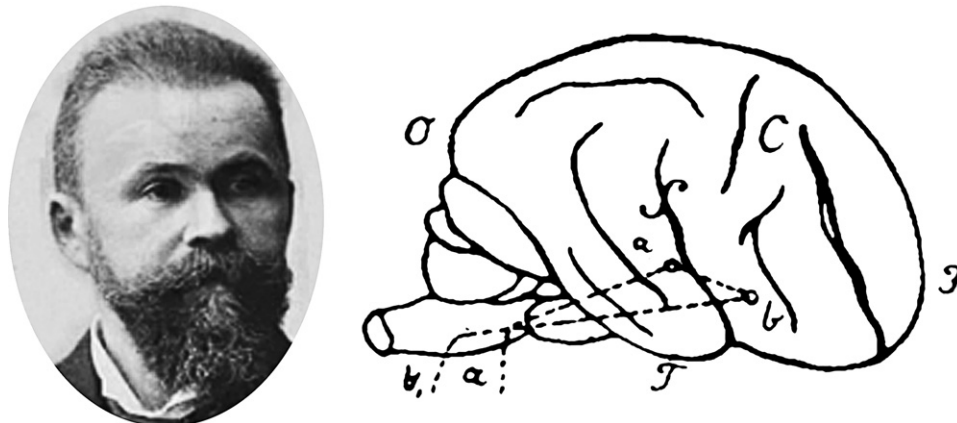


Fig. 1 – Carl Wernicke (1848–1905) and his representation of the language network from his 1874 MD thesis.

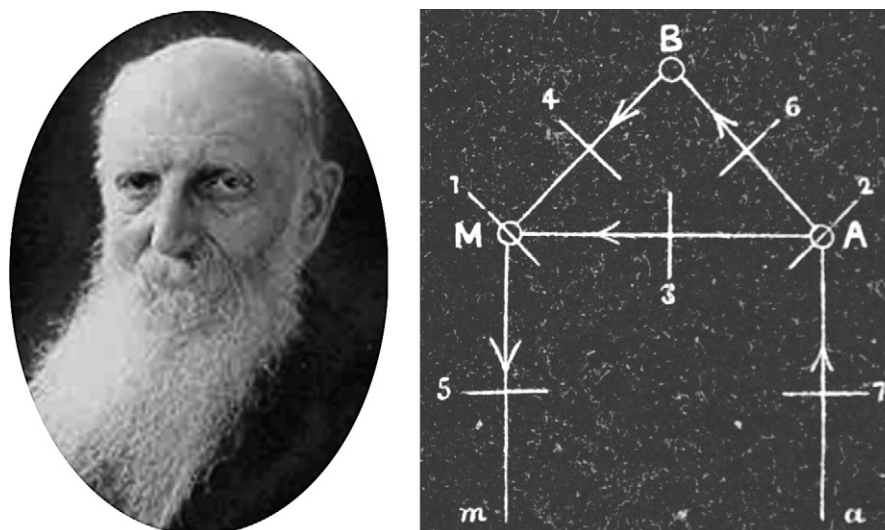


Fig. 2 – Ludwig Lichtheim (1845–1928) and his representation of the language network from his 1885 *Brain* paper.

This approach to brain function generated a wave of criticisms and the clinico-anatomical correlation method came under attack by many prominent investigators including John Hughlings Jackson, Constantin von Monakow, Henry Head, Karl Lashley and Kurt Goldstein (for a review see Finger, 1994).

In many respects these authors brought forward important criticisms that are still valid in modern neuroscience. First, they warned that localization of symptoms and localization of function were not identical. For example, for John Hughlings Jackson, there was no doubt that verbal fluency is more likely to be affected by damage to the left hemisphere than the right hemisphere. Jackson had difficulty, however, with the belief that observable symptoms specified the locations of special centers for the affected functions. He argued that it was entirely possible that some symptoms could be due to secondary effects of the damage on other regions of the brain, a distant ‘*hodological effect*’ according to more recent terminology (Catani and ffytche, 2005; Catani, 2007). He also believed that lesions were more useful for finding out what the remaining unaffected parts of the brain did without the benefit of the damaged area than what the damaged area did when it was part of the intact brain (Finger, 1994).

This dialectic between the localizationists and their opponents lasted for several decades, until the work of Norman Geschwind in the 1960s. Geschwind brought new credibility to the localizationist approach by re-interpreting the functional role of connections and specialized cortical areas according to evidence arising from the new neuroscience of the 20th Century. He also extended the disconnection paradigm beyond white matter lesions to lesions of association cortex. In Geschwind’s (1965) model, even a lesion confined to association cortex could cause a disconnection syndrome, little distinction being made between such lesions and those restricted to white matter tracts (see also Glickstein and Berlucchi, 2008, *this issue*). He argued that ‘*lesions of association cortex, if extensive enough, act to disconnect primary receptive or motor areas from other regions of the cortex in the same or in the opposite hemisphere.... Thus a ‘disconnexion lesion’ will be a large*

lesion either of association cortex or of the white matter leading from this association cortex’ (Geschwind, 1965).

Based on this broader view, Geschwind reappraised conduction aphasia as a disconnection syndrome resulting either from a lesion of the white matter connections or of the perisylvian cortex, the latter acting as relay station between Wernicke’s and Broca’s areas. In Geschwind’s view, Wernicke’s aphasia could also be conceptualized as a disconnection syndrome (Fig. 3). He argued for ‘*the importance of the angular gyrus in acting as a region involved in cross-modal associations, particularly in cross-association between either vision, or touch and hearing. If the angular gyrus is important in the process of associating a heard name to a seen or felt object, it is probably also important for associations in the reverse direction. A name passes through Wernicke’s area, then via the angular gyrus arouses associations in the other parts of the brain*’ (Geschwind, 1965). Wernicke’s aphasia could then result either from a lesion of Wernicke’s area or of its connections to the angular gyrus. But Geschwind admitted that his intuitions, pending experimental anatomical evidence, were to be regarded as ‘*speculative*’.

With the advent of new information arising from structural and functional imaging, it appeared that parts of the Geschwind–Wernicke model represented an over-simplification. Kempler et al. (1988), for example, showed that lesions to the arcuate fasciculus were associated with hypometabolism in Wernicke’s and Broca’s areas only in 50% of the patients, the remaining showing hypometabolism only in Wernicke’s area. Furthermore, the Geschwind–Wernicke model predicted that lesions at any point along the course of the arcuate fasciculus result in an identical aphasia. Yet, clinically, this emerged not to be the case with conduction aphasias forming a heterogeneous group ranging from “Broca-like” to “Wernicke-like” deficits (Levine and Calvanio, 1982). These studies began to raise questions concerning the validity of existing neurocognitive formulations of language.

The dilemma that aphasiologists in specific, and behavioural neurologists in general, had to face stemmed principally

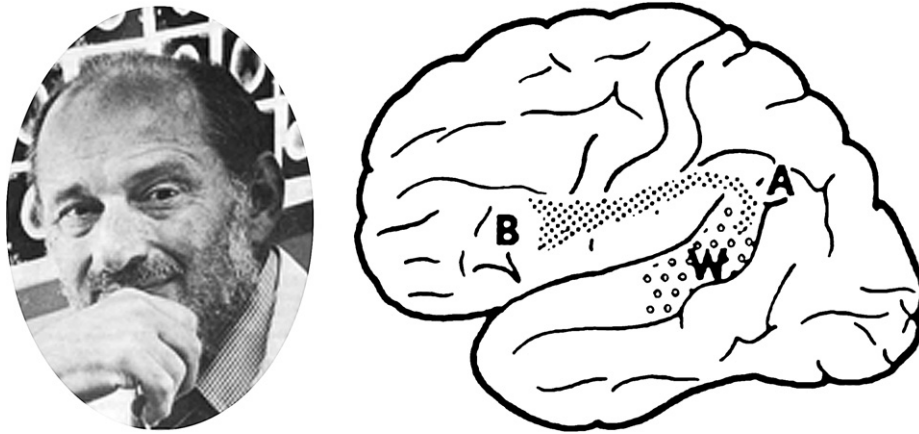


Fig. 3 – Norman Geschwind (1926–1984) and his representation of the language network from his 1970 *Science* paper.

from the lack of sufficient information on human neuroanatomy (see also Catani and Mesulam, 2008, *this issue*). In contrast to the giant strides made in unravelling the connectivity of the monkey brain, the details of connection pathways in the human brain remained stuck in the methodology of the 19th Century. In a scientific commentary in *Nature* Crick and Jones (1993) voiced these concerns to the scientific community: “to interpret the activity of the living human brains, their anatomy must be known in detail.” They urged the “development of new techniques since most of the methods used in the monkeys cannot be used on humans.” A year later, in 1994, Basser et al. (1994) published their seminal paper where they describe for the first time DTI.

DTI, coupled to tractography, offers a non-invasive technique that reconstructs white matter trajectories in the living human brain (see also Jones, 2008, *this issue*; Catani and Thiebaut de Schotten, 2008, *this issue*). By measuring the diffusivity of water along different directions and by tracing a pathway of least hindrance to diffusion, DTI tractography can visualise continuous pathways as inferred from the movement of water molecules subjected to a magnetic gradient (Basser et al., 2000; Le Bihan, 2003). Tractography findings are not necessarily equivalent to data obtained

from post-mortem dissections. Nevertheless, tractography results are likely to reflect highly reproducible features of the human brain anatomy (Catani et al., 2002; Wakana et al., 2004), and tractography-based dissections currently represent the only way to study the connective anatomy of language pathways in living subjects. As will be shown below, the anatomy of the arcuate fasciculus is one question that has been addressed very fruitfully by DTI tractography.

3. The anatomy of the arcuate fasciculus

Reil (1809, 1812) was the first to identify, almost two Centuries ago, a group of fibres running deeply into the white matter of the temporal, parietal and frontal regions located around the Sylvian fissure of each hemisphere (Fig. 4). In 1822 Burdach (1819–1826) described in detail this system of perisylvian fibres and named it the *Fasciculus Arcuatus* (*Arcuate fasciculus*), for the arching shape of its longest fibres. Subsequently, Dejerine (1895) confirmed the findings of the German neuroanatomists but attributed the discovery to Burdach. Dejerine also believed that the arcuate fasciculus was mainly composed of short associative fibres connecting

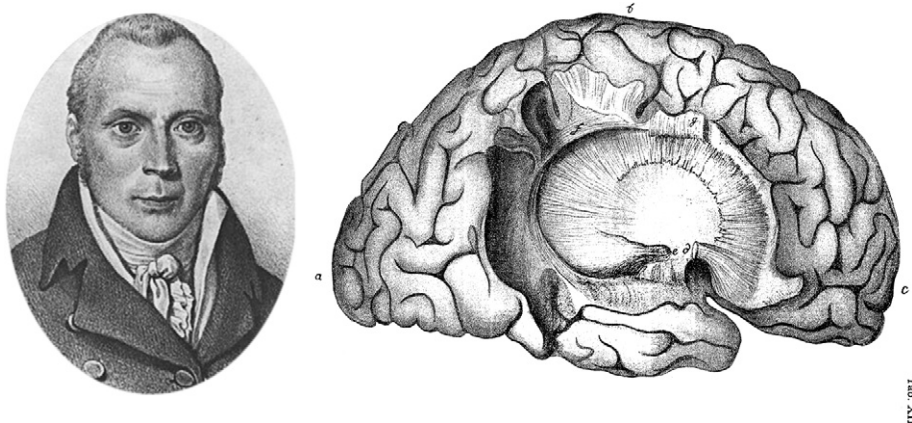


Fig. 4 – Johann Christian Reil (1759–1813) and his description of the arcuate fibres from his 1812 *Archiv für die Physiologie* paper.

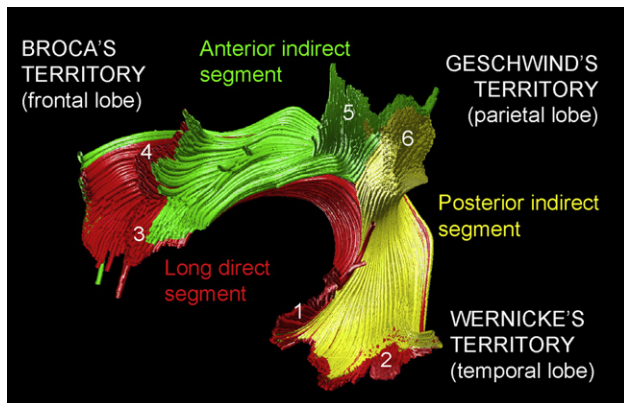


Fig. 5 – Tractography reconstruction of the arcuate fasciculus. Numbers indicate the cortical projections of the segments: 1, superior temporal lobe; 2, middle temporal lobe; 3, inferior frontal and precentral gyrus; 4, middle frontal and precentral gyrus; 5, supramarginal gyrus; 6, angular gyrus (mod. from Catani et al., 2005).

neighbouring perisylvian cortex. As we have seen above, Wernicke hypothesized that language relied on the integrity of a “psychic reflex arc” between temporal and frontal regions. But the arcuate fasciculus was not part of Wernicke’s original anatomical model (Wernicke, 1874). He thought that the temporal and frontal language areas were mutually interconnected by fibres passing through the external capsule and relaying in the cortex of the insula. It was Constantin Von Monakow who first identified the arcuate fasciculus as the tract connecting Broca’s and Wernicke’s areas, a view later accepted by Wernicke in 1908 (Geschwind, 1967). Von Monakov’s statement soon became a dogma in neurology and still today provides the backbone of anatomical models of language.

4. Recent contribution from DTI tractography

Although the existence of the arcuate fasciculus has been confirmed in several post-mortem studies in humans, these methods (e.g., blunt dissections, axonal staining of degenerating axons, etc.) have not shed much light on the detailed anatomy of the relevant fibres. More powerful methods have been used to trace homologous axonal pathways in the monkey but the absence of language in non-human primates raises doubts on the possibility of translating connectional anatomy of putative language pathways from animal to man.

Tractography studies are showing that the anatomy of the arcuate fasciculus is more complex than previously thought (Fig. 5) (Catani et al., 2005). In addition to the long direct segment connecting Wernicke’s area with Broca’s area, there is an indirect pathway consisting of two segments, an anterior segment linking Broca’s territory with the inferior parietal lobule and a posterior segment linking the inferior parietal lobule with Wernicke’s territory. This arrangement not only supports the more flexible architecture of parallel processing (Mesulam, 1990), but also is in keeping with some of the classical neurological models of aphasia, contemporary models of verbal working memory (Baddeley, 2003) and recent functional neuroimaging findings (Jung-Beeman, 2005; Sakai, 2005; Stephan et al., 2003). Additional support for the existence of the three perisylvian segments of the “arcuate fasciculus” comes from human intraoperative electrocorticography (Matsumoto et al., 2004), functional connectivity (Schmithorst and Holland, 2007), post-mortem dissections (Lawes et al., 2008), and experiments in homologous parts of the monkey brain (Deacon, 1992).

Another unexpected finding derived from the tractography dissections of the arcuate fasciculus is the extension of its putative cortical terminations beyond the classical limits of Broca’s and Wernicke’s areas to include part of the middle and precentral frontal gyrus and the posterior middle temporal gyrus, respectively (Catani et al., 2005).

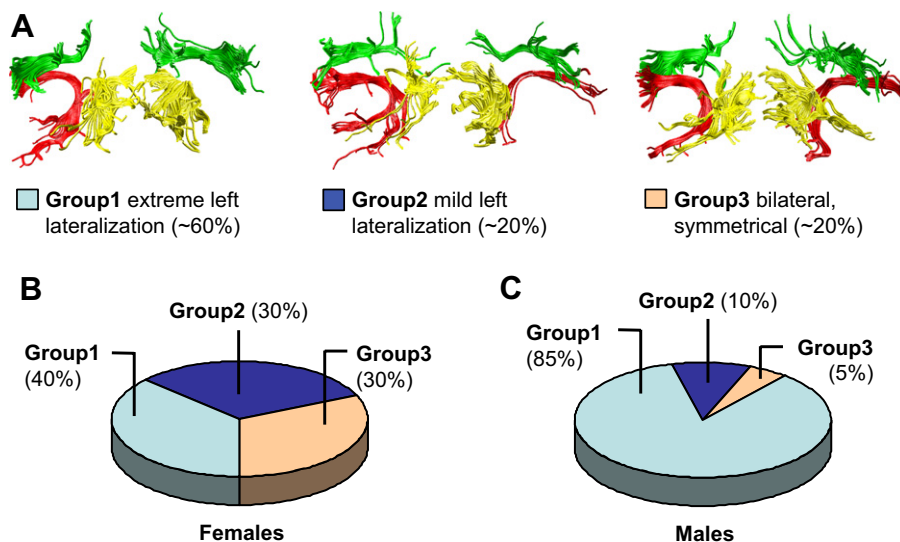


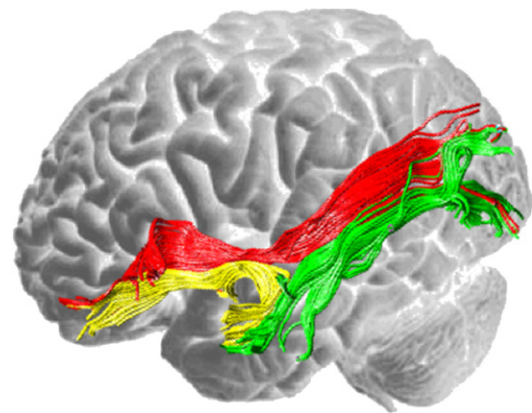
Fig. 6 – Distribution of the pattern of lateralization of the long segment in the normal population and between genders (mod. from Catani et al., 2007).

Hemispheric asymmetry is a key feature of the language network. Differences in the arcuate fasciculus between left and right hemispheres have been demonstrated by microscopic examination of post-mortem specimens (Galuske et al., 2000), by structural T1 MRI (Paus et al., 1999) and by DTI (Buchel et al., 2004; Hagmann et al., 2006; Nucifora et al., 2005; Powell et al., 2006; Catani et al., 2007). Tractography analysis of the degree of lateralization of the three segments (as measured by an indirect index of segment volume) showed an extreme degree of leftward lateralization in ~60% of the normal population (Fig. 6A) (Catani et al., 2007). The remaining ~40% of the population shows either a mild leftward lateralization (~20%) or bilateral, symmetrical pattern (~20%). An extreme degree leftward lateralization is observed in 40% of the female population (Fig. 6B), whereas 85% of males appear to be extremely left lateralised (Fig. 6C). The overall prevalence of leftward asymmetry (Groups 1 and 2 in Fig. 6) in the direct segment of the arcuate fasciculus in the right-handed population is higher (~80%) than that reported for the planum temporale (~65%), the region of the posterior superior temporal gyrus classically associated with language lateralization (Geschwind and Levitsky, 1968). Considering that the prevalence of left functional 'dominance' for language is >90%, asymmetry of the direct segment may represent a more critical anatomical substrate for language lateralization than planum temporale asymmetry (Catani et al., 2007).

Surprisingly, the extreme left lateralization of the direct long segment is associated with worse performance on a complex verbal memory task that relies on semantic clustering for retrieval (i.e., California Verbal Learning Test, CVLT). These findings suggest that lateralization of language to the left hemisphere is a key aspect of human brain organization. Paradoxically less than extreme lateralization might ultimately be advantageous for certain cognitive functions (Catani et al., 2007) (see also Doron and Gazzaniga, 2008, this issue).

5. Beyond the arcuate fasciculus: the ventral pathways

The arcuate fasciculus belongs to the core perisylvian circuitry underlying language. Functional imaging experiments and clinicopathological observations of a language-based neurodegenerative syndrome known as primary progressive aphasia (PPA) have been expanding the boundaries of this core circuitry (for a recent review see Mesulam, 2007). One of the most interesting developments has been the demonstration that areas in the medial, inferior and anterior temporal cortices, traditionally considered outside the canonical language network, may play crucial roles in semantic processing. The interaction of these additional areas with the canonical perisylvian language network may be mediated by a set of ventral tracts such as the inferior longitudinal fasciculus, the uncinate fasciculus, and the inferior fronto-occipital fasciculus (Fig. 7) (for an anatomical description of these tracts see Catani and Thiebaut de Schotten, 2008, this issue). The inferior longitudinal fasciculus carries visual information from occipital areas to the temporal lobe



- Inferior Fronto-Occipital Fasciculus
- Inferior Longitudinal Fasciculus
- Uncinate Fasciculus

Fig. 7 – Tractography reconstruction of the ventral pathways of the left hemisphere.

(Catani et al., 2003a) and it is likely to play an important role in visual object recognition, and in linking object representations to their lexical labels (Mummery et al., 1999). The uncinate fasciculus interconnects the anterior temporal lobe to the orbitofrontal area, including the inferior frontal gyrus (Catani et al., 2002), and may play an important role in lexical retrieval, semantic associations, and aspects of naming that require connections from temporal to frontal components of the language network (e.g., the naming of actions) (Grossman et al., 2004; Lu et al., 2002). The inferior fronto-occipital fasciculus is arguably the only direct connection between occipital and frontal cortex in the human brain (Catani, 2007). It is considered as part of the mirror neuron system and there is preliminary evidence suggesting that this tract is not present in monkey. The relevance of this fasciculus to language is not fully understood but may involve reading and writing (for other functional aspects of these three segments see Gaffan and Wilson, 2008, this issue; Fox et al., 2008, this issue; Ross, 2008, this issue; Epelbaum et al., 2008, this issue; Doricchi et al., 2008, this issue; Raudruff et al., 2008, this issue; Catani and Thiebaut de Schotten, 2008). These ventral pathways are linked to the perisylvian network at least in two different regions, posteriorly, through short U-shaped fibres connecting Wernicke's area to lateral temporo-occipital cortex and anteriorly through intralobar fibres connecting lateral orbitofrontal cortex to Broca's area.

6. Additional directions for DTI and tractography

As illustrated in Fig. 8, information on the anatomy of connections can potentially help to resolve dilemmas posed by cases that superficially appear to defy established neurocognitive

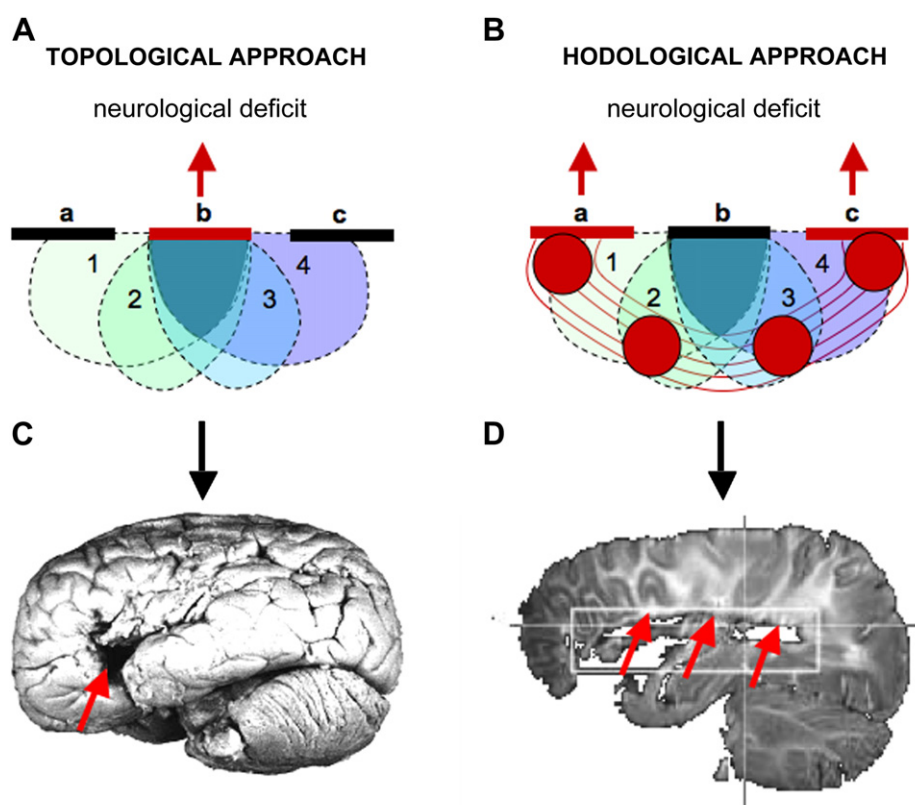


Fig. 8 – Topological and hodological approaches in clinico-anatomical correlation studies. In the upper row an example of a lesion overlap study for clinico-anatomical correlation is represented where four patients present with similar neurological deficits and their respective brain images are overlapped in order to identify a common anatomical substrate. Here we want to highlight that the conclusion that one may draw from this type of studies depends on the hypothesis that is tested and the general framework adopted. (A) A strict topological approach considers brain functions as localized in specific cortical regions. Within this framework the critical area for the same neurological deficit manifested by a group of stroke patients (four in the example, where each area, from 1 to 4, represents the extension of the lesion for each patient) is located at the cortical region of maximum lesion overlap (region b in the example). (B) The hodological (network) approach to brain–behaviour correlation includes a consideration of brain pathways that pass through the damaged area. Within this framework, the neurological deficit could also be attributed to a disconnection between a and c because all lesions affect the same a to c pathway at different levels (red circle). Note that A and B represent the same experiment (i.e., same patients and image analysis), however the conclusions are opposite due to the different approach. (C) Image of the brain of Broca’s aphasic patient showing a lesion to the inferior frontal cortex. Broca, who worked within a topological framework, considered that his patient’s speech deficit was the consequence of the cortical lesion in the inferior frontal lobe. (D) Sagittal MRI image (mod. from [Dronkers et al., 2007](#)) of the same brain shown in (C). Clearly the lesion extends into the white matter of the arcuate (red arrows) of the left hemisphere. If Broca had worked within a hodological framework and performed dissections of his patient’s brain it is probable that he would have attributed the speech deficit to a lesion of the arcuate fasciculus.

models. For example, the site of maximal lesion overlap for a specific syndrome may extend into axonal pathways that interconnect a different set of remote areas, raising the possibility that the critical factor is not necessarily the destruction in the cortical area of overlap but a disconnection of the two remote areas ([Fig. 8](#)).

DTI tractography also has the potential of detecting pathway changes at early stages of neurodegenerative processes affecting language function so that the effects of such changes upon the resultant aphasia can be studied ([Catani, 2006](#)). In primary progressive aphasia, for example, the loss of cortical neurons is accompanied by axonal degeneration along specific white matter pathways ([Fig. 9](#)) ([Catani et al., 2003b](#);

[Borroni et al., 2007](#)). Up to now, morphometric work on PPA had focused on the relationship of cortical degeneration to details of the language impairment. An equally interesting development would be to use DTI to measure microstructural changes in specific tracts and to correlate them with the symptom profile ([Catani, 2006](#)).

Individual differences in the asymmetry of the arcuate fasciculus detected by DTI could conceivably also help to assess recovery potential in aphasias. It is not unreasonable to assume that greater symmetry is likely to lead to better recovery following stroke or neurosurgery. This is an assumption that can be tested experimentally with currently available methodology.

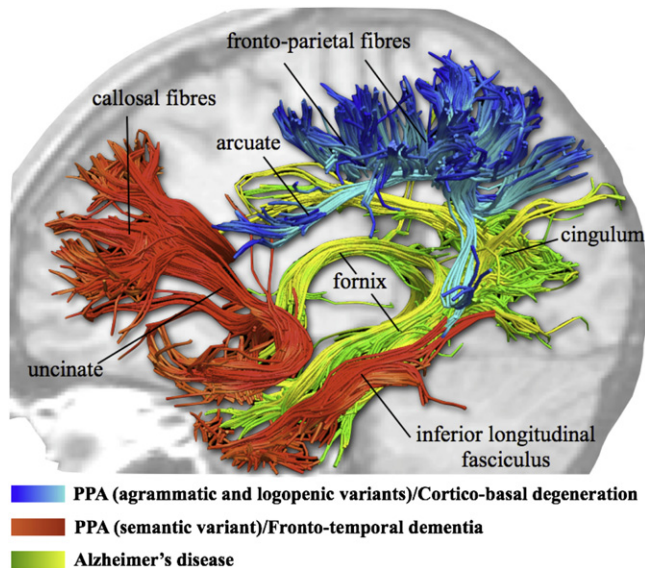


Fig. 9 – Tractography reconstruction of the white matter pathways involved in the most frequent neurodegenerative disorders, some of which affect language function.

7. Concluding remarks and future directions

In this review we have tried to highlight the merits of the hodological (pathway-based) approach to behavioural neurology and its modern pursuit with DTI tractography as applied to language and the arcuate fasciculus. We realize, of course, that mapping symptoms onto single tracts is subjected to the same criticisms directed to narrow cortical localizationism, that our knowledge of human white matter anatomy is still very limited, and that giant strides are needed to reach the level of pathway characterization that has been obtained in the monkey. Nonetheless, DTI tractography applied to the arcuate fasciculus and other pathways is likely to offer productive insights into the connectivity of the human brain and to reconfirm our belief that the disconnection paradigm has still a lot to offer to neurology and psychiatry.

Acknowledgements

MC is funded by the Medical Research Council (UK), the AIMS network MM is funded by the National Institute of Deafness and Communication Disorders (DC008552), National Institute on Aging (AG13854).

REFERENCES

Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Reviews Neuroscience*, 4: 829–839, 2003.
 Bassar PJ, Mattiello J, and LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66: 259–267, 1994.

Bassar PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, and Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44: 625–632, 2000.
 Borroni B, Brambati SM, Agosti C, Gipponi S, Bellelli G, Gasparotti R, Garibotto V, Di Luca M, Scifo P, Perani D, and Padovani A. Evidence of white matter changes on diffusion tensor imaging in frontotemporal dementia. *Archives of Neurology*, 64: 246–251, 2007.
 Buchel C, Raedler T, Sommer M, Sach M, Weiller C, and Koch MA. White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI study. *Cerebral Cortex*, 14: 945–951, 2004.
 Burdach K. *Vom baue und leben des gehirns und rückenmarks*. Leipzig: Dyk, 1819–1826.
 Catani M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Current Opinion In Neurology*, 19: 599–606, 2006.
 Catani M. From hodology to function. *Brain*, 130: 602–605, 2007.
 Catani M, Allin M, Husain M, Pugliese L, Mesulam M, Murray R, and Jones DK. Symmetries in human brain language pathways predict verbal recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104: 17163–17168, 2007.
 Catani M and ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128: 2224–2239, 2005.
 Catani M, Howard RJ, Pajevic S, and Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, 17: 77–94, 2002.
 Catani M, Jones DK, Donato R, and ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, 126: 2093–2107, 2003a.
 Catani M, Piccirilli M, Cherubini A, Tarducci R, Sciarra T, Gobbi G, Pelliccioli G, Petrillo SM, Senin U, and Mecocci P. Axonal injury within language network in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 53: 242–247, 2003b.
 Catani M, Jones DK, and ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, 57: 8–16, 2005.
 Catani M and Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44: 1105–1132, 2008.
 Catani M and Mesulam MM. What is a disconnection syndrome? *Cortex*, 44: 911–913, 2008.
 Crick F and Jones E. Backwardness of human neuroanatomy. *Nature*, 361: 109–110, 1993.
 Deacon TW. Cortical connections of the inferior arcuate sulcus cortex in the macaque brain. *Brain Research*, 573: 8–26, 1992.
 Dejerine J. *Anatomie des centres nerveux*. Paris: Rueff et Cie, 1895.
 Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, and Cabanis EA. Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of leborgne and long. *Brain*, 130: 1432–1441, 2007.
 Doron KW and Gazzaniga MS. Neuroimaging techniques offer new perspectives on callosal transfer and interhemispheric communication. *Cortex*, 44: 1023–1029, 2008.
 Doricchi F, Thiebaut de Schotten M, Tomaiuolo F, and Bartolomeo P. White matter (dis)connections and gray matter (dys)functions in visual neglect: Gaining insights into the brain networks of spatial awareness. *Cortex*, 44: 983–995, 2008.
 Epelbaum S, Pinel P, Gaillard R, Delmaire C, Perrin M, Dupont S, Dehaene S, and Cohen L. Pure alexia as a disconnection syndrome: New diffusion imaging evidence for an old concept. *Cortex*, 44: 962–974, 2008.
 Finger S. *Origins of neuroscience*. New York: Oxford University Press, 1994.
 Fox CJ, Iaria G, and Barton JJS. Disconnection in prosopagnosia and face processing. *Cortex*, 44: 996–1009, 2008.
 Galuske RA, Schlote W, Bratzke H, and Singer W. Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. *Science*, 289: 1946–1949, 2000.
 Gelfand T. Charcot's brains. *Brain and Language*, 69: 31–55, 1999.

- Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain*, 88: 237–294, 1965.
- Geschwind N. Wernicke's contribution to the study of aphasia. *Cortex*, 3: 449–463, 1967.
- Geschwind N. The organization of language and the brain. *Science*, 170: 940–944, 1970.
- Geschwind N and Levitsky W. Human brain: left–right asymmetries in temporal speech region. *Science*, 161: 186–187, 1968.
- Grossman M, McMillan C, Moore P, Ding L, Glosser G, Work M, and Gee J. What's in a name: voxel-based morphometric analyses of mri and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain*, 127: 628–649, 2004.
- Glickstein M and Berlucchi G. Classical disconnection studies of the corpus callosum. *Cortex*, 44: 914–927, 2008.
- Gaffan D and Wilson CRE. Medial temporal and prefrontal function: Recent behavioural disconnection studies in the macaque monkey. *Cortex*, 44: 928–935, 2008.
- Hagmann P, Cammoun L, Martuzzi R, Maeder P, Clarke S, Thiran JP, and Meuli R. Hand preference and sex shape the architecture of language networks. *Human Brain Mapping*, 27: 828–835, 2006.
- Jung-Beeman M. Bilateral brain processes for comprehending natural language. *Trends in Cognitive Sciences*, 9: 512–518, 2005.
- Jones DK. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*, 44: 936–952, 2008.
- Kempler D, Metter EJ, Jackson CA, Hanson WR, Riege WH, Mazziotta JC, and Phelps ME. Disconnection and cerebral metabolism. The case of conduction aphasia. *Archives of Neurology*, 45: 275–279, 1988.
- Lawes IN, Barrick TR, Murugam V, Spierings N, Evans DR, Song M, and Clark CA. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage*, 39: 62–79, 2008.
- Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion mri. *Nature Reviews Neuroscience*, 4: 469–480, 2003.
- Levine D and Calvanio R. *Conduction aphasia*. Lisse: Swets and Zeitlinger, 1982.
- Lichtheim L. On aphasia. *Brain*, 7: 433–484, 1885.
- Lu LH, Crosson B, Nadeau SE, Heilman KM, Gonzalez-Rothi LJ, Raymer A, Gilmore RL, Bauer RM, and Roper SN. Category-specific naming deficits for objects and actions: semantic attribute and grammatical role hypotheses. *Neuropsychologia*, 40: 1608–1621, 2002.
- Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Najm I, Bingaman W, Shibasaki H, and Luders HO. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain*, 127: 2316–2330, 2004.
- Mesulam MM. Imaging connectivity in the human cerebral cortex: the next frontier? *Annals of Neurology*, 57: 5–7, 2005.
- Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*, 28: 597–613, 1990.
- Mesulam MM. Primary progressive aphasia: a 25-year retrospective. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21: S8–S11, 2007.
- Mummery CJ, Patterson K, Wise RJ, Vandenberghe R, Price CJ, and Hodges JR. Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. *Brain*, 122: 61–73, 1999.
- Nucifora PG, Verma R, Melhem ER, Gur RE, and Gur RC. Leftward asymmetry in relative fiber density of the arcuate fasciculus. *Neuroreport*, 16: 791–794, 2005.
- Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins DL, Blumenthal J, Giedd JN, Rapoport JL, and Evans AC. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science*, 283: 1908–1911, 1999.
- Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Noppeney U, Koepp MJ, and Duncan JS. Hemispheric asymmetries in language-related pathways: a combined functional mri and tractography study. *Neuroimage*, 32: 388–399, 2006.
- Reil JC. Die Sylvische Grube oder das Thal, das gestreifte grobe hirnganglium, dessen kapsel und die seitentheile des grobn gehirns. *Archiv für die Physiologie*, 9: 195–208, 1809.
- Reil JC. Die vördere commissur im groben gehirn. *Archiv für die Physiologie*, 11: 89–100, 1812.
- Ross ED. Sensory-specific amnesia and hypoemotionality in humans and monkeys: Gateway for developing a hodology of memory. *Cortex*, 44: 1010–1022, 2008.
- Rudrauff D, Mehta S, and Grabowski T. Disconnection's renaissance takes shape: Formal incorporation in group-level lesion studies. *Cortex*, 44: 1084–1096, 2008.
- Sakai KL. Language acquisition and brain development. *Science*, 310: 815–819, 2005.
- Schmithorst VJ and Holland SK. Sex differences in the development of neuroanatomical functional connectivity underlying intelligence found using bayesian connectivity analysis. *Neuroimage*, 35: 406–419, 2007.
- Stephan KE, Marshall JC, Friston KJ, Rowe JB, Ritzl A, Zilles K, and Fink GR. Lateralized cognitive processes and lateralized task control in the human brain. *Science*, 301: 384–386, 2003.
- Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, and Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*, 230: 77–87, 2004.
- Wernicke C. *Der aphasische symptomcomplex*. Ein psychologische studie auf anatomischer basis. Breslau: Cohn & Weigert, 1874.

The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state

言語と失語症における弓状束と離断のテーマ：歴史と現在の状況

• Marco Catani and Marsel Mesulam

1. はじめに

言語は、言葉という任意の記号を媒介として、思考や経験を符号化し、精緻に表現し、伝達することができる非常に複雑な能力である。言語ネットワークの首尾一貫した機能と、他の神経認知ネットワークとの相互作用は、一連の整然とした相互接続に依存している。言語関連の経路に関する現在の理解の多くは19世紀の神経解剖学者である Reil, Burdach, Meynert, Wernicke, Dejerine らの先駆的な研究に基づいている。1960年代 Geschwind は一連の影響のある論文の中で、これらの初期の解剖学的知見を結晶化させ、動物と人間の両方における解剖学的、生理学的、神経学的研究から得られた脳の結合性に関する新たな洞察を加えた (Geschwind, 1965, 1970; Geschwind and Levitsky, 1968)。

Geschwind が頼りにしていた人間の脳の神経解剖は、主に固定された標本を手で解剖し、ミエリンを染色した切片で変性を追跡することに基づいていた。しかし、最近の磁気共鳴画像法の発展により、生きている人間の脳の白質経路を再構築できる拡散テンソル画像 (DTI) トラクトグラフィ (Jones, 2008, 本冊; Catani and Thiebaut de Schotten, 2008, 本冊も参照) に基づいた新しい手法が導入された。ヒトの接続解剖学に関する情報の流入により、行動神経学における離断アプローチが近代化され、分散型大規模ネットワークに基づく認知モデルが再活性化される可能性が高い (Catani and Mesulam, 2008, 本冊)。本論文では、弓状束と言語に特に焦点を当てて、これらの動向とその歴史的背景を概観する。

2. 言語障害の離断の説明

離断という言葉は、一般に、白質の結合に障害が生じ、高次の認知能力の機能障害を引き起こす古典的な症候群を示すために用いられる (Catani and ffytche, 2005; Mesulam, 2005)。この用語は19世紀後半に Wernicke (1874) が記述した、他のすべての症候群の原型となる離断症候群 (伝導性失語症) をきっかけに普及した。Wernicke は、彼の前任者である Theodore Meynert と同様、脳を、運動行為 (一次運動野に局在) や感覚体験 (一次視覚野、体性感覚野、聴覚野、嗅覚野、味覚野に局在) に関連する「記憶心像」を含むモザイク状の領域として考えた。また、高次認知機能は、運動や知覚とは異なり、特定の領域に局在するのではなく、運動や感覚の記憶像がある領域が連想的に結合することで生まれるとした。Wernicke (1874) は、この「一般原理」に基づいて、最初の言語のネットワークモデルを構築した (図1)。「運動機能を持つ第一前頭回 (現代の命名法では第三前頭回) は運動心像の中心として働き、感覚的な性質を持つ第一側頭回は音響心像の中心と見なすことができ、島皮質に収束する固有線維は媒介アーク反射を形成する。」彼は、「失語症は、この経路のどのような障害によっても引き起こされる可能性がある、しかし、臨床像はかなり異なる可能性があり、関係する経路の特定のセグメントに関連している」と主張した。Wernicke によると「自発的な運動生成、つまり意識的に形成された言葉は、音の関連する記憶心像を介した運動心像の再認 rearsal によってもたらされるだろう」とのことである。彼の考えでは、自発話は遠く離れた皮質領域の相互作用から生じるものである。その結果、伝導失語症の患者に見られる特徴的な偏相性のある発話は、側頭領域が脳下の接続を介してブローカ野の音声出力を監視できないことの表れであると解釈した。Wernicke モデルは、現在の認知ネットワークモデルの先駆けとなった。彼の最大の功績は、彼のアイデアを臨床解剖相関法に定着させたことである。彼は患者の行動障害を注意深く記述し、死後剖検から得られた解剖学的所見と結びつけた。彼のおかげで、失語症学は人間の脳の結線解剖学と密接に関係する学問となった。

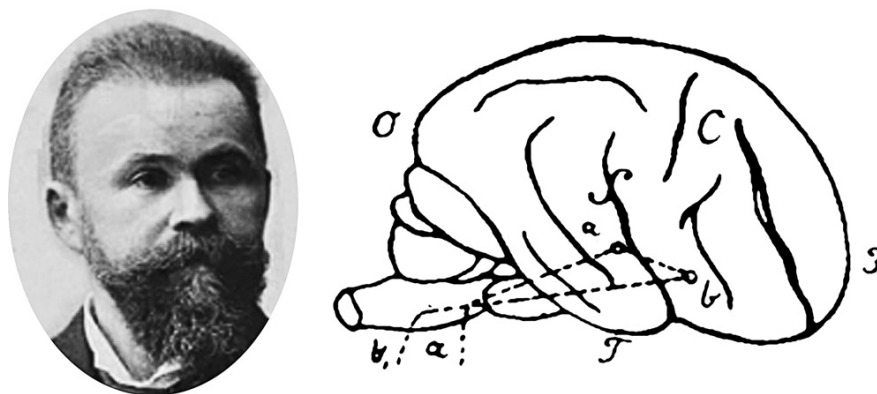


Fig. 1 – Carl Wernicke (1848–1905) and his representation of the language network from his 1874 MD thesis.

フランスでは、シャルコー Charcot がウェルニッケ Wernicke の思想をサルペトリエール Salpêtrière の「マルディの講義」で医学生に伝えたことにより、連合理論が普及した (Gelfand, 1999)。しかし、離断パラダイムに対してフランス神経学が最もエレガントな貢献をしたのは、Jules Dejerine ジュール・デジェリン Jules Dejerine であった。Dejerine は、正常な書字能力を持つ患者に読字障害 (純粋失読) が生じることを、純粋な離断機構を用いて見事に説明し、死後剖検でそれを実証したのである (Epelbaum ら 2008 本号)。

Wernicke が伝導性失語症を報告した直後、Lichtheim (1885) は離断パラダイムを拡張し、さまざまな失語症候群を包括的に説明した。Lichtheim は、ブローカ野とウェルニッケ野が解剖学的には特定されていない概念中枢につながっているという仮説を立て、ウェルニッケ失語症に超皮質感

覚失語症と超皮質運動失語症という2つの失語症を加え、それぞれ概念中枢が運動中枢や聴覚言語中枢から切り離されていると解釈した(図2)。超皮質感覚性失語症では、聞いた言葉が思考中枢に届かず、言葉を理解することができず、超皮質運動性失語症では、思考中枢からブローカ野への入力の伝達がうまくいかず、考えたことを言葉にすることができない。

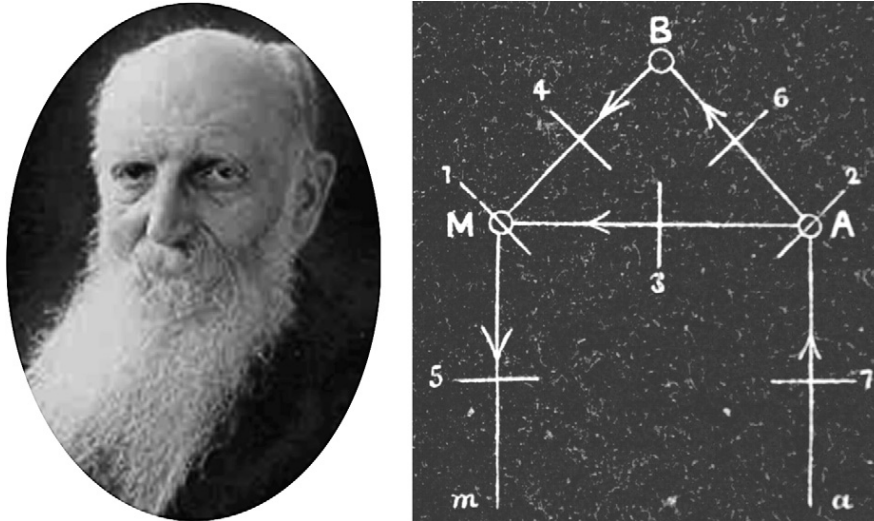


Fig. 2 – Ludwig Lichtheim (1845–1928) and his representation of the language network from his 1885 Brain paper.

Lichtheim は Wernicke の考えを簡潔で直感的な図に変換し、臨床家の標準的な参考資料となった。しかし Lichtheim は、ほとんど裏付けのない仮説的な中枢や接続を導入した。彼の図は、解剖学的な対応を必要とせずに、臨床的な経験的観察を最もよく説明する理論的な枠組みに適合させる目的で作成された。この図は、結線が、個々の皮質領域に局在する特殊な情報の貯蔵庫間の「伝達装置」であるという、脳機能の機械的な見方を促進した。このような脳機能へのアプローチには批判が相次ぎ、ジョン・ヒュリングス・ジャクソン John Hughlings Jackson, コンスタンティン・フォン・モナコウ Constantin von Monakow, ヘンリー・ヘッド Henry Head, カール・ラシュリー Karl Lashley, クルト・ゴールドスタイン Kurt Goldstein など、多くの著名な研究者から臨床解剖学的関連法が攻撃されることになった(総説は Finger, 1994 参照)。

これらの著者は、多くの点で、現代の神経科学においても有効な重要な批判を展開した。まず、症状の局在化と機能の局在化は同一ではないと警告している。例えば、John Hughlings Jackson は、言葉の流暢性が右半球よりも左半球の損傷によって影響を受けやすいことに疑いの余地はないとした。しかし、ジャクソンは、観察可能な症状が、影響を受けた機能のための特別な中枢の位置を特定すると考えることに難色を示した。彼は、いくつかの症状が、脳の他の領域に対する損傷の2次的な影響によるものである可能性が十分にあると主張した。彼はまた、損傷部位が無傷の脳の一部であったときに損傷部位が何をしていたかよりも、損傷部位の恩恵を受けていない脳の残りの部分が何をしていたかを知るために、病変がより有用であると考えていた(Finger, 1994)。

このような局在化論者とそれに反対する人々との間の弁証法は1960年代のノーマン・ゲシュウィンド Norman Geschwind の研究まで、数十年にわたって続いた。ゲシュウィンドは20世紀の新しい神経科学から得られた証拠に基づいて、結線や特殊な皮質領域の機能的役割を再解釈することで、局在論的アプローチに新たな信頼性をもたらした。彼はまた、離断パラダイムを白質の病変から連合皮質の病変へと拡張した。Geschwind (1965) のモデルでは、連合皮質に限局した病変であっても離断症候群を引き起こす可能性があり、そのような病変と白質経路に限局した病変とはほとんど区別されなかった(Glickstein and Berlucchi, 2008, this issue も参照)。彼は「連合皮質の病変が十分に拡大した場合、一次受容領域または運動領域を、同じ半球または反対半球の皮質の他の領域から切り離すように作用する」と主張した。したがって「接続障害」は、連合皮質またはこの連合皮質からつながる白質のいずれかの大きな病変となる」(Geschwind, 1965)。

Geschwind は、この広い視野に基づき、伝導失語症を、白質の結合部、または、ウェルニッケ領域とブローカ領域の間の中継基地として機能する島周囲皮質の病変に起因する離断症候群として再評価した。Geschwind の考えでは、ウェルニッケ失語症は切断症候群としても概念化される(図3)。彼は「角回が交差モダルな関連付け、特に視覚や触覚と聴覚の間の交差連想に関与する領域として機能することの重要性」を主張した。角回が、聞いた名前を見たり感じたりした物に関連付ける過程で重要であるならば、おそらく逆方向の関連付けにも重要である。ある名称がウェルニッケ野を通過し、角回を経由して脳の他の部分の連想を引き起こす(Geschwind, 1965)。ウェルニッケ失語症は、ウェルニッケ野の病変か、角回との結合部の病変のいずれかによって生じる可能性がある。しかし Geschwind は、実験的な解剖学的証拠が得られるまでは、彼の直感「推測」とみなされるべきであることを認めている。

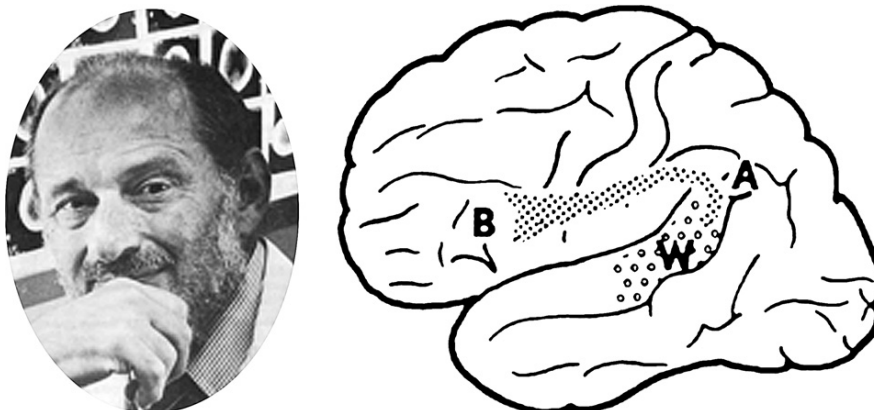


Fig. 3 – Norman Geschwind (1926–1984) and his representation of the language network from his 1970 Science paper.

構造的・機能的な画像処理から得られる新しい情報の出現により Geschwind-Wernicke モデルの一部が単純化されすぎていると考えられるようになった。例えば Kempler ら (1988) は、弓状束病変がウェルニッケ領域とブローカ領域の代謝低下と関連するのは、患者の 50 % のみであり、残りはウェルニッケ領域のみの代謝低下であることを示した。さらに Geschwind-Wernicke モデルでは、弓状束のどの位置に病変があっても、同じ失語症になると予測されていた。しかし、臨床的にはそうではなく、伝導性失語症は「ブローカ様」から「ウェルニッケ様」までの異質なグループを形成していることが明らかになった (Levine and Calvanio, 1982)。これらの研究は、言語に関する既存の神経認知的な定式化の妥当性に疑問を投げかけるものであった。

失語症学者や行動神経学者が直面していたジレンマは、主に人間の神経解剖学に関する十分な情報がなかったことに起因している (Catani and Mesulam, 2008, 本号も参照)。サル脳の接続性が飛躍的に向上したのとは対照的に、ヒト脳の接続経路の詳細は 19 世紀の方法論にとどまっていた。生きている人間の脳の活動を解釈するためには、その解剖学的構造を詳細に知る必要がある。彼らは「サルで使われている方法のほとんどは人間には使えないので、新しい技術の開発」を求めた。その 1 年後の 1994 年 Basser らは初めて DTI について述べた画期的な論文を発表した。

DTI は、トラクトグラフィと組み合わせることで、生きている人間の脳の白質の軌跡を再構築する非侵襲的な技術となる (Jones, 2008, 本号; Catani and Thiebaut de Schotten, 2008, 本号も参照)。DTI トラクトグラフィは、異なる方向に沿って水の拡散性を測定し、拡散に対する障害が最も少ない経路をたどることで、磁気勾配を受けた水分子の動きから推測される連続的な経路を視覚化することができる (Basser et al.2000; Le Bihan, 2003)。トラクトグラフィの結果は、必ずしも死後の解剖から得られたデータと同等ではない。しかし、トラクトグラフィの結果は、ヒト脳の解剖学的特徴のうち、再現性の高いものを反映している可能性が高く (Catani et al.,2002; Wakana et al.2004)、トラクトグラフィに基づく解剖は、現在のところ、生きている被験者の言語経路の接続解剖学を研究する唯一の方法となっている。以下に示すように、弓状束の解剖は DTI トラクトグラフィによって非常に有益な成果を上げている問題の一つである。

3. 弓状束の解剖学的特徴

ライル Reil (1809, 1812) は、約 2 世紀前に、両半球のシルビウス裂周辺にある側頭、頭頂、前頭領域の白質に深く走る線維群を初めて発見した (図 4)。1822 年 Burdach (1819-1826) は、この周シルビウス繊維のシステムを詳細に記述し、最も長い繊維がアーチ状になっていることから弓状束 Fasciculus Arcuatus (Arcuate fasciculus) と名付けた。その後 Dejerine (1895) はドイツの神経解剖学者の発見を確認したが Burdach の発見であるとした。また、デジェリンは、弓状束は主に隣接するシルビウス裂周辺皮質を結ぶ短い連合線維で構成されていると考えていた。先に見たように、ウェルニッケは言語が側頭部と前頭部の間の「心的反射弧」の完全性に依存しているという仮説を立てていた。しかし、弓状束はウェルニッケの最初の解剖学的モデルには含まれていなかった (Wernicke, 1874)。彼は、側頭と前頭の言語野は、外被を通過して島皮質で中継される繊維によって相互に接続されていると考えていた。ブローカ野とウェルニッケ野をつなぐ道として弓状束を最初に同定したのはコンスタンティン・フォン・モナコフであり、この見解は後にウェルニッケが 1908 年に受け入れた (Geschwind, 1967)。フォン・モナコフの発言はすぐに神経学のドグマとなり、今日でも言語の解剖学的モデルの背骨となっている。

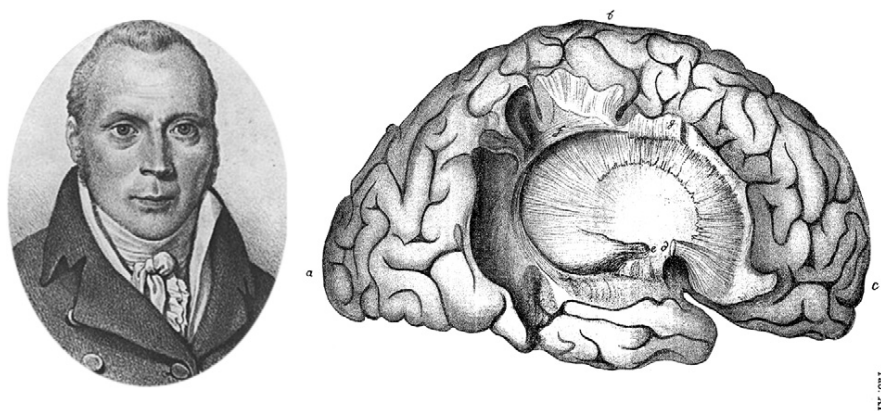


Fig. 4 – Johann Christian Reil (1759–1813) and his description of the arcuate fibres from his 1812 Archiv für die Physiologie paper.

4. DTI トラクトグラフィによる最近の貢献

人間の死後の研究で弓状束の存在が確認されているが、これらの方法 (例えば、鈍的な解剖、変性した軸索の軸索染色など) では、関連する線維の詳細な解剖学にはあまり光が当てられていない。より強力な方法を用いてサルの相同軸索経路を追跡したが、ヒト以外の霊長類には言語が存在しないため、仮説的な言語経路の接続解剖学を動物から人間に翻訳する可能性には疑問が残る。

トラクトグラフィの研究により、弓状束群の解剖学的構造は、これまで考えられていたよりも複雑であることがわかってきた (図 5 Catani et al.2005)。ウェルニッケ領域とブローカ領域を結ぶ長い直接経路に加えて、ブローカ領域と下頭頂小葉を結ぶ前部セグメントと、下頭頂小葉とウェルニッケ領域を結ぶ後部セグメントの 2 つのセグメントからなる間接経路がある。この配置は、並列処理のより柔軟な構造を支持するだけでなく (Mesulam, 1990)、古典的な失語症の神経学的モデル、言語作業記憶の現代的モデル (Baddeley, 2003)、および最近の機能的神経画像の知見 (Jung-Beeman, 2005; Sakai, 2005; Stephan et al., 2003) と一致している。さらに、ヒトの術中の皮質電図 (Matsumoto et al., 2004)、機能的結合性 (Schmithorst and Holland, 2007)、死後の解剖 (Lawes et al.2008)、サルの脳の相同部位での実験 (Deacon, 1992) から「弓状束」の 3 つの周囲のセグメントの存在が裏付けられている。

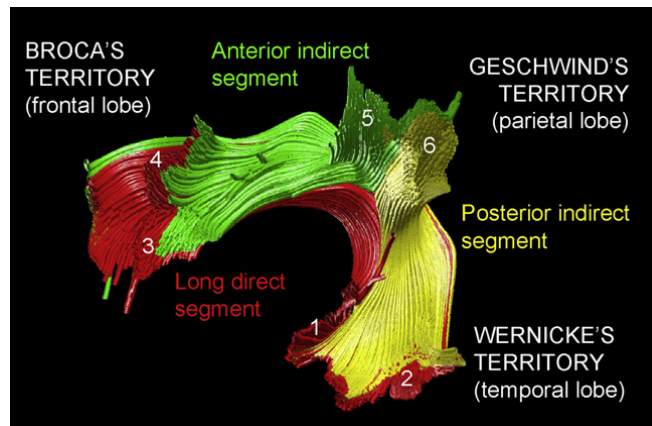


図5 弓状束のトラクトグラフィーによる再構成。数字は各セグメントの皮質への投射を示す。1: 上側頭葉, 2: 中側頭葉, 3: 下前頭・腹前部回, 4: 中前頭・腹前部回, 5: 上頭回, 6: 角回 (Catani et al.2005 を改変)

弓状束のトラクトグラフィー解析から得られたもう一つの予想外の発見は、弓状束の皮質末端が、従来のブローカ領域とウェルニッケ領域の範囲を超えて、それぞれ中前頭回と中前頭回の一部を含んでいることである(Catani ら 2005)。

半球の非対称性は、言語ネットワークの重要な特徴である。これまで、弓状束の左右の違いは、死後の標本の顕微鏡検査 (Galuske et al.2000), T1 MRI の構造解析 (Paus et al.1999), DTI の解析 (Buchel et al.,2004, Hagmann et al.,2006, Nucifora et al., 2005, Powell et al.,2006, Catani et al.,2007) によって明らかにされてきた。3つのセグメントの側方化の度合い(セグメントの体積の間接的な指標で測定)をトラクトグラフィーで分析したところ、健康者の約60%が極端に左方に側方化していることがわかった(図6A Catani et al.,2007)。残りの40%の人は、軽度の左方偏位(-20%)か、両側に対称的なパターン(-20%)を示す。女性の40%には極端な左方偏位が見られ(図6B), 男性の85%には極端な左方偏位が見られた(図6C)。右利きの集団における弓状束の直接部の左向き非対称性(図6のグループ1および2)の全体的な有病率は、言語の側方化と古典的に関連する上側頭回後部の領域である側頭板(-65%)で報告されたものよりも高い(-80%, Geschwind and Levitsky, 1968)。言語に対する左機能の「優位性」の有病率が90%以上であることを考慮すると、直接分節の非対称性は、側頭平面の非対称性よりも、言語の側方化のより重要な解剖学的基盤を表しているのかもしれない(Catani et al.,2007)。

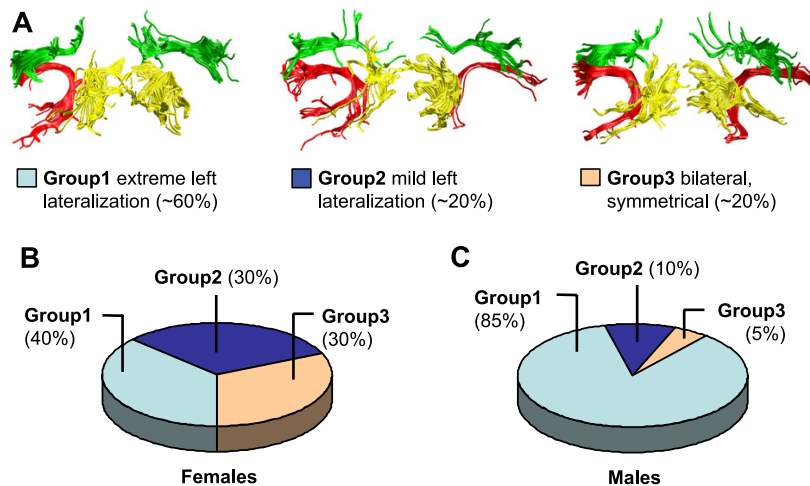


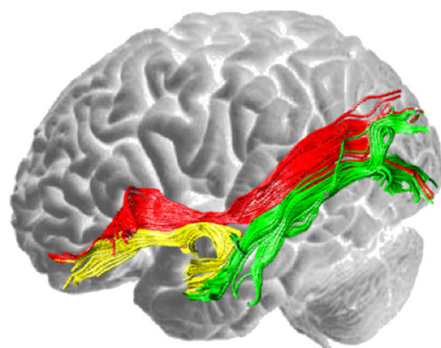
図6 健康者および男女間における長節の側方化パターンの分布 (Catani ら 2007 より改変)

驚くべきことに、直接長節の極端な左方化は、意味的なクラスタリングに依存して検索を行う複雑な言語記憶課題(カリフォルニア言語学習テスト, CVLT)の成績低下と関連していた。これらの知見は、言語の左半球への側方化が人間の脳組織の重要な側面であることを示唆している。逆説的に言えば、極端な側方化ではなく、ある種の認知機能には最終的に有利であるかもしれない(Catani et al., 2007) (Doron and Gazzaniga, 2008, 本号も参照)。

5. 弓状束を超えて: 腹側経路

弓状束は、言語を司る核となるシルビウス裂周辺の回路に属している。原発性進行性失語症(PPA)として知られる言語ベースの神経変性症候群の機能的脳画像実験と臨床病理学的観察により、この中核回路の境界が拡大している(最近の総説は Mesulam, 2007 参照)。最も興味深い進展の一つは、従来、正統的な言語ネットワークから外れていると考えられていた内側、下側、前側頭皮質の領域が、意味処理において重要な役割を果たしていることを示したことである。これらの追加領域と正統的なシルビウス裂周辺言語ネットワークとの相互作用は、下縦束 inferior longitudinal fasciculus, 鉤状束 uncinate fasciculus, 下前頭後頭束 nferior frontooccipital fasciculus などの一連の腹側経路によって媒介されている可能性がある(図7 これらの経路の解剖学的な説明については、Catani and Thiebaut de Schotten, 2008, 本号を参照)。下縦束 inferior longitudinal fasciculus は、後頭部からの視覚情報を側頭葉に伝達し(Catani ら 2003a), 視覚的物体認識や、物体の表現とその語彙的なラベルを結びつけるのに重要な役割を果たしていると考えられる(Mummery ら 1999)。鉤状束 uncinate fasciculus は、前側頭葉 anterior temporal lobe と下前頭回 inferior frontal gyrus を含む眼窩前頭領域 orbitofrontal are を相互に連結しており(Catani et al., 2002), 語彙検索、意味的関連付け、および言語ネットワークの側頭から前頭への連結を必要と

する命名の側面 (例えば、行動の命名) において重要な役割を果たしていると考えられる (Grossman et al., 2004; Lu et al., 2002)。下前頭後頭束 inferior fronto-occipital fasciculus は、人間の脳の中で後頭葉と前頭葉の間を直接結ぶ唯一の束であると言われている (Catani, 2007)。この筋道はミラーニューロンシステムの一部と考えられており、サルにはこの筋道が存在しないことを示唆する予備的な証拠がある。この筋道の言語との関連性は完全には解明されていないが、読み書きに関係している可能性がある (これら3つのセグメントのその他の機能的側面については Gaffan and Wilson, 2008, this issue; Fox et al., 2008, this issue; Ross, 2008, 本号; Epelbaum et al., 2008, 本号; Doricchi et al., 2008, 本号; Raudruff et al., 2008, 本号; Catani and Thiebaut de Schotten, 2008 を参照)。これらの腹側の経路は、少なくとも2つの異なる領域で、後部ではウェルニッケ領域と外側の側頭後頭皮質をつなぐU字型の短い線維を介して、また、前部では外側の眼窩前頭皮質とブローカ領域をつなぐ柱状の線維を介して、それぞれ島周囲のネットワークにつながっている。



- Inferior Fronto-Occipital Fasciculus
- Inferior Longitudinal Fasciculus
- Uncinate Fasciculus

図7 左半球の腹側経路のトラクトグラフィ再構成図。

6. DTIとトラクトグラフィのさらなる方向性

図8に示すように、接続の解剖学的情報は、表面的には確立された神経認知モデルに反しているように見えるケースがもたらすジレンマを解決するのに役立つ可能性がある。例えば、特定の症候群で病変が最も重なっている部位は、別の遠隔地をつなぐ軸索経路にまで広がっている可能性があり、決定的な要因は必ずしも皮質の重なっている部分の破壊ではなく、2つの遠隔地の切断である可能性が出てくる (図8)。

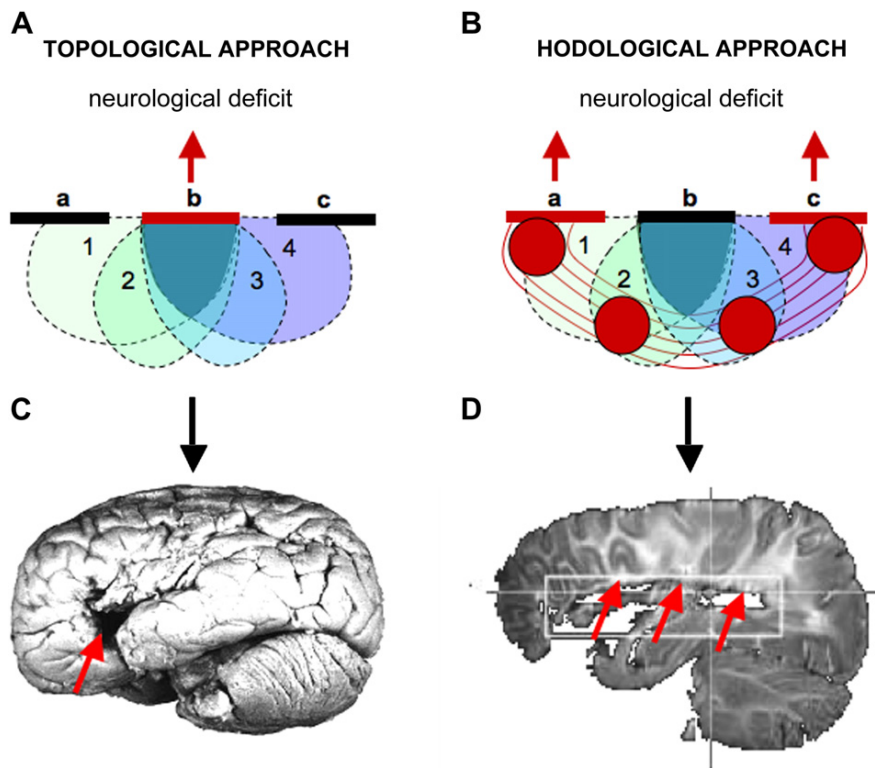


図8 臨床解剖学的相関研究におけるトポロジーとホドロジーのアプローチ。上段は、臨床解剖学的相関のための病変オーバーラップ研究の例で4人の患者が同様の神経学的障害を呈し、共通の解剖学的基質を特定するために、それぞれの脳画像をオーバーラップさせている。この種の研究から導き出される結論は、検証される仮説と採用される一般的な枠組みに依存することを強調しておきたい。(A) 厳密なトポロジカルアプローチでは、脳の機能は特定の皮質領域に局在すると考える。この枠組みでは、複数の脳卒中患者 (例では4人、1から4までの各領域は各患者の病変の広がりを表す) が示す同じ神経学的障害に対する重要な領域は、病変の重なりが最大となる皮質領域 (例ではb領域) に位置する。(B) 脳と行動の相関関係を示すホドロジー (ネットワーク) アプローチでは、損傷部位を通過する脳の経路を考慮する。この枠組みでは、すべての病変が同じ a-c 経路に異なるレベルで影

響を与えているため、神経障害は a-c 間の離断に起因するとも考えられる(赤丸)。なお A と B は同じ実験(同じ患者、同じ画像解析)であるが、アプローチが異なるため、結論は逆になっている。(C) 下前頭葉に病変が見られるブローカ失語症患者の脳の画像。トポジカルな枠組みで仕事をしていたブローカは、患者の言語障害は下前頭葉の皮質の病変の結果であると考えた。(D) (C) と同じ脳の矢状断 MRI 画像 (Dronkers et al., 2007 からの改変)。明らかに病変は左半球の弧状部(赤矢印)の白質にまで及んでいる。もし Broca が組織学的な枠組みの中で患者の脳の解剖を行っていたならば、彼は言語障害を弓状束の病変に起因すると考えたことだろう。

また DTI トラクトグラフィは、言語機能に影響を与える神経変性プロセスの初期段階で経路の変化を検出できる可能性があり、そのような変化が結果として生じる失語症に与える影響を研究することができる (Catani, 2006)。例えば、原発性進行性失語症では、皮質ニューロンの減少に伴い、特定の白質経路に沿って軸索の変性が起こる(図 9 Catani et al., 2003b; Borroni et al. 2007)。これまで、PPA の形態学的研究は、皮質変性と言語障害の詳細との関係に焦点を当てていた。同様に興味深い展開として DTI を用いて特定の経路の微細構造の変化を測定し、それを症状プロファイルと関連させることが考えられる (Catani, 2006)。

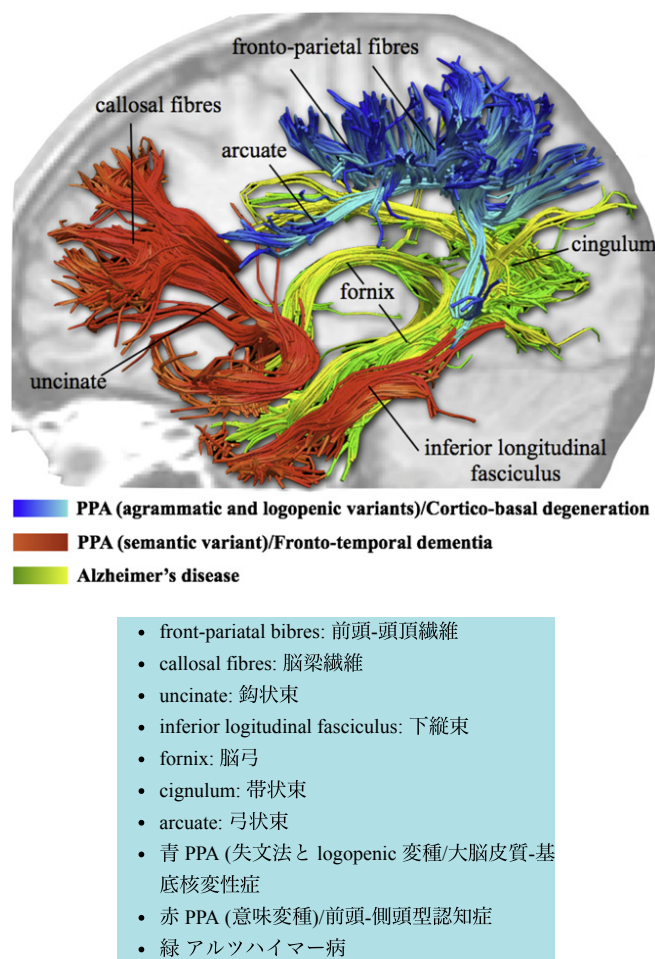


図 9 最も頻度の高い神経変性疾患 (言語機能に影響を及ぼすものもある) に関与する白質経路のトラクトグラフィによる再構成。

DTI で検出された弓状束非対称性の個人差は、失語症の回復可能性の評価にも役立つと考えられる。対称性が高いほど、脳卒中や脳外科手術後の回復が良好になる可能性が高いと考えるのは不合理ではない。これは、現在利用可能な方法で実験的に検証することができる仮説である。

7. 結論と今後の方向性

このレビューでは、行動神経学へのホドロジー (経路ベース) アプローチと、言語と弓状束に適用される DTI トラクトグラフィによる現代的な追求のメリットを強調することを試みた。もちろん、症状を単一のトラクトにマッピングすることは、狭い皮質の局在化に向けられたのと同じ批判にさらされること、人間の白質解剖に関する知識はまだ非常に限られていること、サルで得られた経路の特徴付けのレベルに到達するには大きな前進が必要であることを理解している。とはいえ、弓状束やその他の経路に DTI トラクトグラフィを適用することで、ヒトの脳の結合性について生産的な洞察が得られる可能性があり、離断パラダイムが神経学や精神医学に提供できるものがまだたくさんあるという信念を再確認することができる。